

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА
(ОРТОПЕДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)***Л.К. Михайлова**, *О.А. Полякова*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, Россия

Трудности дифференциальной диагностики мукополисахаридоза (МПС) I типа обусловлены редкой популяционной частотой патологии, что приводит к несвоевременному и неадекватному лечению. Представлено описание развития болезни и лечения 20 пациентов с МПС I типа, при этом особое внимание обращено на ортопедические проявления патологии, которые определяются с первых месяцев жизни.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер, синдром Гурлер—Шейе, синдром Шейе, контрактуры, дизостоз, гемопоэтические стволовые клетки, ферментозаместительная терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки

КАК ЦИТИРОВАТЬ: Михайлова Л.К., Полякова О.А. Клинические проявления мукополисахаридоза I типа (ортопедические аспекты). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2018;3-4:125-133. <https://doi.org/10.17116/vto201803-041125>

CLINICAL MANIFESTATIONS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I (ORTHOPAEDIC ASPECTS)*L.K. Mikhailova**, *O.A. Polyakova*

N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia

The difficulties of differential diagnosis of mucopolysaccharidoses (MPS) type I are conditioned by low population rate of the pathology that results in untimely and inadequate treatment. Case reports for 20 patients with MPS I are presented. Special attention is paid to the orthopaedic manifestations of the pathology that can be determined since the first months of life.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, Hurler syndrome, Hurler—Scheie syndrome, Scheie syndrome, contracture, dysostosis, hematopoietic stem cells, enzyme replacement therapy

Conflict of interest: the authors state no conflict of interest

Funding: the study was performed with no external funding

TO CITE THIS ARTICLE: Mikhailova LK, Polyakova OA. Clinical manifestations of mucopolysaccharidosis type I (Orthopaedic aspects). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopaedics*. 2018;3-4:125-133. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/vto201803-041125>

Мукополисахаридоз (МПС) I типа — лизосомная болезнь накопления, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, обусловленная дефицитом альфа-L-идуронидазы и, как следствие этого биохимического дефекта, сопровождающаяся отложением в лизосомах клеток гликозаминогликанов (ГАГ): гепарансульфата и дерматансульфата [1–5]. Ортопедические нарушения разной степени выраженности возникают при всех типах МПС [6]. По нашим наблюдениям, наиболее выраженные изменения костно-мышечной системы чаще возникают у пациентов с МПС I, IV и VI типов.

Исторически первым был описан именно МПС I типа, очевидно, как патология с наиболее характерными, «яркими» проявлениями болезни. Позднее выделены его менее тяжелые аллельные формы. Впервые синдром Гурлер (Hurler syndrome) был представлен в 1917 г. канадским педиатром С. Hunter, однако «описание не привлекло к себе внимания» [1], и в 1919 г. немецкий педиатр профессор М. Pfaundler предложил австрийскому педиатру G. Hurler опубликовать описание двух случа-

ев этого заболевания, наблюдавшихся ею. До 30-х годов XX века в литературе данная патология называлась «болезнь Пфаундлера—Гурлер», позднее осталось название «синдром Гурлер». В 1962 г. американским офтальмологом Н. Scheie и соавт. [1] был представлен новый вид МПС I как вариант синдрома Гурлер, но с менее выраженными клиническими признаками болезни — синдром Шейе (Sheie syndrome). Была выделена еще одна форма МПС I типа, названная синдромом Гурлер—Шейе (Hurler—Sheie syndrome) — промежуточная по тяжести течения форма МПС I (один аллель синдрома Гурлер, второй — синдрома Шейе) [7]. Таким образом, МПС I типа делится на 3 подтипа: синдром Гурлер, синдром Шейе и синдром Гурлер—Шейе.

Долгое время лечение МПС было только симптоматическим. Тяжелое, непрерывно прогрессирующее течение патологии приводило к смерти пациентов в раннем возрасте [1].

Не так давно, в 1980 г., появилась возможность этиотропного лечения синдрома Гурлер [7, 8] при условии его своевременного выявления и раннего,

до возраста 2 лет, выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), обеспечивая этим выработку собственного фермента, а для аллельных форм заболевания — применения патогенетической терапии — инфузии ферментов (ферментозаместительная терапия — ФЗТ) [7]. Кроме того, используется подавление синтеза субстрата препаратом, содержащим растительные эстрогены [9]. Новые возможности оказания анестезиологической помощи, хирургической коррекции возникающих осложнений и симптоматического лечения позволяют повысить качество жизни, связанное со здоровьем, задерживая прогрессирование необратимых изменений органов и систем. Хирургическое лечение у пациентов с МПС ограничивалось аденотомией, грыжесечением; по жизненным показаниям выполняли декомпрессию спинного мозга. Ортопедические операции в основном сводились к исправлению оси конечности путем корригирующих остеотомий костей конечностей при некоторых

типах МПС и лечению нарушений функции кистевого сустава фиксацией в специальных шинах [1]. За прошедшие годы появились новые возможности оперативного лечения дизостозов при МПС.

