

Н.В. Бучинская^{1,2}, М.М. Костик¹, О.Л. Колобова¹, Л.Н. Мельникова¹¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация

Как не пропустить мягкие формы мукополисахаридоза I типа у пациентов с суставными проявлениями заболевания?

Контактная информация:

Костик Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: +7 (812) 416-52-98, e-mail: kost-mikhail@yandex.ru

Статья поступила: 07.12.2018 г., принята к печати: 26.12.2018 г.

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — наследственная болезнь обмена, проявляющаяся в детском возрасте системным поражением тканей и органов, постоянно прогрессирующим течением, приводящим к инвалидизации. Диагностика мягких форм заболевания особенно затруднительна по причине отсутствия специфических симптомов. Характерным симптомом мягких форм МПС I (как и для других типов МПС) является тугоподвижность суставов у детей в сочетании с грыжей, частыми инфекциями или поражениями клапанов сердца. Часто тугоподвижность при МПС I трактуется как проявление ревматологических заболеваний (артрогриппоз, ювенильный идиопатический артрит). В статье предложен простой алгоритм диагностики МПС I, помогающий исключить заболевание с помощью простого теста на определение активности фермента α -L-идуронидазы в сухой капле крови.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз I типа, тугоподвижность, сухой артрит, алгоритм, диагностика.

(Для цитирования: Бучинская Н. В., Костик М. М., Колобова О. Л., Мельникова Л. Н. Как не пропустить мягкие формы мукополисахаридоза I типа у пациентов с суставными проявлениями заболевания? *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (6): 473–479. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1978)

ВВЕДЕНИЕ

Всего известно порядка 7000 редких заболеваний, из них около 80% имеют генетическую природу. Общая распространенность редких заболеваний составляет примерно 1,3 на 2000 населения [1, 2]. Редкие заболевания характеризуются сложным и уникальным клиническим течением и оказывают хроническое негативное воздействие на социальные и психологические аспекты жизни

пациентов. Пациенты с редким заболеванием ищут помощи у врачей в отношении диагноза и терапии, однако несовершенство диагностических протоколов и отсутствие специализированных центров оказания помощи пациентам с редкими заболеваниями приводит к задержке диагностики и назначения терапии. Одним из редких заболеваний, диагностика которого оставляет желать лучшего, является мукополисахаридоз I типа [3, 4].

Natalia V. Buchinskaya^{1,2}, Mikhail M. Kostik¹, Oksana L. Kolobova¹, Larisa N. Melnikova¹¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation² Diagnostic Centre (Medical Genetic), St. Petersburg, Russian Federation

How Not to Miss the Mild Forms of Mucopolysaccharidosis Type I in Patients With Articular Manifestations of the Disease?

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is a hereditary metabolic disease that manifests itself in childhood by systemic damage to tissues and organs, a constantly progressive course leading to disability. Diagnosis of mild forms of the disease is particularly difficult due to the absence of specific symptoms. A specific symptom of the mild forms of MPS I (as for other types of MPS) is joint stiffness in children combined with hernia, frequent infections, or valvular defects. Stiffness in MPS I is often interpreted as a manifestation of rheumatological diseases (arthrogriposis, juvenile idiopathic arthritis). The article offers a simple algorithm for diagnosing MPS I, which helps to eliminate the disease using a simple test for determining the activity of an enzyme called alpha-L-iduronidase in a dried blood spot.

Key words: children, mucopolysaccharidosis type I, MPS, stiffness, dry arthritis, algorithm, diagnosis.

(For citation: Buchinskaya Natalia V., Kostik Mikhail M., Kolobova Oksana L., Melnikova Larisa N. How Not to Miss the Mild Forms of Mucopolysaccharidosis Type I in Patients With Articular Manifestations of the Disease? *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (6): 473–479. doi: 10.15690/vsp.v17i6.1978)

Мукополисахаридоз (МПС) — группа редких (орфанных) заболеваний (с частотой 1 случай на 100 000 новорожденных) со сходной клинической картиной, связанных с накоплением гликозаминогликанов (мукополисахаридов) и отличающихся друг от друга степенью вовлеченности органов и систем, а также тяжестью течения заболевания [5]. МПС характеризуется мультисистемностью поражения, хроническим прогрессирующим течением, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни [6]. В настоящий момент выделяют 7 типов МПС (I, II, III, IV, VI, VII, IX). При этом самая высокая заболеваемость среди этой группы принадлежит МПС I (0,69–1,66 на 100 000 новорожденных) и IIIa типов (0,29–1,89) [7].

