

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.К. Геворкян^{1, 2}, Л.М. Кузенкова^{1, 2}, Т.В. Подклетнова¹, М.А. Бабайкина¹, А.В. Аникин¹, Г.В. Кузнецова¹, Л.А. Осипова¹, К.В. Жердев¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Ортопедическая патология у детей с мукополисахаридозом I типа

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями сердечно-сосудистой системы НЦЗД, доцент кафедры факультетской педиатрии № 1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, e-mail: Vashakmadze@nczd.ru

Статья поступила: 16.06.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Мукополисахаридоз I типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлен дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы, что приводит к накоплению гликозаминогликанов (преимущественно гепарансульфата и дерматансульфата) в лизосомах и последующей полиорганной дисфункции. Поражение скелета наряду с фенотипическими данными позволяют в раннем возрасте заподозрить это тяжелое генетическое заболевание, характеризующее прогрессирующим течением. Ранняя ферментозаместительная терапия и/или трансплантация костного мозга позволяют отсрочить наступление необратимых поражений различных органов и систем или уменьшить их выраженность, повысить качество жизни ребенка.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, синдром Гурлер, синдром Шейе, синдром Гурлер–Шейе, дизостоз, суставной синдром, ферментозаместительная терапия.

(Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В., Бабайкина М.А., Аникин А.В., Кузнецова Г.В., Осипова Л.А., Жердев К.В. Ортопедическая патология у детей с мукополисахаридозом I типа. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (6): 562–567. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1652)

ВВЕДЕНИЕ

Суставной синдром в различных проявлениях встречается при многих заболеваниях. Он может быть как ведущим в клинической картине, так и одним из множества симптомов мукополисахаридоза. В каждом конкретном случае врачу необходимо верифицировать поражение суставов, оценить локализацию патологического процесса, установить внесуставные проявления, а также обратить внимание на фенотипические данные пациента.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Клиническая картина

Скелетные аномалии являются ранней и характерной особенностью большинства нарушений при лизосомных болезнях накопления, в частности при мукополисахаридозах (МПС). В настоящее время известно 13 типов МПС. Практически у всех пациентов с этой редкой генетической болезнью отмечается поражение опорно-двигательного аппарата. При легких формах МПС костные деформации являются ранним признаком болезни [1, 2].

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Anait K. Gevorkian^{1, 2}, Ludmila M. Kuzenkova^{1, 2}, Tatiana V. Podkletnova¹, Marina A. Babaykina¹, Anatoly B. Anikin¹, Galina B. Kuznetsova¹, Liliya A. Osipova¹, Konstantin V. Jerdev¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

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

Orthopedic Pathology in Children with Mucopolysaccharidosis Type I

Mucopolysaccharidosis type I is inherited in an autosomal recessive manner and results from the defective activity of the enzyme alpha-L-iduronidase, which leads to the accumulation of glycosaminoglycans (mainly heparan and dermatan sulfate) in the lysosomes and further multiple organ dysfunction. This severe genetic progressive disease can be detected at an early age by skeletal deformities and phenotypic data. Early enzyme replacement therapy and/or bone marrow transplantation can slow down irreversible damages to various organs and systems or reduce their severity and improve the quality of life for a child.

Key words: mucopolysaccharidosis, Hurler syndrome, Scheie syndrome, Hurler-Scheie syndrome, dysostosis, articular syndrome, enzyme replacement therapy.

(For citation: Vashakmadze Nato D., Namazova-Baranova Leyla S., Gevorkian Anait K., Kuzenkova Ludmila M., Podkletnova Tatiana V., Babaykina Marina A., Anikin Anatoly B., Kuznetsova Galina B., Osipova Liliya A., Jerdev Konstantin V. Orthopedic Pathology in Children with Mucopolysaccharidosis Type I. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (6): 562–567. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1652)

К характерным ортопедическим особенностям МПС I, II, VI и VII типов относят контрактуры суставов и множественные дизостозы. Изменения опорно-двигательного аппарата при МПС III типа, несмотря на схожесть с другими типами, как правило, менее выражены и проявляются на более поздних этапах заболевания. Для МПС IV типа более характерны дисплазии скелета и гипермобильность суставов [3].

МПС I типа — наследственное заболевание из групп лизосомных болезней накопления, передающееся по ауто-сомно-рецессивному типу; обусловлено дефицитом или отсутствием активности фермента альфа-L-идуронидазы вследствие мутации гена альфа-L-идуронидазы (*IDUA*), локализованного в сегменте 4p16.3 [4].