Несмотря на то что МПС I типа относится к редким (орфанным) заболеваниям, врачи, в частности ортопеды, должны иметь настороженность по отношению к нему.

Цель исследования: представить алгоритм ранней диагностики МПС I типа, основываясь на данных анамнеза, клинических признаках в возрастном аспекте и в зависимости от типа и подтипов, результатах инструментальных исследований и лабораторных показателей.

С 2009 г. под нашим наблюдением находятся 20 пациентов (20 семей) с МПС I: с МПС I Гурлер 9 пробандов (3 женского пола, 6 мужского), из них 8 после ТГСК; с МПС I Гурлер—Шейе 7 пробандов (6 женского пола, 1 мужского пола); с МПС I Шейе 4 пробанда (3 женского пола, 1 мужского пола).

Табл. Сроки возникновения клинических и рентгенологических признаков МПС I типа (собственные данные)
Table. Terms of occurrence of clinical and radiological signs of MPS type 1 (own data)

Признак	Синдром Гурлер	Синдром Гурлер—Шейе	Синдром Шейе
Клинические признаки			
Отставание в росте	С первых месяцев +++	С 2–3 лет ++	С 3–4 лет +
Лицо	Изменения черт с 1–2 лет ++	Огрубление черт с 2–3 лет +	Огрубление черт с 8–10 лет +/-
Ограничение отведения бедер	С 1–2 мес	С 2 мес	С 3 мес
Контрактуры плечевых, локтевых, лучезапястных и коленных суставов	С 1 года	С 1,5 года	С 2,5 года
Кисти	Мягкие, деформированные суставы кисти с 1 года	Мягкие, гиперподвижность в межфаланговых суставах с 1,5 года	Сгибательная контрактура межфаланговых суставов с 4–5 лет
Помутнение роговицы	С 1–2 лет	С 3 лет	С 5 лет
Ретинопатия и отек зрительного нерва	С 3 лет	С 5 лет	С 10 лет
Грыжи различной локализации, расширенное пупочное кольцо	С 0 мес	С 0 мес	С 0 мес
Стеноз позвоночного канала и миелопатия грудного, поясничного и шейного отдела позвоночника	С 2 лет	С 4 лет	С 6–10 лет
Тугоухость	После 7–8 лет	После 10 лет	После 10 лет
Вторичные кардиомиопатии	До 5–8 лет	До 10 лет жизни	После 10 лет
Отиты и риниты	С первых месяцев жизни	1 год жизни	1 год жизни
Нарушение интеллекта	Значительно нарушен +++	Нарушен ++	Не нарушен или нарушен незначительно +/-
Рентгенологические признаки			
«Дисплазия» тазобедренного сустава, децентрация головок бедренных костей, расцениваемая как «подвывих»	1,5 мес	2 мес	3 мес
Платиспондиллия	С 1 года выраженная	С 1,5 года умеренная	С 3 лет умеренная
Деформация грудной клетки	Выраженная «бочкообразная» деформация с 1 года	«Бочкообразная» деформация с 1,5 года	Менее выраженная деформация с 2,5 года

Клинические проявления МПС I типа представлены в таблице.

МПС I типа, как и МПС VI типа (синдром Марото–Лами), согласно ранней классификации относится к гурлерподобным мукополисахаридозам. Фенотипически и клинически нозологии сходны, однако при синдроме Гурлер заболевание клинически проявляется раньше, протекает тяжелее, чем при синдроме Марото–Лами (прогрессирование аллельных форм МПС I типа варьируемо и менее тяжелое). Кроме того, интеллектуальные нарушения, не характерные для МПС VI, выражены при МПС I в отсутствие специфической терапии [10].

У 9 пациентов был отягощен антенатальный анамнез: у матерей 2 пациентов с МПС I Гурлер и 3 — с МПС I Гурлер–Шейе возникала угроза прерывания беременности; в 6 случаях имелся крупный плод: МПС I Гурлер (3950, 4070, 4050 и 4000 г); МПС I Гурлер–Шейе (4100 и 4300 г).

Диагноз МПС I Гурлер установлен в возрасте 3, 4, 6, 8, 18 и 23 мес, у 2 пробандов в 2 года, в 2 года 3 мес; МПС I Гурлер–Шейе — в возрасте 1 года, 2 лет, 2,3 года, 2,7 года, 3 лет, 5,3 года, 6 лет; МПС I Шейе — в возрасте 5 мес, 3,3 года, 8 и 11 лет.

Первыми признаками болезни, на которые обратили внимание родители, было ограничение отведения бедер и разгибания в локтевых суставах. У всех наблюдаемых нами больных МПС I Гурлер в первые месяцы жизни ортопеды диагностировали «дисплазию» тазобедренных суставов, попытки консервативного лечения были неэффективными, рано (к 3–4 годам) деформировались головки бедренных костей, которые децентрировались и смещались кнаружи, формировалась скошенность вертлужных впадин (рис. 1).

