

КЛИНИКА И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ

Г. В. Клиточенко, Н. В. Малюзинская, И. В. Петрова

**Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра детских болезней педиатрического факультета, Россия,**

*klitoch@mail.ru,
maluzginskaia@yandex.ru,
irina-petrova_09@mail.ru*

В статье представлены современные данные о возможностях диагностики и лечения наследственных нарушений обмена гликозаминогликанов у детей. Представлены также данные о клинических проявлениях и патогенезе. Особое внимание уделено заместительной терапии данного патологического состояния.

Ключевые слова: *дети, мукополисахаридозы, клиника, диагностика, заместительная терапия.*

Мукополисахаридозы (МПС) относятся к редким наследственным заболеваниям. Это обстоятельство исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований. Для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия [1]. Это группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), приводящим к поражению органов и тканей. Обусловлены мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул. Наследственная лизосомальная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента альфа-идуронидазы и протекающая с различными клиническими проявлениями: задержкой роста, умственной отсталостью, поражением нервной системы, сердечно-легочными нарушениями, гепато-спленомегалией, множественными дизостозами, помутнением роговицы. Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации, а при тяжелом течении болезни – к летальному исходу.

Заболевание встречается с популяционной частотой 1:40 000 – 1:100 000 новорожденных.

Патогенез заключается в накоплении различных типов ГАГ, характеризуется соматической манифестацией в виде лицевого дисморфизма, гепатоспленомегалией, поражением сердца, дыхательной системы, изменениями скелета, неврологической симптоматикой, гема-

тологических и офтальмологических изменениями. Варибельность МПС определяется типом накапливаемого субстрата при недостаточной деградации ГАГ (гепарансульфата, кератансульфата, дерматансульфата).

Профилактика мукополисахаридозов – пренатальная диагностика, основанная на непосредственном определении дефицита фермента в амниотических клетках. Скрининг в настоящее время среди новорожденных или других возрастных групп не проводится.

Согласно ферментативным дефектам и тяжести клинической симптоматики выделяют 14 типов мукополисахаридозов:

- МПС I H синдром Гурлер;
- МПС I H/S синдром Гурлер-Шейе;
- МПС I S синдром Шейе;
- МПС II синдром Хантера;
- МПС III синдром Санфилиппо;
- МПС IIIA типа;
- МПС IIIB типа;
- МПС IIIC типа;
- МПС IIID типа;
- МПС IIIE типа;
- МПС IV синдром Моркио;
- МПС IVA синдром Моркио А;
- МПС IVB синдром Моркио В;
- МПС VI синдром Марото-Лами;
- МПС VII синдром Слая;
- МПС IX [2].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. Основные клинические проявления, наиболее выражены в случае синдрома Гурлер: грубые черты лица

(«гаргоилизм»), умственная отсталость, помутнение роговицы, тугоподвижность суставов.

У новорожденного характерных проявлений не отмечают, симптоматика чаще всего развивается на первом году (с 6 месяцев, иногда – позже, с 18 месяцев) и проявляется задержкой роста (максимальный рост составляет около 110 см), который полностью останавливается к 2–5 годам. При низком росте у детей отмечается пропорциональное телосложение, короткая шея, скафоцефалия, макроцефалия, грубые черты лица, пухлые губы, широкие ноздри, западающая переносица, гипертелоризм глаз, маленькие редкие зубы, макроглоссия. Также встречаются: гипертрихоз, гепатоспленомегалия, нарушение слуха, пупочная или паховая грыжи. На поздних стадиях у детей выявляют глухоту, слепоту и глубокую деменцию.

Изменения костной системы: широкая грудная клетка, уменьшение подвижности в крупных и мелких суставах, грудопоясничный кифоз с образованием горба. Ортопедические осложнения приводят к болям и неподвижности.

Поражения ЦНС. При сдавлении спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантоаксиального сустава, отмечают: нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохранных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря. При тяжёлой форме заболевания часто наблюдаются судороги, что требует проведения оценки неврологического статуса. У пациентов со слабо выраженными клиническими признаками судорожный синдром встречается намного реже. Прогрессирование заболевания сопровождается генерализованными тонико-клоническими пароксизмами, которые обычно хорошо поддаются монотерапии антиконвульсантами. Отмечается регресс когнитивных функций наряду с тяжёлой потерей слуха, недостатком сна, вызванным обструктивным апноэ, что оказывает 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. Психомоторное развитие нормальное или отмечается умственная отсталость.

Карпальный тоннельный синдром – частая нейропатия сдавления у пациентов в возрасте от 5 до 10 лет и 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.

