



ФГБУ «Научный
центр здоровья
детей» РАМН

Современный взгляд на мукополисахаридоз II типа у детей: мультидисциплинарный подход к проблеме

Д.м.н., проф. Л.М. КУЗЕНКОВА, д.м.н., проф., член-корр. РАМН
Л.С. НАМАЗОВА-БАРАНОВА, к.м.н. А.К. ГЕВОРКЯН,
к.м.н. Н.Д. ВАШАКМАДЗЕ, к.м.н. Т.В. ПОДКЛЕТНОВА,
д.м.н., проф. В.М. СТУДЕНИКИН, к.п.н. С.Б. ЛАЗУРЕНКО

Мукополисахаридозы (МПС) – группа наследственных заболеваний соединительной ткани, протекающих с поражением нервной системы, глаз, внутренних органов и опорно-двигательного аппарата, возникающих вследствие накопления в организме гликозаминогликанов. В различных подразделениях ФГБУ «НЦЗД» РАМН под руководством академика РАН и РАМН, профессора А.А. Баранова наблюдаются и получают лечение дети с МПС различных типов. В курации детей с МПС принимают участие врачи 16 специальностей. В статье обобщен зарубежный и отечественный опыт лечения этого тяжелого генетически обусловленного заболевания, в том числе собственный опыт авторов по применению ферментозаместительной терапии препаратом Элапраза в лечении МПС II типа (синдрома Хантера) у детей.

ры, состоящие преимущественно из гексозаминов и гексуроновых кислот. В организме они существуют в виде соединений и белковых комплексов [3]. Среди МПС наиболее часто встречается синдром Хантера (МПС II типа) [3, 4].

Патогенез МПС II типа

Как и при других типах МПС, при синдроме Хантера развитие болезни сопряжено с дисфункцией (недостаточностью) одного из лизосомных ферментов – идуронат-2-сульфатазы (ИДС), называемой также идуронатсульфатсульфатазой [1–4]. Функцией этого фермента является обеспечение одного из этапов катаболизма ГАГ, поэтому при дефиците ИДС ГАГ накапливаются в различных органах и тканях [3]. Прогрессивное накопление ГАГ в лизосомах клеток сопровождается феноменом клеточного перенасыщения, деструкцией тканей и нарушением функций различных органов.

Мукополисахаридозы (МПС) относятся к группе лизосомных (лизосомальных) генетических болезней, которых в настоящее время насчитывается свыше 40 [1–3]. Это метаболические заболевания, причина возникновения которых заключается в отсутствии или нарушении функций лизосомных ферментов, необходимых для расщепления гликозаминогликанов (ГАГ), или мукополисахаридов. Как известно, ГАГ – это высокомолекулярные полиме-



Среди ГАГ, аккумулируемых в организме при МПС II типа, следует указать в первую очередь гепарансульфат и дерматансульфат, избытком которых обусловлено поражение печени и кожных покровов. Гепарансульфат содержится в плазматических мембранах различных клеток и в межклеточном веществе, а дерматансульфат (хондроитинсульфат В) является изомером хондроитинсульфатов, в котором место остатков D-глюкуроновой кислоты занимают остатки L-идуроновой кислоты [4, 5]. Дерматансульфат широко распространен в тканях, особенно он характерен для кожи, кровеносных сосудов, сердечных клапанов.

Генетические аспекты МПС II типа

Распространенность МПС II типа составляет 1 случай на 100 тыс. населения. Синдром Хантера от других МПС отличает тип наследования болезни – X-сцепленный рецессивный [1–4]. В базе данных человеческих генов и генетических болезней Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) МПС II типа соответствует рубрике № 309900 (генный локус IDS Xq27.3-28) [5, 6]. Y.B. Sohn и соавт. (2012) идентифицировали 11 новых мутаций у пациентов с МПС II типа [7]. M. Beck и соавт. (2012) разработали генетическую карту для клинического использования при МПС II типа [8]. В настоящее время продолжают активные исследования отдельных мутаций, ассоциированных с синдромом Хантера, а также анализ гена ИДС у пациентов с МПС II типа [9, 10]. D.M. Bugguss и соавт. (2011) описали фенотип тяжелого синдрома Хантера, вторичный по отношению к большой делеции в хромосоме X, охватывающей гены ИДС, FMR1 и AFF2 (FMR2) [11].

Клинические проявления МПС II типа

Клинические проявления МПС различаются в зависимости от типа болезни [12]. МПС II типа условно принято подразделять на легкую и тяжелую формы [2, 3]. Синдром Хантера обычно манифестирует

у детей в возрасте 3–8 лет, а его формы с более благоприятным течением – в 10–15-летнем возрасте [3]. Типичными неврологическими признаками всех МПС являются мышечная гипотония и общие двигательные нарушения. Если для МПС I типа (синдром Пфаундлера – Гурлер) характерны отставание в умственном развитии, микрогнатия, грубые черты лица (гаргоилизм), макрогlossия, дегенерация сетчатки, помутнение роговой оболочки, кардиомиопатия и гепатоспленомегалия, то МПС II типа преимущественно проявляется отставанием в умственном развитии. Остальные симптомы болезни, сходные с таковыми при МПС I типа, отличаются меньшей выраженностью [1–3].