Дефицит альфа-L-идуронидазы приводит к накоплению в тканях гликозаминогликанов — преимущественно дерматансульфата и гепарансульфата — и формированию полисистемности заболевания. В настоящее время классифицируют три клинических типа МПС I в зависимости от степени тяжести: H — тяжелая форма (синдром Гурлер), S — легкая форма (синдром Шейе), H/S — средней степени тяжести (промежуточная форма) (синдром Гурлер–Шейе) [1, 4, 5].

Для синдрома Гурлер характерны фенотипические изменения в виде гаргоилизма с огрубением черт лица, широкой переносицей, уплощенным лицом, макроцефалии с выступающим лбом; имеют место помутнение роговицы, гепатоспленомегалия, задержка роста (максимальный рост — 110 см) и ранний дебют костно-суставных проявлений [6] — тугоподвижность суставов, снижение объема движения в крупных и мелких суставах, груднопоясничный кифоз с образованием горба (рис. 1), а также умственная отсталость [7].

Первые признаки синдрома Шейе появляются в возрасте 3–8 лет: больных отличают коренастое телосложение, сильно развитая мускулатура, грубые черты лица, широкий рот с пухлыми губами, выступающая вперед нижняя челюстная кость. К числу характерных признаков относят утолщение и натяжение кожи на пальцах, гирсутизм [7]. Ограничение движений в суставах верхних конечностей нарастает постепенно. К периоду полового созревания все симптомы болезни становятся наиболее выраженными [2, 7].

В отличие от синдрома Гурлер при синдроме Шейе отмечается небольшая задержка роста. Однако костно-суставные изменения характеризуются уменьшением подвижности и деформацией кисти по типу когтистой лапы (рис. 2), тугоподвижностью во всех крупных суставах, изменениями лицевого черепа.

Для болезни Гурлер–Шейе — промежуточной формы МПС I типа — характерны дебют заболевания в возрасте 3–8 лет, а также Гурлер-подобный фенотип: скафоид и макроцефалия, запавшая переносица, пухлые губы, макроглоссия, редкие зубы, толстая кожа и достаточного часто наблюдаемое помутнение роговицы. Поражение центральной нервной системы легкое или умеренное. Телосложение диспропорциональное. С возрастом темпы роста снижаются, приводя к низкорослости. Отмечаются тугоподвижность в суставах, дизостоз, килевидная грудная клетка, кифосколиоз [4, 6].

Таким образом, в целом для МПС I типа характерны низкорослость, тугоподвижность в крупных и мелких суставах, нарушение походки. Частота встречаемости суставного синдрома у пациентов с синдромом Шейе и Гурлер–Шейе — более 80% [8–10].

Рентгенологические проявления патологии опорно-двигательного аппарата для всех типов МПС получили

название «множественный дизостоз». Дизостоз является типичной для МПС рентгенологической аномалией, развивающейся в результате неполноценного эндохдрального и мембранного роста [9, 10]. Отмечаются такие изменения, как аномальные формы позвонков и ребер, широкие лопатообразные ребра, короткие ключицы, увеличенный размер черепа, утолщение диафизов и точечные пястные кости. Гипоплазия эпифизов и гиперплазия передней части тел позвонков на границе грудного и поясничного отделов способствует формированию горба или груднопоясничного кифоза. Также характерны дисплазия головки бедренной кости, вальгусная деформация коленных суставов. Позже наблюдается компрессия спинного мозга, которая становится угрозой для жизни пациента [11, 12].

Механизм развития патологических изменений костно-хрящевого аппарата до конца неизвестен. В исследованиях на животных получены результаты, свидетельствующие о значительной роли воспалительных цитокинов в развитии костной патологии [10–12], хотя клинические признаки воспаления у пациентов с МПС отсутствуют.

Низкий рост характерен для всех типов МПС. В настоящее время полагают, что замедление роста происходит в результате нарушения скорости эндохдрального окостенения в сочетании со структурными изменениями в костях [13]. При быстром прогрессировании заболевания рост пациентов достигает 100 см, при легких формах — 160–165 см [14]. Изменения прогрессируют и иногда требуют оперативного вмешательства.