МПС I типа (МПС I) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, в основе заболевания лежат изменения в гене *IDUA*, кодирующем лизосомальный фермент α -L-идуронидазу, что приводит к снижению его активности. Ген локализован на 4-й хромосоме (4p16.3) и содержит 14 экзонов [8]. Всего описано более 100 вариантов генов, приводящих к развитию МПС (согласно сведениям Базы данных генетических мутаций, Human Gene Mutation Database) [9]. Снижение активности фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов (гепарансульфата и дерматансульфата) в лизосомах клеток. Поскольку гликозаминогликаны являются компонентом межклеточного вещества, синовиальной жидкости и роговицы, то их накопление приводит к поражениям многих органов и систем, в том числе костно-суставной системы [8, 10]. Для МПС I характерна фенотипическая гетерогенность, которая может быть обусловлена вариантом гена и степенью остаточной активности фермента [11]. В зависимости от клинической картины выделяют различные по тяжести течения фенотипы заболевания — тяжелую (синдром Гурлер) и мягкую (синдром Шейе) формы МПС I. Также выделяют промежуточную форму — синдром Гурлер–Шейе, которая, согласно европейским клиническим рекомендациям, также относится к мягким формам МПС I [12]. Тяжелую форму МПС I отличает ранний возраст манифестации симптомов (первые 6–12 мес жизни) и скорость прогрессирования заболевания [11–13].

В некоторых случаях тяжелую форму заболевания определяет тип повреждения генов. Изучение генотип-фенотипических корреляций показало, что не для всех вариантов повреждений генов описана прямая корреляция с фенотипом МПС I, поэтому форму заболевания определяет, как правило, клиническая картина [8, 14].

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, ТИП I Клиническая картина МПС I

МПС I характеризуется значительной клинической гетерогенностью в отсутствии специфических симптомов, характерных для данного заболевания [14]. Так, для тяжелых форм МПС I, в том числе для ранних этапов заболевания, характерен выраженный лицевой дисморфизм: высокий лоб, широкие брови, синофиз, гипертелоризм, короткий нос с запавшей переносицей, толстые губы, макроглоссия, низкое расположение ушных раковин, короткая шея. Лицевой дисморфизм, но менее выраженный, характерен и для мягких форм МПС I [5, 11]. В табл. 1 представлены основные симптомы, характерные для различных форм МПС I, и вероятный период их проявления [11].

Симптомы МПС I начинают развиваться сразу после рождения ребенка. Манифестация заболевания при различных формах МПС I варьирует в значительной степени, и это связано как с генотипом заболевания, так и с другими, до конца не изученными факторами. Каждый пациент с МПС уникален в отношении порядка появления симптомов, их эволюции и прогрессирования [14].

Вследствие клинической гетерогенности ранняя диагностика МПС I наиболее вероятна при тяжелом течении заболевания, однако при мягких формах МПС I диагноз устанавливается с большим опозданием. В табл. 2 приведено сравнение возраста появления симптомов и постановки диагноза для различных форм МПС I по данным международного регистра пациентов [11]. Задержка в постановке диагноза может возникнуть вследствие стертой клинической картины и отсутствия специфических симптомов [11]. Ввиду выраженных фенотипических особенностей синдром Гурлер диагностируется в РФ уже в возрасте 12–14 мес, в Северо-Западном федеральном округе, по данным последнего регионального исследова-

Таблица 1. Распространенность и возраст появления основных симптомов у пациентов с различными формами мукополисахаридоза I [11]

Table 1. The prevalence and age of onset of the main symptoms among patients with various forms of mucopolysaccharidosis I [11]

Симптомы	Синдромы		
	Гурлер	Гурлер–Шейе	Шейе
	Число пациентов (%) / Медиана (лет)		
Кифоз/гибус	70/1,0	34/4,6	21/7,9
Тугоподвижность суставов, контрактуры	38/1,6	57/4,2	69/7,6
Грыжи пупочная и паховые, рецидивирующие	59/0,8	60/3,2	54/4,6
Гепатомегалия	70/1,1	67/4,4	48/9,4
Спленомегалия	51/1,2	47/4,6	28/11,0
Поражение клапанов сердца	49/1,3	59/5,7	68/11,7
Когнитивные нарушения	46/1,2	31/3,8	9/9,2
Помутнение роговицы	71/1,1	68/4,4	70/10,5
Карпальный туннельный синдром	8/2,3	28/7,4	51/12,5
Апноэ во сне, нарушения сна, храп	52/1,2	49/4,0	27/8,7

Таблица 2. Возраст появления симптомов и постановки диагноза при разных формах мукополисахаридоза I типа [11]
Table 2. The age of onset of symptoms and diagnosis in various forms of mucopolysaccharidosis I [11]

Показатель	Синдромы*		
	Гурлер	Гурлер–Шейе	Шейе
Возраст появления симптомов, лет	0,5	1,8	5,3
Возраст постановки диагноза, лет	1,0	4	9,4
Задержка диагностики, лет	0,5	2,2	3,1

Примечание. * — представлены медианные значения.
 Note. * Median values are presented.

ния, — в возрасте 18 мес [15]. В мире, по данным регистра пациентов с МПС I, средний возраст установления диагноза к 2010 г. составлял примерно 0,8 года [16], к 2014 г. — 1 год [11].