Отмечаются 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.

Со стороны органов зрения характерны помутнение и пигментная дегенерация роговицы, глаукома.

Сердечно-сосудистая система: характерно утолщение клапанов, сужение артерий, нарастающая ригидность миокарда, кардиомиопатии, артериальная гипертония. С возрастом может развиваться сердечная недостаточность.

Типичным проявлением со стороны желудочно-кишечной системы является гепатоспленомегалия.

Для синдрома Шейе характерно более легкое клиническое течение. Первые признаки заболевания появляются в возрасте 3–5 лет. Больные гиперстенического телосложения с сильно развитой мускулатурой, черты лица грубые, характерен широкий рот с пухлыми губами, нижняя прогнатия. Утолщение и натяжение кожи на пальцах. Постепенно развивается ограничение движений в суставах верхних конечностей. Наиболее выраженными все симптомы болезни становятся к периоду полового созревания. Возможно повышенное оволосение, короткая шея. При синдроме Гурлер-Шейе указанные признаки появляются к возрасту 3–8 лет.

Основными диагностическими критериями являются:

Характерный внешний вид пациента – особенности фенотипа («гаргоилизм»).

Повышенная экскреция дерматансульфата и гепарансульфата с мочой.

Снижение активности альфа-идуронидазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге.

Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене, кодирующем альфа-идуронидазу.

Пренатальная диагностика рекомендована для любой последующей беременности в семьях, отягощенных хотя бы одним случаем МПС.

Диагноз МПС ставится на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа [3].

Дифференциальная диагностика проводится между разными видами мукополисахаридозов, ганглиозидозами, неинфекционными полиартритами.

Заболевание имеет мультисистемную природу и необратимые, прогрессирующие клинические проявления, что обуславливает необходимость наблюдения не только узкими специалистами (оториноларингологами, хирургами-ортопедами, офтальмологами, кардиологами, пульмонологами, невропатологами), но и физиотерапевтами, логопедами, психологами и работниками паллиативных служб [4].

Пациенты с данной нозологией должны постоянно находиться под наблюдением; 1 раз в 6–12 месяцев (в соответствии с тяжестью состояния) показано комплексное обследование в стационаре.

Наблюдение по месту жительства должно осуществляться постоянно и включать выявление осложнений основного заболевания и сопутствующих состояний.

Для диагностики обструктивного апноэ сна проводится полисомнография, которая позволяет определить характер дыхательных нарушений (исключить центральный генез, связь с гипертрофией аденоидов, сердечной недостаточностью или комплекс причин).

Клиническая картина неврологических проявлений и результаты объективных методов обследования не всегда коррелируют. Результаты МРТ головного мозга пациентов с МПС не являются диагностически значимыми для определения когнитивного дефицита [1].

Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) позволяет определить сдавление срединного нерва даже до появления симптомов и должна проводиться, начиная с возраста 4–5 лет, ежегодно [5].

Необходимо регулярное проведение ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, точного мониторинга артериального давления [6].

Скрининг на клинические и визуализационные признаки компрессии спинного мозга. Нестабильность атлантаксиального сустава может быть выявлена при рентгенографии шейного отдела позвоночника с нагрузкой, однако для подтверждения компрессии спинного мозга вследствие утолщения его оболочек требуется проведение МРТ.

При рентгенографии грудной клетки определяется укорочение и расширение диафизов трубчатых костей. Характерны уплощение и расширение турецкого седла, клювовидная форма тел позвонков. При рентгенографии тазобедренных суставов может определяться дисплазия головки бедренной кости.

ЛЕЧЕНИЕ. В настоящее время для части форм МПС разработана и используется *ферментозаместительная терапия*. Ферментозаместительную терапию в виде внутривенных инфузий проводят еженедельно пожизненно. Она позволяет значительно улучшить состояние пациентов, добиться уменьшения размеров селезенки и печени, увеличения показателей функции внешнего дыхания, снижения уровней ГАГ в моче [9].

При МПС I типа терапия проводится препаратом ларонидазой (альдуразим). В 1 мл раствора содержится 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) ларонидазы. Это рекомбинантная форма человеческой альфа-идуронидазы, производимая с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре китайских хомячков. Терапия предназначена для восстановления уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных гликозаминогликанов 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. Рекомендованный режим дозирования: еженедельное введение в дозе 100 ЕД/кг в виде в/в инфузии. 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. Препарат можно использовать перед трансплантацией костного мозга, непосредственно после нее, а также после трансплантации от гетерозиготного донора при неполном вытеснении клеток реципиента донорскими клетками [1].