Гипоплазия эпифизов и утолщение диафизов — типичные проявления костных изменений верхних конечностей. Наблюдаются тугоподвижность в плечевых, локтевых, лучезапястных суставах, сгибательные контрактуры пальцев и клешневидная деформация кисти. Вследствие

Рис. 2. Пациент с синдромом Гурлер–Шейе, 16 лет: деформация кисти по типу когтистой лапы (укорочение и утолщение длинных костей, утолщение кортикального слоя, деформация метаэпифизов, участки разрежения губчатого вещества — остеопороз, сгибательные контрактуры)

Fig. 2. A patient with Hurler–Scheie syndrome, 16 years old: claw hand deformation (shortened and thickened long bones, cortical thickening, deformed epiphyseal cartilages, areas of rarefied spongy substance (osteoporosis), flexion contractures)



Рис. 1. Пациент с синдромом Гурлер, 7 лет: характерные фенотипические изменения

Fig. 1. A patient with Hurler syndrome, 7 years old: characteristic phenotypic changes



Рис. 3. Операция на кисти пациента с синдромом Гурлер–Шейе: карпальный туннельный синдром, обусловленный сдавливанием срединного нерва в запястном канале
Fig. 3. Hand surgery in a patient with Hurler–Scheie syndrome: carpal tunnel syndrome caused by the compression of the median nerve in the carpal canal

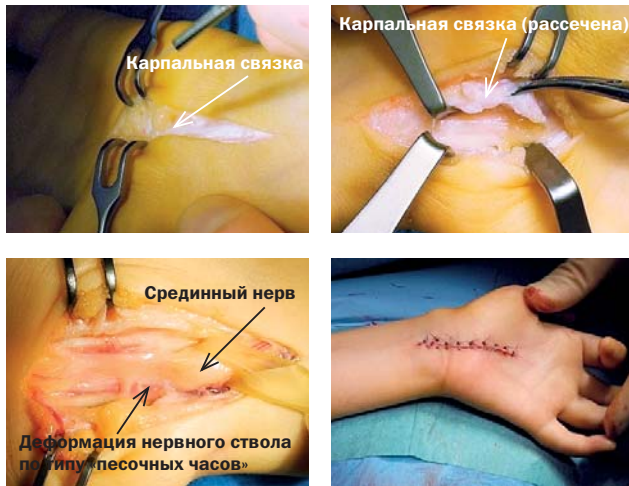


Рис. 4. Рентгенограмма и компьютерная томограмма грудной клетки пациента с мукополисахаридозом IV типа, 9 лет: утолщение ребер (А), деформация позвонков, деформация грудной клетки по типу килевидной (Б)
Fig. 4. Chest X-ray and computer tomography of a patient with mucopolysaccharidosis, 9 years old: keeled chest deformation, thickened ribs and the sternum, vertebral deformity

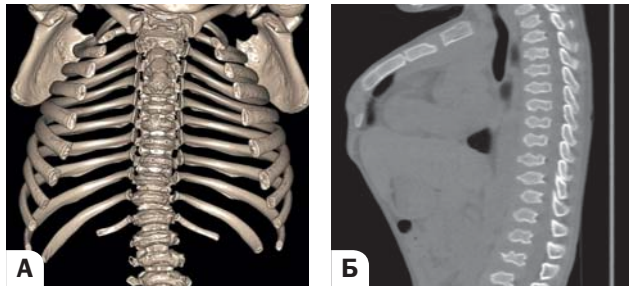


Рис. 5. Рентгенограмма позвоночника пациента с мукополисахаридозом: искривление оси позвоночника
Fig. 5. Spine X-ray of a patient with mucopolysaccharidosis: spinal axis curvature

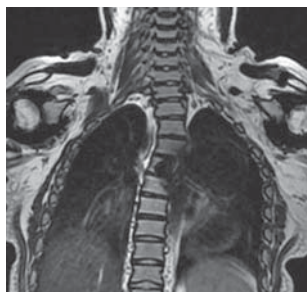


Рис. 6. Рентгенограмма позвоночника пациента с мукополисахаридозом: деформация тел позвонков с формированием краевых костных разрастаний, сужение позвоночного канала (указано стрелкой), деформация дурального мешка, циркулярное пролабирание межпозвоночных дисков с признаками сужения межпозвоночных отверстий и возможной компрессии нервных корешков
Fig. 6. Spine X-ray of a patient with mucopolysaccharidosis: deformed vertebral bodies with the formation of marginal bone overgrowth, narrowed spinal canal, deformed dural sac, circular prolapse of intervertebral discs with signs of narrowing of the intervertebral openings and possible compression of the nerve roots



теносиновиальной аккумуляции гликозаминогликанов появляется карпальный туннельный синдром, обусловленный сдавливанием срединного нерва в запястном канале. Нейропатия сдавления чаще встречается у детей в возрасте 5–10 лет, а также у взрослых [15].