Самая ранняя диагностика наблюдается при тяжелых фенотипах МПС I. Синдром Гурлер характеризуется выраженной задержкой развития и когнитивными нарушениями, тугоподвижностью суставов и контрактурами, низкорослостью, поражением сердца и легких, гепатоспленомегалией, помутнением роговицы и тугоухостью. Симптомы заболевания появляются уже на первом году жизни и быстро прогрессируют. Без лечения продолжительность жизни пациентов с синдромом Гурлер не превышает 10 лет [5, 11]. Синдром Гурлер–Шейе характеризуется незначительными когнитивными нарушениями или нормальным интеллектом, но соматические симптомы заболевания (поражения сердца, нарушение дыхания) сокращают продолжительность жизни пациентов, которая не превышает 20–30 лет. Синдром Шейе отличается поздним дебютом, менее выраженной симптоматикой и медленным прогрессированием заболевания. Интеллектуальные нарушения для этой формы МПС I нехарактерны, продолжительность жизни может соответствовать таковой в общей популяции [5, 11]. В целом для мягких форм МПС I характерно меньше системных проявлений заболевания, чем при тяжелых МПС I, и именно диагностика мягких форм МПС I в педиатрической практике представляет определенную сложность. При этом необходимо учитывать, что задержка диагностики приводит к необратимому прогрессированию симптомов заболевания и инвалидности даже при мягких формах МПС I [17].

Клиническая диагностика мягких форм МПС I

На сегодняшний день диагностика мягких форм МПС I оставляет желать лучшего: больше половины пациентов остаются без диагноза в течение всей жизни, а пациенты, которым этот диагноз был установлен, имеют поздний старт терапии в связи с поздней диагностикой [18]. Слабая выраженность фенотипических проявлений в сочетании с низкой информированностью врачей о мягких формах МПС I приводит к тому, что у значительной доли таких пациентов заболевание остается нераспознанным в течение всей жизни. У ~20% пациентов с мягкими формами МПС I заболевание диагностируют в среднем через 5 лет после дебюта симптоматики, 14% пациентов сообщают о посещении более 7 врачей-специалистов до установления верного диагноза [19]. Медиана возраста установления диагноза синдрома Шейе, по данным за 2012 г., составляет 9,4 года [16], синдрома Гурлер–Шейе (данные за 2014 г.) в странах Азии — 1,2–13,1, Европы — 0,9–9,4, Латинской Америки — 1,7–8,5, Северной Америки — 1,0–8,3 года [11]. Поздняя диагностика мягких форм МПС I может быть

продемонстрирована следующим примером: в России каждый год рождается примерно 18 детей с МПС I при заболеваемости 1:100 000 новорожденных [12]. Это подтверждается российскими статистическими данными по регионам: заболеваемость МПС I типа в Центральном [20] и Северо-Западном федеральных округах РФ [15] составляет 0,82 и 1,0 на 100 000 новорожденных соответственно. Из 18 пациентов порядка 40%, согласно данным международных регистров, могут иметь мягкую форму МПС I [16], т.е. в общей сложности в России ориентировочно проживает 144 пациента с мягкой формой МПС I. Однако фактически мягкие формы МПС I диагностированы у 14 пациентов. Это означает, что 90% пациентов с МПС I живут с «другим» диагнозом [21].

С целью ранней диагностики мягких форм возможно исключение заболевания у пациентов с комбинацией частых симптомов, характерных для МПС I. Одним из самых распространенных и очевидных проявлений мягких форм МПС I является тугоподвижность суставов (контрактуры суставов). При МПС I, как отмечалось выше, происходит накопление гликозаминогликанов, которые через активацию толл-подобных рецепторов (TL4) [22] провоцируют серию метаболических и иммунных реакций в костях, суставах и соединительной ткани, чем обуславливают развитие костно-суставных симптомов МПС. В большинстве случаев последствия накопления гликозаминогликанов необратимы, что делает своевременную диагностику и старт ферментозаместительной терапии (ФЗТ) МПС ключевыми прогностическими факторами [23]. Согласно данным регистра пациентов с МПС I, костно-суставные проявления при мягких формах заболевания встречаются у 70% больных, а первые признаки поражения суставов проявляются в возрасте 4–8 лет [11]. Для МПС I характерны тугоподвижность суставов и другие костно-суставные поражения (боль в суставах, контрактуры суставов, невоспалительный отек суставов, вторичный остеоартроз), этиология которых остается невыясненной после проведения стандартных инструментальных и лабораторных исследований. Важная характеристика костно-суставных проявлений при МПС I — это отсутствие сопутствующего выраженного воспалительного процесса и отека суставов [10, 24]. Ортопедические и суставные изменения (подобные ревматологическим проявлениям) при МПС разных типов являются частыми манифестными симптомами заболевания, особенно у пациентов без выраженных лицевых дисморфий, а также у больных раннего возраста [25, 26].