У пациентов с МПС I типа рано возникают изменения органов зрения, развивается глаукома. У одной пациентки (1984 г. р.) с МПС I Гурлер–Шейе в 19 лет проведено оперативное лечение глаукомы с незначительным эффектом, другой пациент (2006 г. р.) с МПС I Гурлер в возрасте 2 лет перенес операцию по поводу двусторонней глаукомы с удовлетворительным результатом.

Для пациентов характерны частые заболевания дыхательных путей, гипертрофия аденоидов, отиты [1].

К 1 году у наших пациентов с МПС I Гурлер обнаруживали отставание в росте, усугубляющееся в процессе развития ребенка. Задержку роста с 2–3-летнего возраста наблюдали у всех пациентов с МПС I Гурлер–Шейе, с 7–10-летнего — с МПС I Шейе. Большинству наших больных с МПС I Гурлер диагноз был установлен в первые месяцы жизни, аллельные формы заболевания (Гурлер–Шейе, Шейе) диагностировались поздно, в большинстве случаев в возрасте 3–8 лет.

У всех пациентов с МПС I имелось расширенное пупочное кольцо. У 8 пациентов (5 с МПС I Гурлер, 3 с МПС I Гурлер–Шейе) диагностирована пупочная грыжа. Герниорафия выполнена 2 детям с МПС I Гурлер, из них в 1 случае с пластикой апоневроза



Рис. 1. Рентгенограмма таза пациента С., 3,7 года, с МПС I Гурлер после ТГСК: деформация костей таза, нарушение формирования вертлужных впадин, децентрация гипоплазированных головок бедренных костей.

Fig. 1. Patient S., 3.7 years old, with MPS I Hurler. Pelvic roentgenogram after transplantation of hematopoietic stem cells (HSCT): pelvic bones deformity, acetabular malformation, decenteration of hypoplastic femoral heads.

мышц передней брюшной стенки в 2 года. У 4 больных с МПС I Гурлер обнаружены паховые грыжи, и в первом полугодии жизни проведено хирургическое лечение, рецидивов не было.

Внешний вид наблюдаемых нами пациентов довольно типичен: гипертрихоз, а в первые месяцы жизни появлялись специфические лицевые дизморфии: макроцефалия, выступающие лобные бугры, широкие скулы, запавшая переносица, гипертелоризм, короткие носовые ходы с вывернутыми ноздрями, полуоткрытый рот, макроглоссия, толстые губы и гиперплазия десен.

Все пробанды с МПС I имели множественный дизостоз: скафоцефалию, груднопоясничный кифоз, развивающийся на 2-м году жизни в результате асимметричного уплощения тел позвонков, у некоторых пациентов — поясничный гиперлордоз (рис. 2).

К 14–16 мес у всех наших пациентов сформировались вальгусные деформации голеней до 15°. К 5 годам у 9 пациентов с МПС I Гурлер и 3 пациентов с МПС I Гурлер–Шейе деформации достигали 27°, по мере роста исправляясь до 15°. Деформаций, требующих хирургической коррекции, мы не наблюдали.

Наибольшую угрозу жизни пациентам с МПС I представляют стенозы позвоночного канала в шейном отделе в связи с риском развития миелопатии в результате нестабильности позвонков C_I и C_{II} при деформации зубовидного отростка. Декомпрессия позвоночного канала выполнена трем нашим пациентам. Пациентке Б., 1984 г. р. с МПС I Гурлер–Шейе проведена декомпрессия шейного отдела позвоночника в 32 года, получает ФЗТ с 24 лет. Па-



Рис. 2. Внешний вид пациентки З., 3,5 лет, с МПС I Гурлер. Рост 78 см (нанизм). Выраженный лицевой дизморфизм. Усилен кифоз в грудопоясничном отделе. Пупочная грыжа. Ограничение разгибания в локтевых суставах до 145°, выраженные сгибательные контрактуры в кистевых и межфаланговых суставах. В тазобедренных суставах отведение ограничено до 25°, в коленных суставах ограничение разгибания до 155°. Вальгусная деформация голеней 17°.

Fig. 2. Patient Z., 3.5 years old, with MPS I Hurler. Stature 78 cm. (nanism). Pronounced facial dysmorphism. Increased thoracolumbar kyphosis. Umbilical hernia. Restriction of elbow joints extension up to 145°, pronounced flexion contractures in wrist and interphalangeal joints. Restriction of hip joints abduction up to 25°. Valgus shin deformity 17°.

циенту Б., 2006 г. р. с МПС I Гурлер (ТГСК в 2007 г. в возрасте 1 год 4 мес) в 5 и 7 лет выполнена этапная коррекция кифотической деформации: дорсальная коррекция и фиксация грудопоясничного отдела позвоночника с целью декомпрессии грудопоясничного отдела позвоночника. Еще одному пациенту П. (2006 г. р., успешная ТГСК в 2009 г. в возрасте 3 года 4 мес) с МПС I Гурлер в 7 лет проведены одноэтапная дорсальная коррекция и фиксация деформации позвоночника.