Задержка лечения приводит к развитию стойких контрактур межфаланговых суставов, снижению чувствительности первых трех пальцев рук и развитию пареза мышц ладонного возвышения поверхности кисти — тенара (thenar) [15]. В связи с интеллектуальной недостаточностью пациенты не всегда могут сообщать о болевых ощущениях вплоть до потери функции кисти. Вовремя проведенная хирургическая декомпрессия путем рассечения утолщенной поперечной связки кисти улучшает качество жизни ребенка (рис. 3) [15].

Поражение скелета может развиваться на первом году жизни при тяжелых формах МПС I типа, когда образуется горб или кифоз в результате гипоплазии передней части тел позвонков на границе грудного и поясничного отделов (рис. 4). Такие деформации позвоночника приводят к уплощению и западению грудной клетки, углублению поясничного лордоза, отвисанию живота, опущению плеч вниз и вперед. При стойком кифозе ограничивается дыхательная экскурсия грудной клетки, снижается жизненная емкость легких, появляются боли в спине и появляется быстрая утомляемость [15, 16].

У детей с МПС, имеющих сколиоз, ношение корсета не обосновано в связи с особенностями телосложения и внутрибрюшного давления. У маленьких детей при быстропрогрессирующем кифозе и невозможности хирургической коррекции использование корсета допускается [15, 16].

Показанием к оперативному вмешательству являются локальный кифоз более 70° и сколиоз более 40°. Средний возраст пациентов с МПС, перенесших хирургическую коррекцию, составляет 8 лет, хотя операции по поводу тяжелых костных деформаций могут потребоваться намного раньше. Опыт ведения пациентов с такой патологией, тем не менее, показывает, что выполнение операции в более старшем возрасте максимизирует рост

Рис. 7. Рентгенограмма позвоночника пациента с мукополисахаридозом: сглаженность физиологических изгибов, сужение позвоночного канала (указано стрелкой), признаки миелопатии, деформация тел позвонков
Fig. 7. Spine X-ray of a patient with mucopolysaccharidosis: flattened physiological bends, narrowed spinal canal, signs of myelopathy, deformed vertebral bodies



Рис. 8. Магнитно-резонансная томограмма позвоночника пациента с мукополисахаридозом: сужение краниовертебрального перехода вследствие утолщения твердой мозговой оболочки зубовидного отростка C2 (указано стрелкой)
Fig. 8. Magnetic resonance imaging of the spine of a patient with mucopolysaccharidosis: narrowing of the craniovertebral junction due to thickening of the dura mater of the odontoid process C2

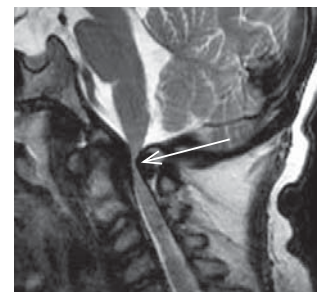
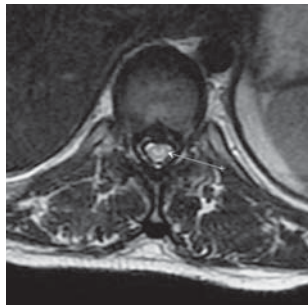


Рис. 9. Магнитно-резонансная томограмма позвоночника пациента с мукополисахаридозом: признаки миелопатии на фоне сужения позвоночного канала (указано стрелкой)

Fig. 9. Magnetic resonance imaging of the spine of a patient with mucopolysaccharidosis: signs of myelopathy associated with the narrowing of the spinal canal



позвоночника и спинного хребта и способствует нормальному костному развитию (рис. 5–7) [17–19].

Наличие миелопатии также требует тщательного наблюдения и, возможно, оперативного вмешательства. Прогрессирующая аккумуляция гликозаминогликанов в области зубовидного отростка приводит к стенозу и компрессии спинного мозга в шейном отделе позвоночника (рис. 8, 9) [19, 20]. Утолщение оболочек спинного мозга, нестабильность атлантаксиального сустава приводит к дисфункции мочевого пузыря, наблюдаются

мышечная слабость, нарушение походки, отмечается неуклюжесть движений при сохранных моторных навыках. Развитие тетрапареза является причиной преждевременной смерти пациентов с МПС [19, 20].