Часты примеры ошибочных диагнозов. По данным наблюдения 13 пациентов с синдромом Шейе, опубликованного в 2006 г., у некоторых пациентов правильный диагноз был установлен после 20 или даже 50 лет жизни. Один из пациентов получил курс глюкокортикостероидной терапии, наблюдаясь с диагнозом «Артрит». При

этом у пациента были суставные симптомы — универсальный и часто встречающийся признак мягких форм МПС [24, 25]. Чаще всего пациентам с МПС ошибочно устанавливают ювенильный ревматоидный артрит, артрогриппоз, реже — мышечные дистрофии, заболевания соединительной ткани, неспецифический остеогенез, полимиозит, дерматомиозит, полинейропатию, фибромиалгию, склеродермию, болезнь Пертеса [27, 28].

Важно отметить, что в случае мягких форм МПС именно суставные проявления являются одним из ведущих поводов обращения пациентов к детским ревматологам и ортопедам [19]. Врачи ортопеды и ревматологи играют важную роль в предварительной диагностике МПС (и МПС I в частности).

Алгоритмы клинической диагностики МПС I

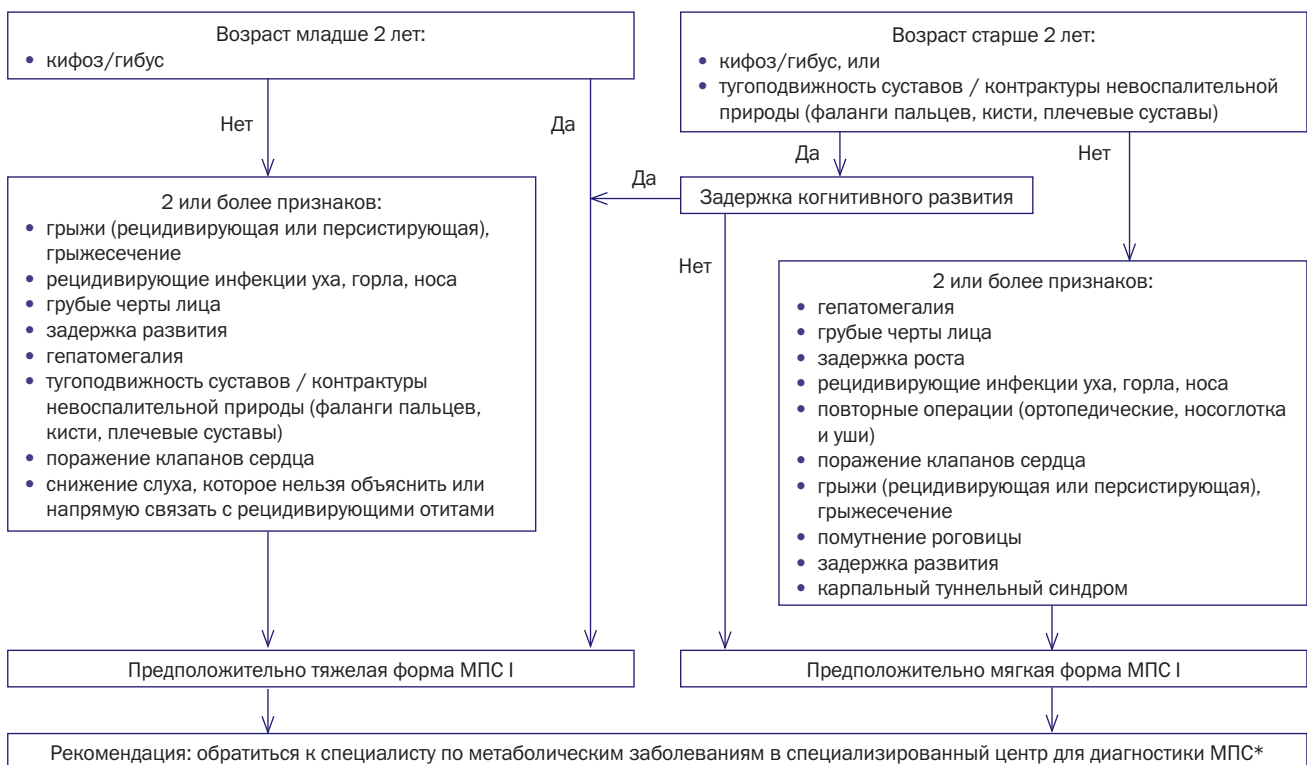
Алгоритмы диагностики могут улучшить выявление МПС I или сократить время от момента появления симптомов до постановки диагноза. Совершенствуя клиническую диагностику МПС I, группа европейских экспертов в области педиатрии и метаболических заболеваний в 2016 г. разработала алгоритм ранней диагностики заболевания. Алгоритм создан на основе клинических данных 35 пациентов с МПС I типа, из них 16 имели синдром Гурлер, 10 — синдром Гурлер–Шейе и 9 — синдром Шейе (рис. 1) [29]. Основным симптомом, который положен в основу диагностического алгоритма, является кифоз в груднопоясничном отделе позвоночника (гибус). У детей до двухлетнего возраста этот симптом является основанием для проведения скрининга на МПС I. При его сочетании с задержкой развития высока вероятность тяжелой формы МПС I. У детей старше 2 лет к высоко-

значимым симптомам, помимо кифоза, относятся тугоподвижность суставов и контрактуры без воспалительных изменений (т.е. без клинической картины артрита). Авторы указывают, что применение данного алгоритма позволило бы диагностировать заболевание у 91% пациентов в более ранние сроки [29].