Синдром карпального канала обычно беспокоит пациентов в меньшей степени: пациент Б., 2006 г. р. с МПС I Гурлер (после ТГСК) в 11 лет, пациентка с МПС I Шейе (на фоне ФЗТ) в 23 года были оперированы по поводу двустороннего стеноза карпального канала, через 3 года развился рецидив.

У пациентки Б., 1984 г. р., страдающей МПС I Гурлер–Шейе, было диагностировано двустороннее дегенеративное изменение подошвенного апоневроза — болезнь Леддерхозе. В 29 лет на фоне ФЗТ, проводимой с 24 лет, больной проведено ис-



Рис. 3. Рентгенограмма позвоночника пациента С., 3,7 года, с МПС I Гурлер. Платиспондилия, клиновидная деформация позвонков на вершине кифоза.

Fig. 3. Patient S., 3.7 years old, with MPS I Hurler. Spinal roentgenogram: platyspondyly, wedge shaped vertebrae deformity on the kyphosis apex.

сечение подошвенных апоневрозов обеих стоп с положительным эффектом [11].

Рентгенологическая картина. Рентгенологические признаки МПС I типа сходны с таковыми при синдроме Марото–Лами [10], однако изменения проявляются раньше и, как правило, более выражены.

На рентгенограммах пациентов с МПС I Гурлер изменения выявляются уже на первом году жизни и прогрессируют в процессе роста ребенка. При аллельных формах МПС I изменения сходны, но менее выражены и возникают позднее (**рис. 3**).

Деформации позвоночника, в том числе шейного отдела, связаны с платиспондилией и мышечной гипотонией, наклоном головы кпереди, изменением всех структур связочного аппарата позвоночника, оболочек спинного мозга, что может вызвать повреждение ствола мозга вследствие стеноза позвоночного канала [12].



Рис. 4. Рентгенограмма таза пациентки З., 3,5 лет, с МПС I Гурлер. Деформация костей таза, нарушение формирования вертлужных впадин, децентрация гипоплазированных головок бедренных костей.

Fig. 4. Patient Z., 3.5 years old, with MPS I Hurler. Pelvic roentgenogram: pelvic bones deformity, acetabular malformation, decentration of hypoplastic femoral heads.

Как правило, к 1 году у наших пациентов наблюдали деформации тазового кольца, латеральные отделы были «сдавлены»; крыши вертлужных впадин становились мелкими, скошенными. Головки бедренных костей «треугольно» деформированы, иногда фрагментированы, уплощены; шейки вальгированы, что патогномично для пациентов с МПС (рис. 4) [1, 6].

Диагностика МПС I типа сходна с таковой синдрома Марото–Лами и основана на анамнестических данных и клинических проявлениях патологии.

Проявления дизостоза, усугубляющиеся с ростом пациента, возникают раньше и являются более выраженными при МПС I Гурлер, чем при МПС VI типа, и крайне полиморфны для аллельных форм МПС I (рис. 5—7) [1].

Дифференциальный диагноз. Дифференцировать МПС I типа приходится от МПС IV, VI, II, III и VII типов, спондилоэпифизарных дисплазий, других лизосомных болезней накопления: муколипидозов, множественной сульфатазной недостаточности, ревматоидного полиартрита.

Из-за выраженного полиморфизма клинически различить типы МПС, как правило, трудно, что требует проведения лабораторной диагностики [3].

Муколипидоз (болезнь накопления) по фенотипу схож с МПС, у детей первых 10 лет жизни выявляют лицевые дизморфии, помутнение роговицы, ограниченную подвижность суставов, множественный дизостоз, возможны грыжи различной локализации, гепатоспленомегалия. Имеются ментальные нарушения, с возрастом усугубляются двигательные изменения. Типична аномалия аортального и митрального клапанов сердца. Однако для муколипидозов характерна повышенная экскреция сиалилолигосахаридов при нормальных показателях почечной экскрекции ГАГ. Лимфоциты крови, звездчатые ретикулоэндотелиоциты

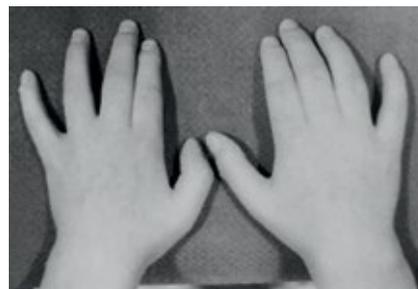


Рис. 5. Внешний вид пациентки Р., 8 лет, с МПС I Шейе. Рост 119 см. Лицевые дизморфии. Усилен кифоз в грудном отделе, лордоз в поясничном отделе. Ограничение разгибания в локтевых суставах до 150°, в кистевых и межфаланговых суставах умеренно выраженные сгибательные контрактуры. В тазобедренных суставах отведение ограничено до 17°, в коленных суставах ограничение разгибания до 155°.