Функциональная оценка состояния пациента невропатологом, выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела позвоночника на ранних стадиях поможет определить симптомы миелопатии. По данным К.К. White и Р. Harmatz, показаниями к операции даже в отсутствии неврологической симптоматики являются диаметр позвоночного канала менее 14 мм и нестабильность в шейном отделе позвоночника более 8 мм [21].

Для клинической картины МПС I типа нередко характерна дисплазия тазобедренного сустава (рис. 10). На рентгенограмме — картина задержки оссификации вертлужной впадины. Постепенно развиваются болевой синдром, нестабильность и ограничение подвижности в тазобедренном суставе, что приводит к выраженной

Рис. 10. Рентгенограмма таза и тазобедренных суставов пациентов с мукополисахаридозом (16 и 12 лет): уплощение бедренных головок, подвывихи в тазобедренном суставе, разрежение губчатого вещества (остеопороз), деформация костей таза

Fig. 10. X-ray of the pelvis and hip joints in patients with mucopolysaccharidosis (16 and 12 years old): flattened femoral heads, hip joint subluxation, rarefied spongy substance (osteoporosis), deformed pelvic bone

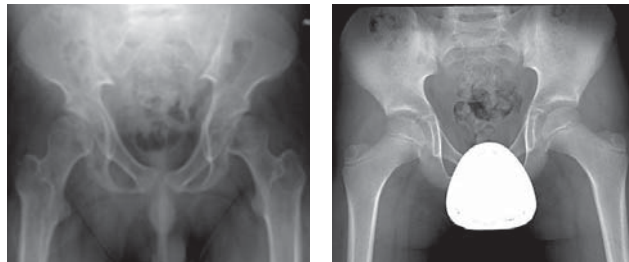


Рис. 11. Пациент с синдромом Гурлер: до и спустя 3 года после трансплантации костного мозга

Fig. 11. A patient with Hurler syndrome: before and 3 years after the bone marrow transplantation

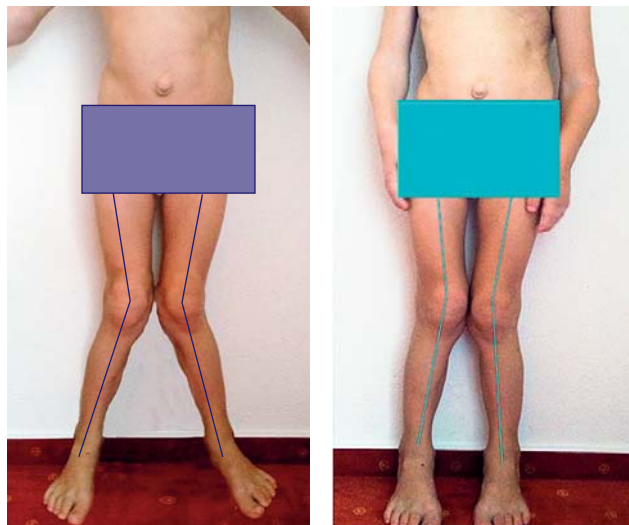
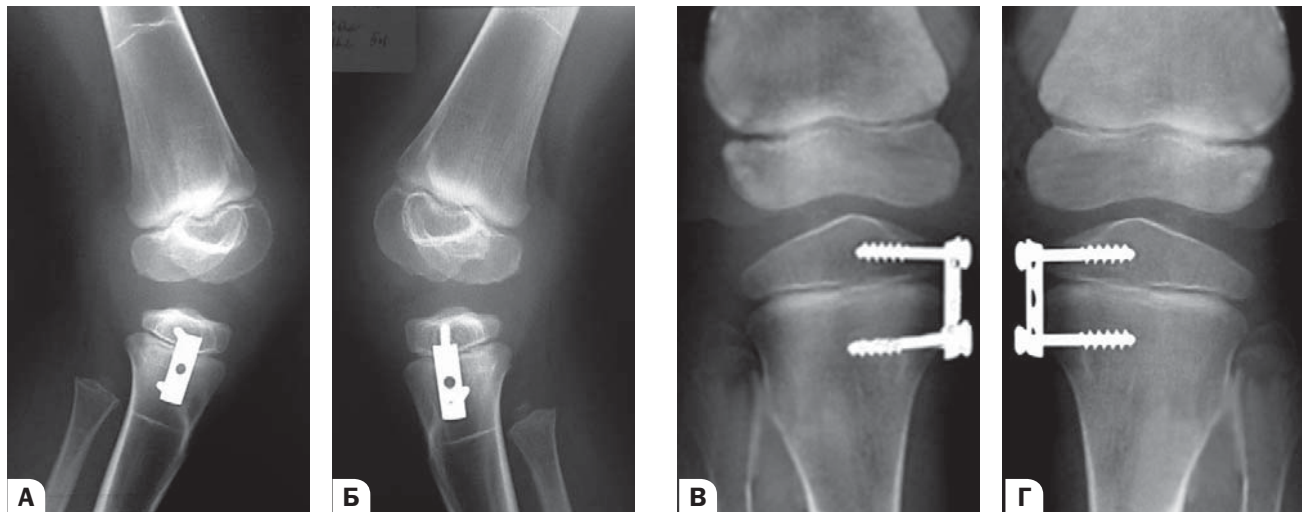