Для проведения ферментозаместительной терапии при МПС II типа применяют идурсульфазу (элапраза). Идурсульфазу эффективна для коррекции легких и среднетяжелых форм синдрома Хантера. Это очищенная рекомбинантная форма фермента идуронат-2-сульфатазы, производимая на клеточной линии человека, способная обеспечить профиль гликозилирования, аналогичный природному ферменту. При удовлетворительной переносимости препарата ферментозаместительная терапия проводится постоянно, пожизненно, непрерывно в дозе 0,5 мг/кг один раз в неделю в виде внутривенной инфузии на протяжении 3 ч с максимальной скоростью введения до 40 мл/ч в условиях стационара. Весь объем препарата необходимо развести в 100 мл раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) [2].

Для лечения МПС VI типа в настоящее время также внедрена ферментозаместительная терапия, которая является наиболее безопасным видом лечения. В этом случае применяется препарат «Галсульфаза». Это рекомбинантная форма 1М-ацетилгалактозамина-4-сульфатазы человека. Препарат вводится в дозе 1 мг/кг один раз в неделю в виде внутривенной инфузии в течение 4 ч в условиях стационара. Препарат перед инфузией необходимо развести в растворе натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %). Общий объем инфузии определяется на основании индивидуального веса пациента. Он составляет 100 мл инфузионного раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %), если вес пациента меньше или равен 20 кг, или 250 мл, если вес пациента больше 20 кг. 2,5 % раствора вводят в течение первого часа, остальной объём (примерно 97,5 %) в течение последующих 3 ч.

Возможно развитие таких нежелательных явлений, как анафилактическая реакция, зуд, крапивница, головная боль, повышение артериального давления, боли в животе, гипервозбудимость, ангионевротический отек, артериаль-

ная гипотензия, одышка, бронхоспазм, респираторный дистресс-синдром, а также лихорадка, озноб, головная боль, сыпь, тошнота, рвота и т. д. Первые недели введения препарата из-за риска возникновения неблагоприятных реакций в ответ на инфузию пациентам назначаются антигистаминные препараты в сочетании жаропонижающими непосредственно перед инфузией. Интенсивность проявлений можно уменьшить при снижении скорости введения препарата или временном прекращении инфузии. При развитии тяжелых побочных реакций следует немедленно прекратить введение препарата и провести все необходимые мероприятия для купирования нежелательных явлений. Купировать их можно назначением антигистаминных, жаропонижающих средств, кортикостероидов в низких дозах или бета-агонистов через небулайзер.

Трансплантация костного мозга (ТКМ) проводится пациентам с МПС до достижения возраста двух лет при нормальных или субнормальных показателях развития (IQ > 70). Лучшие результаты получены при использовании стволовых клеток костного мозга НЛА-совместимых родственных доноров или стволовых клеток пуповинной крови родственных доноров. ТКМ ведет к уменьшению размеров печени и селезенки, улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Помутнение роговицы уменьшается медленно, при этом, не исчезая полностью; сформированные изменения скелета, особенно позвоночного столба, также не купируются в полном объеме. Эффективность трансплантации показана не при всех вариантах МПС [9].

Симптоматическая терапия. При сообщающейся гидроцефалии показано вентрикулперитонеальное шунтирование. Показаниями к данной операции являются прогрессирующее увеличение желудочков по данным МРТ или подтвержденное повышение давления cerebroспинальной жидкости более 25–30 см водного столба (18–22 мм рт. ст.).

Сдавление спинного мозга приводит к необратимым неврологическим нарушениям, поэтому при появлении первых его симптомов необходимо рассматривать вопрос о декомпрессирующей операции до появления выраженных нарушений.

Пациентам с нарушением функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам ЭНМГ показана операция декомпрессии нервных стволов, которая приводит к быстрому стойкому улучшению функции. Частота рецидивов карпального тоннельного синдрома у пациентов с различными типами МПС неизвестна. Поскольку повторная компрессия медианного нерва вследствие рубцевания или отложения гликозаминогликанов возможна, необходимо продолжать наблюдение.

Коррекция сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии проводится стандартными методами консервативного лечения, принятыми в детской кардиологии. По показаниям решается вопрос о необходимости хирургической коррекции.

Лечение поведенческих нарушений проводится психоневрологом, обычно используются седативные средства, транквилизаторы, корректоры поведения. Выбор препарата, дозировка, длительность курса определяются индивидуально. Начинают прием данных препаратов под тщательным врачебным контролем в условиях круглосуточного либо дневного стационара.