Fig. 5. Patient R., 8 years old, with MPS I Scheie. Stature 119 cm. Facial dysmorphism. Increased thoracic kyphosis, lumbar lordosis. Restriction of elbow joints extension up to 150°, pronounced flexion contractures in wrist and interphalangeal joints. Restriction of hip joints abduction up to 17°. Restriction of knee joints extension up to 155°.

(купферовские клетки) и гепатоциты вакуолизируются, в биоптате икроножных нервов определяют метакроматическую миелиновую дегенерацию. В культуре фибробластов обнаруживают характерные грубые включения, что отличает патологию от МПС [13].

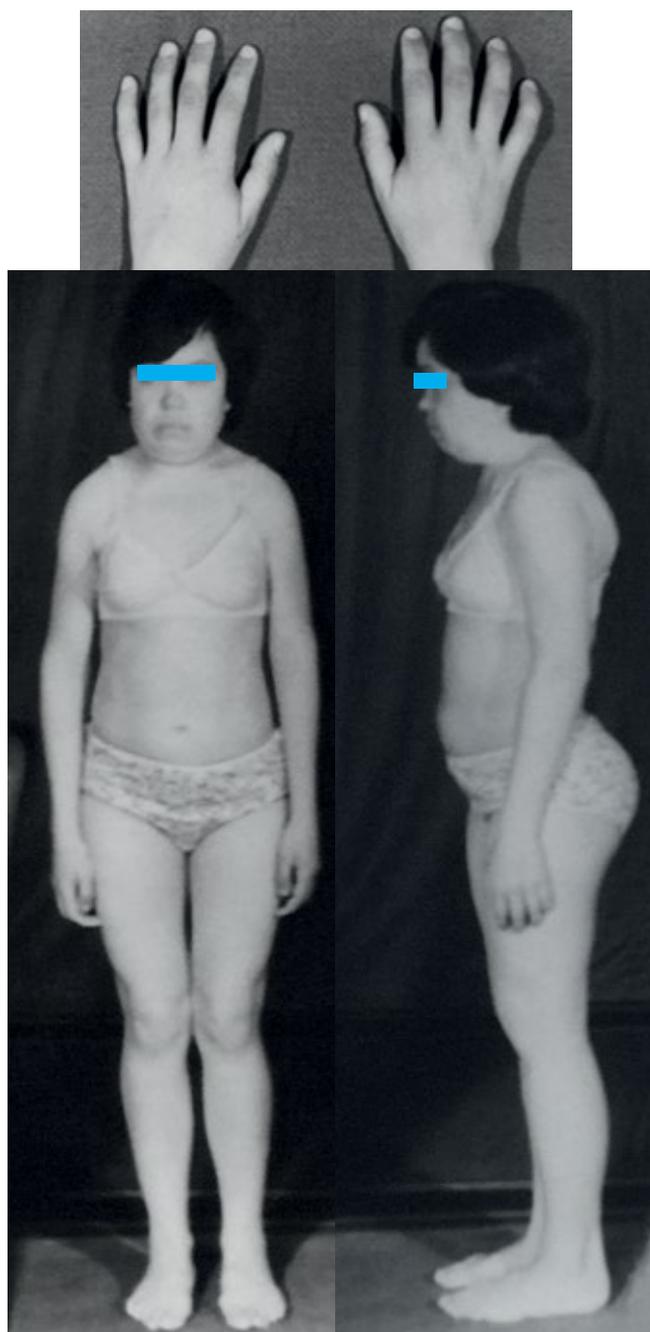


Рис. 6. Внешний вид пациентки Т., 32 лет, с МПС I Гурлер—Шейе. Рост 114 см (нанизм). Значительно измененные черты лица. Усилены кифоз в грудном отделе, лордоз в поясничном отделе. Ограничение разгибания в локтевых суставах до 145°, в кистевых и межфаланговых суставах выраженные сгибательные контрактуры. В тазобедренных суставах отведение ограничено до 25°, в коленных суставах ограничение разгибания до 170°.

Fig. 6. Patient T., 32 years old, with MPS I Hurler—Scheie. Stature 114 cm (nanism). Marked facial dysmorphism. Increased thoracic kyphosis, lumbar lordosis. Restriction of elbow joints extension up to 145°, pronounced flexion contractures in wrist and interphalangeal joints. Restriction of hip joints abduction up to 25°. Restriction of knee joints extension up to 170°.

Спондилоэпифизарная дисплазия отличается от МПС отсутствием лицевого дисморфизма. Рентгенологически типичны задержка оссификации эпифизов бедренных костей, деформации ростковых зон в коленных, голеностопных, кистевых су-



Рис. 7. Внешний вид пациентки К., 28 лет, с МПС I Гурлер. Лечение симптоматическое.

Рост 96 см (нанизм). Выраженный лицевой дисморфизм. Усилен кифоз в груднопоясничном отделе, лордоз в поясничном отделе. Ограничение разгибания в локтевых суставах до 150°, в кистевых и межфаланговых суставах значительно выраженные сгибательные контрактуры. В тазобедренных суставах отведение ограничено до 30°, в коленных суставах ограничение разгибания до 155°. Вальгусная деформация голеней 25°.