Рис. 12. Пациентка с мукополисахаридозом I типа: вальгусная деформация нижних конечностей. Ребенку 07.06.2013 г. проведена операция: медиальный гемиепифизиодез большеберцовых костей (с целью «ареста» зон роста и постепенной коррекции деформации нижних конечностей). В последующие 7 мес происходила постепенная коррекция деформации. До операции (А, Б) угол деформации составил справа и слева соответственно 24° и 28°. Через 7 мес (В, Г) деформация уменьшилась до 14° и 16° соответственно

Fig. 12. A female patient with mucopolysaccharidosis, type I: valgus deformation of the lower limbs. The surgery was performed on June 7, 2013: medial tibia hemi-epiphysiodesis (to "arrest" growth areas and perform gradual correction of the lower limb deformity). In the next 7 months, a gradual correction of the deformity was performed. Before the surgery, the angle of deformation to the right and to the left was 24° and 28°, respectively. After 7 months, the deformation decreased to 14° and 16°, respectively



дислокации головки бедренной кости и потере способности к самостоятельной ходьбе [22].

Прогрессирующие контрактуры в суставах нижних конечностей препятствуют развитию моторных навыков почти у всех детей с МПС IV типа и 50% детей с МПС I типа. Развиваются вальгусная деформация в коленных суставах, а также тугоподвижность и контрактуры (рис. 11, 12). Показанием для хирургического вмешательства является большеберцово-бедренный угол более 15° [17].

Важно отметить, что при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания нарушение функционирования стволовых отделов головного мозга и ограничение подвижности нижней челюсти негативно сказывается на функции глотания, у пациентов развиваются признаки псевдобульбарного или бульбарного паралича [23]. Поперхивание твердой пищей, гиперсаливация в начале заболевания позже сменяются грубыми нарушениями функции глотания или полным ее исчезновением. Дыхательные нарушения как следствие отложения мукополисахаридов в верхних и нижних дыхательных путях усугубляются забросом пищи или слюны в трахею и бронхиальное дерево, что приводит к развитию вторичной инфекции в виде рецидивирующих аспирационных бронхитов и пневмоний [23].

Инструментальная диагностика

Выбор метода исследования в каждом конкретном случае остается за врачом, который учитывает жалобы пациента, его состояние, а также необходимость детализации исследуемой зоны.

Метод ультразвукового исследования суставов широко используется при обследовании пациентов с МПС для выявления характера патологических изменений.

Лучевые методы. Методы лучевой диагностики, не требуя предварительной подготовки, позволяют детально изучить состояние суставов и их структуру. Показанием для рентгенологического исследования является ограничение подвижности либо деформация костно-суставного аппарата [11, 12, 18]. Обычная рентгенография шейного и пояснично-грудного отдела позвоночника, по нашему мнению, должна выполняться каждые 1–3 года в зависимости от клинической картины [12, 18].

Компьютерные методы. Информативный метод компьютерной томографии позволяет оценить структуру суставных тканей, показывает их изменения, наличие остеофитов и хрящевых разрастаний. МРТ позвоночника следует выполнять 1 раз в 1–2 года с акцентом на участки потенциального сдавления спинного мозга — затылочно-шейный, шейно-грудной и пояснично-грудной отделы [12, 18]. В зависимости от признаков, симптомов и рентгенологических данных о нестабильности шейного отдела позвоночника рекомендуется проводить МРТ с функциональными пробами 1 раз каждые 1–3 года [11, 12, 18]. Такая частота обследования суставов является безопасной, поскольку магнитное поле в заданном диапазоне не представляет угрозы организму человека. Ограничением к проведению МРТ служат вживленные кардиостимуляторы, кровоостанавливающие клипсы сосудов, электронные или ферромагнитные имплантаты среднего уха [18].