Для мягких форм в алгоритме выделены наиболее специфичные признаки — контрактуры суставов в сочетании с дополнительными проявлениями. Наиболее часто встречающимися ранними симптомами у пациентов с мягкими формами были рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей и уха (отиты, затяжные риниты и фарингиты), помутнение роговицы, аномалии клапанов сердца, грыжи, карпальный туннельный синдром, гепатомегалия и др. [16, 18, 19, 28, 29]. В упрощенном виде алгоритм диагностики мягких форм МПС I у пациентов с суставными симптомами можно представить в виде схемы (рис. 2).

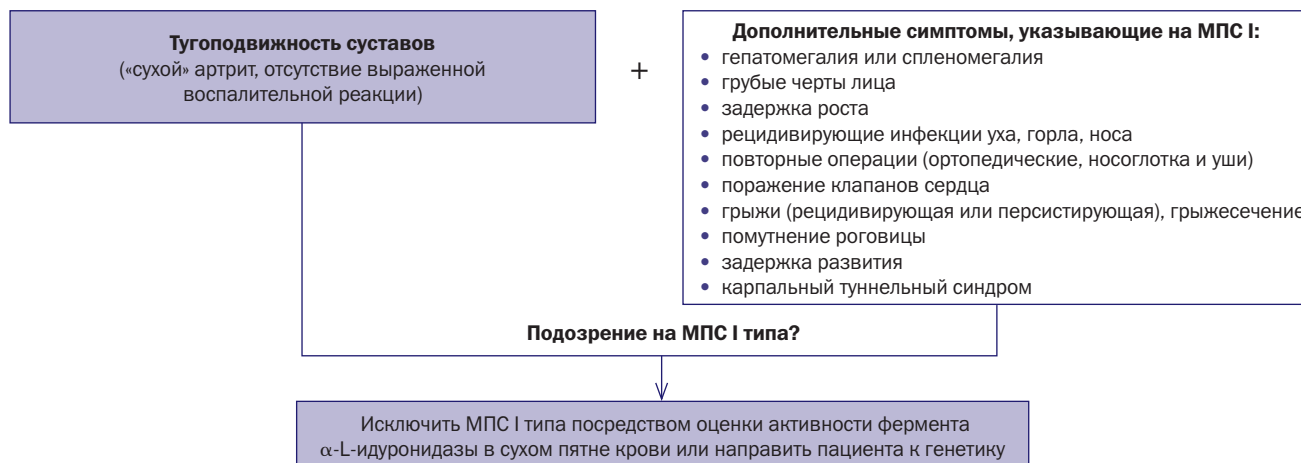
Аргументом в пользу исключения МПС I, согласно указанному выше алгоритму, является исследование, выполненное в Бразилии. В данном исследовании среди 55 детей с костно-суставными проявлениями неизвестной причины (боли, скованность, контрактуры в суставах, невоспалительная артропатия, вторичный остеоартроз) был выявлен 1 пациент с мукополисахаридозом (в данном случае это был II тип МПС со сходными симптомами МПС I). Выявление МПС в столь небольшой выборке пациентов является значимым событием, т.к. распространенность МПС разных типов в общей популяции составляет 1:22000, и выявление пациента с редким заболеванием в малой выборке является индикатором достаточно эффективной диагностики [30].

Рис. 1. Алгоритм ранней клинической диагностики мукополисахаридоза I типа [29]
Fig. 1. Algorithm for early clinical diagnosis of mucopolysaccharidosis type I [29]



Примечание. МПС — мукополисахаридоз. * В России необходимо обратиться к генетику в медико-генетическую консультацию.
Note. MPS — mucopolysaccharidosis. * In Russia, it is necessary to visit a geneticist in a genetic consultation.

Рис. 2. Алгоритм диагностики мягких форм мукополисахаридоза I у пациентов с суставными проявлениями заболевания
Fig. 2. Algorithm for diagnosing the mild forms of mucopolysaccharidosis I in patients with articular manifestations of the disease



Примечание. Источник: иллюстрация авторов.
 Note. Source: Author's illustration.

Важность ранней диагностики и своевременного начала терапии именно мягких форм мукополисахаридоза I типа показана на сравнительных исследованиях результатов лечения сиблингов с разными сроками начала ферментозаместительной терапии [31]: девочки с синдромом Шейе в возрасте 17 лет (старт ФЗТ в возрасте 5 лет) и ее младшего брата в возрасте 12 лет (старт ФЗТ в возрасте 5 мес). Мальчик, которому своевременно был поставлен диагноз и начата ФЗТ, через 12 лет не имел грубых черт лица, снижения слуха и задержки роста, его IQ был равен 116. Подросток имел небольшое ограничение движений в лучезапястных суставах и суставах IV и V пальцев кисти; клапаны сердца были изменены минимально; имело место минимальное помутнение роговицы. У старшей сестры с поздним стартом ФЗТ имели место грубые черты лица, задержка роста, тугоподвижность и контрактуры крупных суставов, карпальный туннельный синдром, поражение клапанов сердца и гипертрофия правого предсердия. Девочка имела хронический средний отит и тугоухость средней степени, IQ 80, также имело место снижение жизненной емкости легких. Авторы считают, что при мягкой форме мукополисахаридоза I типа (синдроме Шейе) начало ФЗТ до момента клинических проявлений может значительно замедлить или предотвратить развитие многих симптомов заболевания. Аналогичные примеры необходимости раннего начала ФЗТ показаны у сибсов с другими формами мукополисахаридоза [32, 33].