Fig. 7. Patient K., 28 years old, with MPS I Hurler. Symptomatic treatment.

Stature 96 cm (nanism). Pronounced facial dysmorphism. Increased thoracolumbar kyphosis, lumbar lordosis. Restriction of elbow joints extension up to 150°, pronounced flexion contractures in wrist and interphalangeal joints. Restriction of hip joints abduction up to 30°, knee joints — up to 155°. Valgus shin deformity 25°.

ставах, изменения в центрах оссификации, двояковыпуклые тела позвонков, позже формируется платиспондилия [1].

Множественная сульфатазная недостаточность (множественный сульфатидоз, тип Аус-



Рис. 8. Внешний вид пациента П., 8 лет, с МПС I Гурлер. Состояние после ТГСК (в 2 года).

Рост 113 см (нанизм). Лицевые дизморфии. Ограничение разгибания в локтевых суставах до 165° , в кистевых и межфаланговых суставах незначительно выраженные сгибательные контрактуры. В тазобедренных суставах ограничение отведения до 20° , в коленных суставах ограничение разгибания до 170° .

Fig. 8. Patient P., 8 years old, with MPS I Hurler. Condition after HSCT (at 2 years).

Stature 113 cm (nanism). Facial dysmorphism. Restriction of elbow joints extension up to 165° , slight flexion contractures in wrist and interphalangeal joints. Restriction of hip joints abduction up to 20° , knee joints — up to 170° .

тина) схож с МПС. Клинически в 1–2 года констатируют отставание в двигательном и психическом развитии; прогрессируют (по мере накопления метаболитов) неврологические расстройства, отставание в психическом развитии, множественный дизостоз. Формируются схожие с таковыми при МПС черты лица, возникают глухота, ихтиоз, гепатоспленомегалия. Такие дети развиваются медленно ровесников, отмечается задержка речевого развития и формирования навыков ходьбы, однако, помимо снижения ферментативной активности альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах периферической крови, типичны низкая активность еще 6 сульфатаз, поражение белого вещества головного мозга — лейкодистрофия по данным магнитно-резонансной томографии, ихтиоз [14].

GM1-ганглиозидоз тип I (генерализованный семейный ганглиозидоз, нейровисцеральный липидоз, недостаточность β -галактозидазы) схож с МПС лицевыми дизморфиями (выступающие лобные бугры, запавшая переносица, большие низко расположенные ушные раковины, гипертрофия десен, макроглоссия, грубые черты лица); множественным дизостозом; характерны частые бронхопневмонии, гепатоспленомегалия. Для МПС I типа нетипичны характерные для ганглиозидоза неврологические симптомы: выраженная мышечная дистония на первых месяцах жизни, низкая активность ребенка, клонико-тонические судороги, рано развивающаяся спастическая тетраплегия, потеря зре-

ния и слуха, смерть в возрасте 2–3 лет. Гистологически в лейкоцитах и культивируемых фибробластах определяется активность β -галактозидазы [13].

Дисплазия Книста фенотипически похожа на МПС I Гурлер, однако интеллект не изменен. Рост ребенка низкий, могут возникать кифосколиоз, гиперлордоз, изменения в суставах: увеличение суставных отделов длинных костей, множественные сгибательные контрактуры, болезненность при движении. Кисти с длинными, иногда узловатыми пальцами, сгибание в них ограничено (особенно в пястно-фаланговых суставах), что отрицательно сказывается на функции кисти. Больные нередко имеют пупочную и паховые грыжи. Характерно специфически измененное «плоское» лицо с мелкими глазами и уплощением переносицы, часто выявляют расщепление твердого неба, миопию, которая может сопровождаться отслойкой сетчатки, снижением слуха. Имеются непропорциональная карликовость, укорочение конечностей за счет проксимальных отделов, деформации трубчатых костей; рентгенологически определяются выраженная задержка, чаще позднее формирование ядер окостенения головок бедренных костей. Микроскопически выявляется нарушение организации коллагеновых волокон хрящевой ткани [1, 4].

Ревматоидный полиартрит (РА). Суставной синдром при РА клинически может быть схож с артропатиями у пациентов с МПС: деформации и контрактуры суставов, симметричное поражение мелких суставов, постепенное развитие полинейропатий, при этом для МПС нехарактерны выраженный болевой синдром и явления острого артрита, высыпания на коже, образование узелков Рейно, некрозы кожи и утренняя скованность. В клиническом анализе крови при РА значительно увеличена скорость оседания эритроцитов, в биохимическом анализе крови выявляют повышение уровня С-реактивного белка, острофазовых показателей, иногда повышение уровня печеночных ферментов. По данным лучевых методов диагностики, для РА характерны околосуставной остеопороз (ранний признак РА), эрозии на суставных поверхностях, можно выявить остеолит, анкилоз, подвывихи в пястно-фаланговых и плюснефаланговых суставах [15].