Функциональные тесты. Каждому пациенту необходима регулярная оценка функции верхних конечностей, особенно мелкой моторики. К ценным стандартизированным тестам функций верхних конечностей относится оценка силы хвата и силы щипка, функциональный тест двигательных возможностей рук.

Тест 6-минутной ходьбы. В качестве испытания на выносливость лучше всего подходит 6-минутный тест ходьбы [2]. Этот стандартизованный метод предполагает измерение расстояния, которое человек может пройти по твердой ровной поверхности за 6 мин. Тест должен проводиться всегда в одном и том же месте. Ходунки или опоры, используемые для выполнения задания, следует задокументировать, они должны использоваться постоянно от одного теста к другому (не следует изменять тип опоры!).

Лечение

До недавнего времени симптоматическая терапия и трансплантация костного мозга были единственными видами лечения для пациентов с МПС I типа. Трансплантация костного мозга проводится пациентам с синдромом Гурлер до двухлетнего возраста с учетом нормальных или субнормальных показателей развития ($IQ > 70$). Лучшие результаты получены при использовании родственных доноров или стволовых клеток пуповинной крови родственных доноров [24]. После трансплантации костного мозга уменьшаются размеры печени и селезенки, улучшается функция дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Сформировавшиеся изменения скелета, особенно позвоночного столба, в полном объеме не купируются [21].

В настоящее время для пациентов с МПС I типа используется ферментозаместительная терапия ларонидазой. Препарат представляет собой рекомбинантную форму человеческой альфа-L-идуридазы, производимую при помощи технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре яичников китайских хомячков. Ферментозаместительная терапия обеспечивает восстановление уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных гликозаминогликанов и предотвращения их дальнейшего накопления [24–26]. Препарат можно использовать перед трансплантацией костного мозга, непосредственно после нее, а также после трансплантации от гетерозиготного донора при неполном вытеснении клеток реципиента донорскими клетками [24–26].

Симптоматическая терапия костно-суставных нарушений включает коррекцию нарушения осанки, тугоподвижности суставов с использованием нехирургических методов, ортопедических устройств, физиопроцедур (лазерная пунктура, воздействие лазера, электрофорез с лидазой на область пораженного сустава, магнитотерапия, парафиновые аппликации, ударно-волновая терапия). Широко используется кинезитерапия [23, 27].

По показаниям проводятся хирургическая замена тазобедренного или коленного сустава с целью исправления оси нижней конечности. При появлении первых симптомов сдавления спинного мозга необходимо рассматривать вопрос о декомпрессирующей операции до появления выраженных нарушений. Пациентам, у которых по результатам электронейромиографии выявлено нарушение скорости распространения электрического импульса в нервной и мышечной ткани, а также у детей с нарушением функций кистей показана декомпрессия нервных стволов. Нейрохирургическая операция обеспечивает быстрое стойкое улучшение функции кисти. Частота рецидивов карпального тоннельного синдрома у пациентов с различными типами МПС не изучалась. В связи с допустимой повторной компрессией медианного нерва вследствие рубцевания или отложения гликозаминогликанов требуются дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогрессирующие артралгии и контрактуры суставов без признаков воспаления должны всегда вызывать подозрение на наличие лизосомных болезней накопления, в частности мукополисахаридоза. Таким пациентам в первую очередь требуется выполнить анализ мочи на гликозаминогликаны, при их повышенном уровне — провести анализ специфических ферментов для определения типа МПС. Если у ребенка имеются грыжи, наблюдаются помутнение роговицы, частые респираторные заболевания верхних и/или нижних дыхательных путей, шум в сердце или в анамнезе есть указания на герниопластику, следует провести анализ ферментов и направить пациента к генетику. На схеме в качестве отправной точки алгоритма выбраны контрактуры в суставах, т.к. именно они являются ранним симптомом мягких форм МПС. Ранняя постановка диагноза МПС I типа необходима для оптимизации результатов лечения пациентов ввиду прогрессирующей

природы заболевания. Разработанная терапия может улучшить качество жизни ребенка.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Д. Вашакмадзе, А. К. Геворкян, Л. М. Кузенкова читают лекции для компаний «Санофи Джензайм», «Шайер», «Биомарин».