Лабораторная диагностика МПС I

При наличии клинических признаков МПС I необходимо провести лабораторную диагностику с применением биохимических и молекулярно-генетических методов исследования. Биохимическое тестирование включает определение активности фермента α -L-идуронидазы в лейкоцитах крови или фибробластах и является «золотым стандартом» диагностики МПС. Исследование активности фермента возможно в сухих пятнах крови, удобных для транспортировки. Альтернативным биохимическим методом исследования является флуорометрическое определение концентрации гликозаминогликанов в моче. При МПС I в моче повышается концентрация гепарансульфата и дерматансульфата [34]. Однако при мягких формах МПС значительного повышения экскреции гликозамино-

гликанов с мочой может и не наблюдаться. Описаны случаи синдрома Шейе с нормальной экскрецией дерматана и гепарансульфата [24]. В соответствии с современными рекомендациями, положительный результат биохимического теста необходимо подтвердить молекулярно-генетическим исследованием. С целью выявления носителей в семье с известным типом повреждения генов, а также для проведения пренатальной диагностики используют секвенирование по Сэнгеру (чаще) или секвенирование нового поколения [35].

Лечение МПС I

В настоящий момент используются два основных подхода к лечению больных МПС I: трансплантация костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток, только для тяжелой формы) и ферментозаместительная терапия (для всех форм заболевания). В некоторых работах показаны хорошие результаты при комбинации этих методов [36].

Только при тяжелых формах МПС I в качестве метода терапии рассматривается трансплантация костного мозга. Данный метод терапии используется у детей в возрасте 2–2,5 лет до развития необратимых когнитивных изменений, а также до формирования тяжелых изменений внутренних органов, что ставит под сомнение безопасность проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Основными плюсами трансплантации костного мозга следует считать вероятность существенного снижения темпов прогрессирования заболевания, возможность когнитивного развития, снижение риска сдавлений спинного мозга, продление жизни пациента, существенное улучшение качества жизни [37]. Основными недостатками трансплантации являются трудности с подбором донора, риски трансплантационных осложнений, таких как генерализованные инфекции, токсический эффект химиотерапевтических препаратов на измененные внутренние органы вследствие основного заболевания, отторжение трансплантата, реакция «трансплантат против хозяина», необходимость приема иммуносупрессивных препаратов. К сожалению, вышеперечисленные осложнения в сочетании с поражением внутренних органов у пациентов с МПС могут быть причиной летальных исходов в пери- или посттрансплантационном периодах. Вероятность летального исхода зависит от соматического состояния пациента, возраста проведения транспланта-

ции, наличия ФЗТ в предтрансплантационном периоде (сокращает летальность) и составляет в среднем 10–15% в разных странах [38, 39]. Некоторым пациентам после трансплантации костного мозга может потребоваться ФЗТ. Процедура выполняется в обязательном порядке всем пациентам с момента установления диагноза до этапа проведения трансплантации с целью улучшения соматического состояния ребенка, а также в течение нескольких месяцев после самой манипуляции, поскольку трансплантированные гемопоэтические клетки вырабатывают недостаточное количество фермента в раннем посттрансплантационном периоде [39].

Ключевую роль в необходимости ранней диагностики мягких форм МПС I играет возможность применения патогенетической ФЗТ для таких пациентов, у которых она наиболее эффективна, в сравнении с пациентами, имеющими тяжелые варианты течения [11]. При мягких формах МПС I ФЗТ является пожизненной терапией и проводится рекомбинантной человеческой α -L-идуронидазой (ларонидазой) в виде еженедельных внутривенных инфузий. На сегодняшний день ФЗТ с применением рекомбинантного фермента остается основной патогенетической терапией при мягких формах МПС I [16, 40, 41]. Ферментный препарат зарегистрирован в Европейском союзе в 2003 г., в Российской Федерации — в 2008 г. ФЗТ используется при всех формах МПС I, но лучшие исходы следует ожидать при мягких формах (синдром Гурлер–Шейе, синдром Шейе), когда нет ментального дефицита [12, 13]. Данная специфика эффекта терапии обусловлена большой молекулярной массой фермента и невозможностью проникновения рекомбинантного фермента через гематоэнцефалический барьер [37].