Метафизарные хондродисплазии. Тип Шмидта. Интеллект не нарушен. Лицевых дизморфий нет, но возможно формирование выступающих лобных костей. Снижение роста, деформации нижних конечностей соха vara и genu varum вследствие преобладающего роста малоберцовой кости: походка «раскачивающаяся», усилен поясничный лордоз [1, 4]. Рентгенологически выявляют умеренные нарушения оссификации метафизов. Контуры метафизов со стороны ростковой пластинки неровные. При этом контуры эпифизов не изменены. Укорочение и деформация длинных трубчатых костей. В позвоночнике изменения отсутствуют.

Лечение. В настоящее время имеется два метода лечения МПС I типа. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток успешно применяется

для лечения только МПС I Гурлер с 1980 г. Ферментозаместительная терапия препаратом Ларонидаза (рекомбинантная форма альфа-L-идуронидазы человека) впервые применена в США в 2001 г., в Российской Федерации — в 2008 г.

Находящимся у нас под наблюдением 8 пациентам с МПС I Гурлер выполнена ТГСК в первые 2 года жизни, лучшие результаты получены при рано выполненной ТГСК (рис. 8). В 2 случаях возникли проблемы с приживлением трансплантата, однако впоследствии все же констатировали приживление. Сибсы в качестве доноров при ТГСК были только у 3 пациентов, в остальных случаях был использован материал от неродственных доноров.

Применение ФЗТ стало возможным благодаря открытию механизмов посттрансляционной модификации и транспорта лизосомных ферментов. На поверхности клеточных мембран расположены маннозо-6-фосфатные рецепторы, связывающие и транспортирующие фермент внутрь клетки. Все пациенты с аллельными формами заболевания получают ФЗТ ларонидазой пожизненно. Дозирование препарата зависит от массы тела пациента: препарат вводят 1 раз в неделю внутривенно капельно в дозе 100 ЕД на 1 кг массы тела [3]. Больным МПС I Гурлер ФЗТ проводят при невозможности выполнения ТГСК. После успешного приживления трансплантата ФЗТ нашим пациентам не требовалась.

Лабораторная диагностика. При МПС происходит экскреция почками аминокислот и ГАГ с мочой. В крови иногда отмечают увеличение уровня холестерина, умеренную лейкопению, анемию. У 50% больных в лейкоцитах периферической крови можно обнаружить зернистость фиолетового цвета (при окраске Мая-Грюнвальда-Гимзы) — азурофильную зернистость Альдера, превышающую по величине зернистость эозинофилов. Зернистость Альдера, впервые описанную в 1937 г., рассматривают как результат отложения ГАГ в клетках крови [16].

Биохимическая диагностика заключается в качественном и количественном определении ГАГ мочи, анализе их спектра и измерении активности дефектного фермента в лейкоцитах периферической крови и плазме крови.

ДНК-диагностика МПС не является обязательной для подтверждения диагноза, и показана в случаях неоднозначных результатов биохимических исследований и с целью проведения пренатальной или преимплантационной диагностики в семье.

Исследование ГАГ. При МПС I суммарная экскреция дерматансульфата и гепарансульфата в моче повышена, однако при легких формах заболевания (Гурлер-Шейе и Шейе) неинформативна. Целесообразно проведение электрофореза мукополисахаридов и определение их спектра.

Анализ активности фермента является ключевым этапом лабораторной диагностики. Определение активности других сульфатаз рекомендуется проводить перед началом этиотропного лечения для исключения множественной сульфатазной недостаточности.

Молекулярно-генетический анализ выполняется для подтверждения диагноза и важен для пренатальной диагностики носителей измененного гена.

Заключение. При осмотре ребенка первого полугодия жизни ортопед решает важную задачу: не пропустить болезнь накопления. Клинический полиморфизм требует от врача пристального внимания к сопутствующим МПС признакам: ограничению отведения бедер, множественным грыжам, ринитам, трахеитам у детей первых 3 мес жизни, контрактурам локтевых, плечевых, тазобедренных суставов.

Как можно более раннее выявление патологии позволит своевременно начать лечение МПС, обеспечить снижение риска прогрессирования патологических синдромов. Динамическое наблюдение специалистами, обследование с применением методов функциональной диагностики и адекватное консервативное лечение позволят выполнять оперативное лечение, всегда сопровождающееся высоким анестезиологическим риском, не только по витальным показаниям, но и для замедления прогрессирования симптомов МПС, что улучшит качество жизни пациентов [17].

Регулярно обследовать пациента с использованием методов лучевой диагностики для своевременного выявления нарушений в спинном мозге необходимо сразу после обнаружения МПС, так как данное проявление заболевания сопровождается отрицательной динамикой в процессе роста ребенка, несмотря на вовремя начатую терапию [18].