Л. С. Намазова-Баранова — конфликт интересов см. на сайте <http://pf.spr-journal.ru/jour/pages/view/Editorial> Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Л. С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neufeld EF, Muenzer J. *The mucopolysaccharidoses*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al. editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Edited by: C Scriver, et al. New York: McGraw Hill; 2001. p. 3421–3452.
2. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004; 144(5 Suppl):27–34. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.052.
3. White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):26–33. doi: 10.1093/rheumatology/ker393.
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:10.1080/08035250510031584.
5. Pastores GM, Arn P, Beck M, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab*. 2007;91(1):37–47. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.01.011.
6. ashg.org [Internet]. Bodamer OA. Clinical characteristics of MPS I patients in the MPS I Registry. Presented at The American Society of Human Genetics October 2007. San Diego, California [cited 2016 Aug 9]. Available from: <http://www.ashg.org/genetics/ashg07s/index.shtml>.
7. Murphy AM, Lambert DM, Treacy EP, et al. Incidence and prevalence of mucopolysaccharidosis type I in the Irish Republic. *Arch Dis Child*. 2009;94(1):52–54. doi: 10.1136/adc.2007.135772.
8. Field RE, Buchanan JA, Copplemans MG, Aichroth PM. Bone-marrow transplantation in Hurler's syndrome. Effect on skeletal development. *J Bone Joint Surg Br*. 1994;76(6):975–981.
9. Breider MA, Shull RM, Constantopoulos G. Long-term effects of bone marrow transplantation in dogs with mucopolysaccharidosis I. *Am J Pathol*. 1989;134(3):677–692.
10. Russell C, Hendson G, Jevon G, et al. Murine MPS I: insights into the pathogenesis of Hurler syndrome. *Clin Genet*. 1998;53(5): 349–361. doi: 10.1111/j.1399-0004.1998.tb02745.x.
11. Chen SJ, Li YW, Wang TR, Hsu JC. Bony changes in common mucopolysaccharidoses. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1996;37(3):178–184.
12. Lachman RS. *Taybi and Lachman's radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Mosby; 2007. 1408 p.
13. Polgreen LE, Miller BS. Growth patterns and the use of growth hormone in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(1):25–38. doi: 10.3233/PRM-2010-0106.
14. Simonaro CM, D'Angelo M, Haskins ME, Schuchman EH. Joint and bone disease in mucopolysaccharidoses VI and VII: identification of new therapeutic targets and biomarkers using animal models. *Pediatr Res*. 2005;57(5 Pt 1):701–707. doi: 10.1203/01.PDR.0000156510.96253.5A.
15. White K, Kim T, Neufeld JA. Clinical assessment and treatment of carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(1):57–62. doi: 10.3233/PRM-2010-0103.
16. Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А. и др. Скелетные проявления при мукополисахаридозах разных типов // *Гении ортопедии*. — 2014. — № 2 — С. 81–90. [Buchinskaia NV, Kostik MM, Chikova IA, et al. Skeletal manifestations for mucopolysaccharidoses of different types. *Genij ortopedii*. 2014;(2): 81–90. (In Russ).]
17. Cimaz R, Coppa GV, Kon -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.
18. Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, Wraith JE. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Joint Surg Br*. 1996;78(6):938–944. doi: 10.1302/0301-620x78b6.1279.
19. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, et al. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop*. 2004;24(1):97–101. doi: 10.1097/01241398-200401000-00019.
20. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004;144(5):581–588. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.046.
21. White KK, Harmatz P. Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(1):47–56. doi: 10.3233/PRM-2010-0102.
22. Taylor C, Brady P, O'Meara A, et al. Mobility in Hurler syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2008;28(2):163–168. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181649e25.
23. *Атлас редких болезней* / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С. — М.: Педиатр; 2013. 304 с. [Atlas redkikh boleznei. Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Moscow: Pediatr; 2013. 304 p. (In Russ).]
24. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344(3): 182–188. doi: 10.1056/NEJM200101183440304.
25. Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*. 2007;90(2):171–180. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.08.007.
26. 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):229–40. doi: 10.1542/peds.2007-3847.
27. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Опыт внедрения в российскую педиатрическую практику новой технологии лечения детей, страдающих мукополисахаридозами // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 5 — С. 6–12. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gevorkyan AK, et al. Experience of implementing new technology treatment of children with MPS in the Russian pediatric practice. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):6–12. (In Russ).]