Основными эффектами терапии следует считать улучшение респираторной функции, уменьшение частоты и тяжести инфекций, расширение двигательной активности ребенка, увеличение объема движений в суставах, частичное снижение темпов прогрессирования поражения скелета и внутренних органов, снижение экскреции гликозаминогликанов, сокращение размеров печени и селезенки, что обеспечивает увеличение ежедневной активности и улучшение качества жизни [12, 42]. Несмотря на эффективность ФЗТ, остаются ткани и органы с низкой биодоступностью для ферментных препаратов — это костная и хрящевая ткань, сердце, центральная нервная система, ткани глаза и роговица [43]. В настоящий момент ведутся разработки по преодолению гематоэнцефалического барьера с помощью специальных

растворимых рецепторов, что может расширить возможности ФЗТ при тяжелых формах МПС I [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из путей по улучшению диагностики мягких форм МПС I может быть исключение заболевания у пациентов с характерными костно-суставными симптомами и дополнительными проявлениями МПС I (грыжи, помутнение роговицы, гепатомегалия, поражение клапанов). При клиническом подозрении на МПС I возможно проведение оценки активности фермента/ферментов в сухом пятне крови в качестве скринингового теста. Простой диагностический алгоритм исключения МПС I у пациентов с костно-суставными проявлениями заболевания может потенциально уменьшить время до постановки диагноза и сократить число ранее не диагностированных пациентов с мягкими формами МПС I, а значит, предложить им своевременную патогенетическую терапию и продлить их жизнь.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

М. М. Костик — получение гонораров за чтение лекций от компаний Пфайзер, Эббви, Новартис, Санофи.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Mikhail M. Kostik — receiving fees for lecturing from Pfizer, AbbVie, Novartis, Sanofi.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interest.

ORCID

Н. В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

М. М. Костик

<http://orcid.org/0000-0002-1180-808>

О. Л. Колобова

<https://orcid.org/0000-0002-6980-8046>

Л. Н. Мельникова

<https://orcid.org/0000-0002-6437-2546>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ekins S. Industrializing rare disease therapy discovery and development. *Nat Biotechnol.* 2017;35(2):117–118. doi: 10.1038/nbt.3787.
2. Zurynski Y, Frith K, Leonard H, Elliott E. Rare childhood diseases: how should we respond? *Arch Dis Child.* 2008;93(12):1071–1074. doi: 10.1136/adc.2007.134940.
3. Denis A, Mergaert L, Fostier C, et al. A comparative study of European rare disease and orphan drug markets. *Health Policy.* 2010;97(2–3):173–179. doi: 10.1016/j.healthpol.2010.05.017.
4. Bavisetty S, Grody WW, Yazdani S. Emergence of pediatric rare diseases: review of presents policies and opportunities for improvement. *Rare Dis.* 2013;1:e23579. doi: 10.4161/rdis.23579.
5. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004;144(5 Suppl):S27–34. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.052.

6. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:24. doi:10.1186/1750-1172-3-24.
7. Mitrovic S, Gouze H, Gossec L, et al. Mucopolysaccharidoses seen in adults in rheumatology. *Joint Bone Spine.* 2017;84(6):663–670. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.01.008.
8. Terlato NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genet Med.* 2003;5(4):286–294. doi: 10.1097/01.GIM.0000078027.83236.49.
9. Chkioua L, Khedhiri S, Kassab A, et al. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis type I in Tunisia: identification of novel mutation and eight Novel polymorphisms. *Diagn Pathol.* 2011;6:39. doi: 10.1186/1746-1596-6-39.