При симптоматической эпилепсии назначаются антиконвульсанты, однако дозировки используют меньше среднетерапевтических для снижения риска развития возможных нежелательных эффектов. Подбор антиконвульсанта осуществляется психоневрологом в зависимости от вида приступов, локализации очага патологической активности.

При офтальмологических нарушениях проводится лечение по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании рекомендаций по лечению соответствующих нозологий.

Ортопедическая коррекция нарушения осанки, тугоподвижности суставов с использованием нехирургических методов включает физиопроцедуры и применение ортопедических устройств. По показаниям осуществляют артроскопию, проводится хирургическая замена тазобедренного или коленного сустава, исправление оси нижней конечности.

Рецидивирующие отиты, частые респираторные заболевания верхних дыхательных путей требуют проведения симптоматической, по показаниям – антибактериальной терапии,

а также хирургического вмешательства. При снижении слуха – подбор и ношение слуховых аппаратов. Обструктивные апноэ во сне требуют применения оксигенотерапии.

Частые респираторные инфекции обуславливают целесообразность проведения вакцинации пациентов против пневмококковой и гемофильной инфекций.

Анестезиологические пособия. При проведении общей анестезии необходимо помнить о высоком риске компрессии спинного мозга вследствие нестабильности атлантоаксиального 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 региональному обезболиванию. Пациент предварительно консультируется 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 ОРИТ, так как интубация и последующая экстубация у таких пациентов может вызвать затруднения [8].

Пациенту с мукополисахаридозом физиотерапевтом и врачом-ЛФК разрабатывается индивидуальный курс реабилитации, включающий массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры (магнитотерапию, термотерапию, ударноволновую терапию, метод биологической обратной связи и другие процедуры). Реабилитационные курсы (массаж, ЛФК, физиопроцедуры, психолого-педагогическая помощь) желательно проводить в условиях дневного стационара проводится с частотой 3–4 раза в год, длительность определяется тяжестью состояния и ответом на проводимые мероприятия.

Психолого-педагогическая помощь проводится в комплексе реабилитационных мероприятий. Коррекционно-педагогическое воздействие определяется в зависимости от тяжести и длительности течения болезни, структуры

нарушений здоровья, степени недоразвития познавательной деятельности, типа эмоционального реагирования, особенностей поведения ребенка. Включение коррекционно-педагогического сопровождения в комплекс восстановительных мероприятий обеспечивает дополнительную оценку динамики психического развития как одного из важных показателей состояния здоровья, повышает эффективность терапевтических вмешательств, снижает экономическое бремя данной патологии за счет социализации пациентов и со-

хранения психологического потенциала трудоспособных членов семьи.

ПРОГНОЗ. При тяжелых вариантах течения средняя продолжительность жизни составляет около 10 лет. Формы средней тяжести заканчиваются смертельным исходом в возрасте от 15 до 30 лет. Смерть наступает в результате сердечных и респираторных осложнений.

При легких формах течения мукополисахаридозов продолжительность жизни может быть не изменена [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов, А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом I типа / А. А. Баранов. – Москва, 2015. – 14 с. – Текст : непосредственный.
2. Баранов, А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом II типа / А. А. Баранов. – Москва, 2015. – 14 с. – Текст : непосредственный.
3. Баранов, А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом III типа / А. А. Баранов. – Москва, 2015. – 13 с. – Текст : непосредственный.
4. Баранов, А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом IV типа. – Москва, 2015. – 10 с. – Текст : непосредственный.
5. Баранов, А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом VI типа / А. А. Баранов. – Москва, 2015. – 12 с. – Текст : непосредственный.
6. Оценка эмоциональной устойчивости операторов по данным спектрального анализа сердечного ритма / Р. А. Кудрин, Е. В. Лифанова, Т. Н. Кочегура, [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2009. – № 4. – С. 424 – 426. – Текст : непосредственный.
7. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome / Christian J. Hendriksz, Kenneth I. Berger, Roberto Giugliani, Paul Harmatz. – Text (visual) : unmediated // Am J Med Genet A. – 2015. – 167A (1). – P. 11 – 25.
8. An investigation of the middle and late behavioural phenotypes of Mucopolysaccharidosis Type-III / E. M. Cross, S. Grant, S. Jones, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // J Neurodev. Disord. – 2014. – № 6 (1). – P. 46.
9. Therapy for the mucopolysaccharidoses / V. Valayannopoulos, F. A. Wijburg. – Text (visual) : unmediated // Rheumatology (Oxford). – 2011. – № 50 (5). – P. 49 – 59.