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Волков М.В., Меерсон Е.М., Нечволодова О.Л. и др. Наследственные системные заболевания скелета. М.: Медицина; 1982; 231-270. [Volkov M.V., Meerson E.M., Nechvolodova O.L. et al. Hereditary systemic skeletal diseases. Moscow: Meditsina; 1982; 231-270. (in Russ.).]
2. Bonafe L., Cormier-Daire V., Hall C. et al. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 Revision Lysosomal storage diseases with skeletal involvement. 2015.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер). М.; 2013 [Federal clinical recommendations on diagnosis and treatment of mucopolysaccharidoses type I. (Hurler syndrome), Moscow; 2013. (in Russ.)]. <http://www.rare-diseases.ru/images/Article/science-base/mukopolisahadidoz1.pdf>.
4. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник. 3-е изд. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2007. [Kozlova S.I., Demikova N.S. Hereditary syndromes and medical-genetic counselling. Atlas-Reference book. 3rd Ed. Moscow: Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK; 2007. (in Russ.).]
5. Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления — актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;59(4):4-9. [Novikov P.V. Lysosomal storage diseases: The topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2014;59(4):4-9. (in Russ.).]
6. Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А. и др. Скелетные проявления при мукополисахаридозах различных типов. Гений ортопедии. 2014;2:81-90. [Buchinskaya N.V., Kostik M.M., Chikova I.A. et al. Skeletal manifestations for

- mucopolysaccharidosis of different types. *Geniy ortopedii*. 2014;2:81-90. (in Russ.).
7. Волгина С.Я. Мукополисахаридоз I типа: современные аспекты диагностики и лечения детей. *Российский педиатрический журнал*. 2014;(3):54-61. [Volgina S.Ya. Mucopolysaccharidosis type I: current aspects of diagnosis and treatment of children. *Russian Pediatric Journal*. 2014;3:54-61. (in Russ.).]
 8. Hobbs J.R., Hugh-Jones K., Barrett A.J. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet*. 1981;2(8249):709-712.
 9. Бучинская Н.В., Калашникова О.В., Дубко М.Ф. и др. Мукополисахаридоз I типа в Санкт-Петербурге: генетические варианты и опыт ферментзаместительной терапии. *Педиатр*. 2013;4(3):41-46. [Buchinskaya N.V., Kalashnikova O.V., Dubko M.F. et al. Mucopolysaccharidosis type I: genetic variants and enzyme replacement therapy experience in Saint-Petersburg. *Pediatr*. 2013;4(3):41-46. (in Russ.).]
 10. Михайлова Л.К., Соколова Т.В., Полякова О.А. Ранняя диагностика и лечение пациентов с мукополисахаридозом IV и VI типов. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2016;3:63-70. [Mikhailova L.K., Sokolova T.V., Polyakova O.A. Early diagnosis and treatment of patients with mucopolysaccharidosis IV and VI. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2016;3:63-70. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.32414/0869-8678-2016-3-63-70>.
 11. Корышков Н.А., Михайлова Л.К., Ходжиев А.С. Оперативное лечение болезни Леддерхозе у пациентки с мукополисахаридозом I типа (Гурлер-Шейе). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2015;1:81-83. [Koryshkov N.A., Mikhailova L.K., Khodjiev A.S. Surgical treatment of Ledderhose disease in patient with mucopolysaccharidosis type I (Hurler-Sheie). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2015;1:81-83. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.32414/0869-8678-2015-1-81-83>.
 12. Харрисон Т.П., ред. *Внутренние болезни*. т. 8. М.: Медицина; 1996 [Harrison T.R., ed. *Internal diseases*. V. 8, Moscow: Meditsina; 1996. (in Russ.)].
 13. Schmidt B., Selmer T., Ingendoh A., von Figura K. A novel amino acid modification in sulfatases that is defective in multiple sulfatase deficiency. *Cell*. 1995;82(2):271-278.
 14. Стрюк Р.И., Маев И.В. *Внутренние болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Stryuk R.I., Maev I.V. *Internal diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russ.)].
 15. Бадалян Л.О., ред. *Справочник по клинической генетике*. М.: Медицина; 1971 [Badalyan L.O., ed. *Guide on clinical genetics*. Moscow: Meditsina; 1971. (in Russ.)].
 16. Kachur E., Del Maestro R. Mucopolysaccharidosis and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. *Neurosurgery*. 2000;47(1):223-228.
 17. White K.K., Sousa T. Mucopolysaccharide disorders in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21(1):12-22. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-21-01-12>.
 18. White K.K., Harmatz P. Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(1):47-56. <https://doi.org/10.3233/PRM-2010-0102>.

Сведения об авторах: Михайлова Людмила Константиновна* — доктор мед. наук, профессор, консультант научно-поликлинического отделения НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова, e-mail: cito-uchsovet1@mail.ru; Полякова Ольга Александровна — врач травматолог-ортопед, аспирант НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова.

Для контактов: Михайлова Л.К. — e-mail: cito-uchsovet1@mail.ru

Information about the authors: Mikhailova L.K.* — Dr. of Sci. (Med.), professor, consultant, scientific outpatient department, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics, e-mail: cito-uchsovet1@mail.ru; Polyakova O.A. — trauma and orthopaedic surgeon, postgraduate, N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopaedics.

Contact: Mikhailova L.K. — e-mail: cito-uchsovet1@mail.ru