10. White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50 Suppl 5:v26–33. doi: 10.1093/rheumatology/ker393.
11. Beck M, Arn P, Giugliani R, et al. The natural history of MPS I: lobar perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med*. 2014;16(10):759–765. doi: 10.1038/gim.2014.25.
12. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2009;155(4 Suppl):S32–46. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.005.
13. Wraith JE, Jones S. Mucopolysaccharidosis type I. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12 Suppl 1:102–106.
14. Clarke LA. *Mucopolysaccharidosis Type I* [Internet]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. GeneReviews®. Seattle, WA, USA: University of Washington; 1993–2018 [updated 2016 Feb 11; cited 2018 Oct 31]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301341>.
15. Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления в Северо-Западном Федеральном округе России: распространенность, диагностика, фермент-замещающая терапия и оценка качества жизни детей: Автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб.; 2016. — 24 с. [Buchinskaya NV. *Lizosomnye bolezni nakopleniya v Severo-Zapadnom Federal'nom okruge Rossii: rasprostranennost', diagnostika, ferment-zameshchayushchaya terapiya i otsenka kachestva zhizni detei*. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2016. 24 p. (In Russ.)] Доступно по: https://www.docme.ru/doc/1406478/lizosomnye-bolezni-nakopleniya-v-severo-zapadnom-federal_n. Ссылка активна на 12.12.2018.
16. 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: 10.1007/s00431-011-1644-x.
17. Rigoldi M, Verrecchia E, Manna R, Mascia MT. Clinical hints to diagnosis of attenuated forms of Mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):132. doi: 10.1186/s13052-018-0551-4.
18. Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(4):421–427. doi: 10.1007/s10545-010-9113-7.
19. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: a real-world survey of patient and physician experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;8:67–73. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.07.006.
20. Захарова Е.Ю. Оценка относительных частот и оптимизация методов биохимической и молекулярно-генетической диагностики наследственных болезней обмена веществ: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. — М.; 2012. — 43 с. [Zakharova EYu. *Otsenka otноситel'nykh chastot i optimizatsiya metodov biokhimitseskoj i molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki nasledstvennykh boleznei obmena veshchestv*. [dissertation abstract] Moscow; 2012. 44 p. (In Russ.)] Доступно по: <http://earthpapers.net/otsenka-otnositelnyh-chastot-i-optimizatsiya-metodov-biohimicheskoy-i-molekulyarno-geneticheskoy-diagnostiki-nasledstvenn>. Ссылка активна на 12.12.2018.
21. Lampe C. Attenuated mucopolysaccharidosis: are you missing this debilitating condition? *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):401–402. doi: 10.1093/rheumatology/ker375.
22. Simonaro CM, Ge Y, Elyahu E, et al. Involvement of the Toll-like receptor 4 pathway and use of TNF-alpha antagonists for treatment of the mucopolysaccharidoses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(1):222–227. doi: 10.1073/pnas.0912937107.
23. Simonaro CM, D'Angelo M, He X, et al. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease: implications for the mucopolysaccharidosis and other connective tissue diseases. *Am J Pathol*. 2008;172(1):112–122. doi: 10.2353/ajpath.2008.070564.
24. Cimaz R, Vijay S, Haase C, et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(2):196–202.
25. Cimaz R, Coppa GV, Kone-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2009;7:18. doi: 10.1186/1546-0096-7-18.
26. Link B, de Camargo Pinto LL, Giugliani R, et al. Orthopedic manifestations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) enrolled in the Hunter Outcome Survey. *Orthop Rev (Pavia)*. 2010;2(2):e16. doi: 10.4081/or.2010.e16.
27. 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: 10.1080/08035250510031584.
28. Manger B. Rheumatological manifestations are key in the early diagnosis of mucopolysaccharidosis type I. *Eur Musculoskelet Rev*. 2008;1–6.
29. Tylki-Szymańska A, De Meirleir L, Di Rocco M, et al. Easy-to-use algorithm would provide faster diagnoses for mucopolysaccharidosis type I and enable patients to receive earlier treatment. *Acta Paediatr*. 2018;107(8):1402–1408. doi: 10.1111/apa.14417.
30. da Rocha Siqueira TC, de Souza CF, Lompa P, et al. Screening for attenuated forms of mucopolysaccharidoses in patients with osteoarticular problems of unknown etiology. *JIMD Rep*. 2016;26:99–102. doi: 10.1007/8904_2015_484.
31. Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet*. 2016;17:19. doi: 10.1186/s12881-016-0284-4.
32. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, et al. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. *Mol Genet Metab*. 2013;108(3):172–177. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.12.010.
33. Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-year follow up. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;13:69–75. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.08.007.
34. Stapleton M, Arunkumar N, Kubaski F, et al. Clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1–2):4–17. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.01.003.
35. Brusius-Facchin AC, Rojas Malaga D, Leistner-Segal S, Giugliani R. Recent advances in molecular testing to improve early diagnosis in children with mucopolysaccharidoses. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(10):855–866. doi: 10.1080/14737159.2018.1523722.
36. Silience D, Waters K, Donaldson S, et al. Combined enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type VI. *JIMD Rep*. 2012;2:103–106. doi: 10.1007/8904_2011_56.
37. Aldenhoven M, van den Broek BT, Wynn RF, et al. Quality of life of Hurler syndrome patients after successful hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2017;1(24):2236–2242. doi: 10.1182/bloodadvances.2017011387.
38. Eisengart JB, Jarnes J, Ahmed A, et al. Long-term cognitive and somatic outcomes of enzyme replacement therapy in untransplanted Hurler syndrome. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;13:64–68. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.07.012.
39. Yasuda E, Mackenzie W, Ruhnke K, et al. Long-term follow-up of post hematopoietic stem cell transplantation for Hurler syndrome: clinical, biochemical, and pathological improvements. *Mol Genet Metab Rep*. 2015;2:65–76. doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.12.006.
40. 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: 10.1371/journal.pone.0184065.
41. Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD009354. doi: 10.1002/14651858.CD009354.pub4.
42. 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: 10.1542/peds.2007-3847.
43. Safary A, Akbarzadeh Khiavi M, Mousavi R, et al. Enzyme replacement therapies: what is the best option? *Bioimpacts*. 2018;8(3):153–157. doi: 10.15171/bi.2018.17.
44. Giugliani R, Giugliani L, de Oliveira Poswar F, et al. Neurocognitive and somatic stabilization in pediatric patients with severe Mucopolysaccharidosis type I after 52 weeks of intravenous brain-penetrating insulin receptor antibody-iduronidase fusion protein (valanafusp alpha): an open label phase 1-2 trial. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):110. doi: 10.1186/s13023-018-0849-8.