Тяжесть заболевания зависит от того, в каком возрасте появляются первые клинические симптомы, и степени прогрессирования болезни. Симптоматику МПС II типа определяет также депозиция и аккумуляция ГАГ в различных тканях организма [1–3, 6, 12–14].

Наиболее частыми признаками синдрома Хантера являются повышенная экскреция ГАГ с мочой, лицевой дисморфизм, органомегалия, тугоподвижность суставов и/или контрактура, легочная дисфункция (бронхообструкция, апноэ и т.д.), увеличение размеров миокарда (кардиомиегалия) и дисфункция клапанов сердца, а также различные неврологические нарушения (снижение интеллекта, гиперактивность и др.) [14]. Последние имеют особое значение, поскольку, как указывают R. Martin и соавт. (2008), у детей с поражением ЦНС летальный исход обычно наступает во втором десятилетии, а при минимальных неврологических нарушениях или их отсутствии (при относительной или полной сохранности интеллекта) пациенты доживают до совершеннолетнего возраста [13]. Гаргоилизм при синдроме Хантера выражается в специфическом огрубении черт лица (короткий нос, уплощенное лицо, макроцефалия с выступающим лбом). Так, для детей с МПС II типа характерны круглые лица с полными

розовыми щеками, широкий нос с плоской переносицей, короткая шея, утолщенные (полные) губы, макрогlossия [2].

У некоторых пациентов отмечают локальные изменения кожных покровов, являющиеся патогномичными для МПС II типа. Эти образования на коже обычно локализируются между лопаток, в области грудины, шеи, а также по задней подмышечной линии (симметрично) и напоминают морскую гальку цвета слоновой кости [3]. Основными клиническими симптомами при МПС II типа считаются обструктивный синдром верхних дыхательных путей, пороки сердца (приобретенные), снижение слуха (нейросенсорная тугоухость), тугоподвижность суставов и поражение нервной системы (центральной и/или периферической) [1–3, 5, 6, 12, 13].

Так называемые «ортопедические» симптомы МПС II типа (поражение скелетно-мышечной системы в виде ограничений движения в различных суставах, нарушений походки и др.) подробно описаны в работах S.R. Morini и соавт. (2010), а также B. Link и соавт. (2010) [15, 16].

Как и при других типах мукополисахаридозов, при синдроме Хантера развитие болезни сопряжено с дисфункцией (недостаточностью) одного из лизосомных ферментов – идуронат-2-сульфатазы.

S. Al Sawaf и соавт. (2008) отмечают такие неврологические нарушения при синдроме Хантера, как гидроцефалия, сдавление спинного мозга и цервикальная миелопатия, оптический неврит, снижение слуха, кистевой туннельный синдром [17]. J.Y. Kwon и соавт. (2011) подтверждают высокую частоту кистевого туннельного синдрома у детей с МПС II типа [18]. В качестве основных ранних клинических маркеров поражения ЦНС при МПС II типа J. Holt и соавт.



(2011) предлагают рассматривать следующие:

- 1) нарушения сна;
- 2) гиперактивность;
- 3) нарушения поведения;
- 4) пароксизмальноподобное поведение (англ. seizure-like behavior);
- 5) персеверативное жевание;
- 6) неспособность контроля над кишечником;
- 7) неспособность к контролю функций мочевого пузыря [19].

Для характеристики психологического статуса пациентов с легкой формой МПС II типа I. Kuratsubo и соавт. (2009) использовали шкалу интеллекта Векслера, шкалу функциональной независимости, а также личностный тест Yatabe-Guilford и тест с рисованием дерева; для оценки психического здоровья – опросники GHQ-60 и STAI [20]. Интеллектуальный фон у таких детей (полнообъемный, вербальный и оперативный IQ) составлял 72,8, 76,1 и 79,3 соответственно. По данным теста Yatabe-Guilford, у 9 из 10 пациентов не было признаков невроза и тенденций к психозу; у 1 ребенка был отмечен психотический паттерн. При выполнении теста с рисованием дерева (англ. the tree-drawing test) многие дети рисовали дерево без земли, что указывало на сложности в установлении контактов с окружающими. Результаты тестов GHQ-60 и STAI выявили повышенные уровни тревожности у обследуемых пациентов. Наличие статистически достоверной нега-

тивной корреляции между оценкой GHQ-60 и функциональной независимостью ($R = -0,77$) указывало на возможность ухудшения показателей психологического статуса в дальнейшем [20].

Сравнительно широкий спектр патологии со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с синдромом Хантера подробно описали С. Kamrman и соавт. (2011) [21]. С.В. Михайлова и соавт. (2001) указывают, что, в отличие от МПС I типа, при синдроме Хантера не отмечается помутнения роговицы [3]. Пигментный ретинит при МПС II типа описали Y. Suzuki и соавт. (2009) [22]. G.S. Shah и соавт. (2010) охарактеризовали атипичные проявления синдрома Хантера [23].

Рецидивирующие «необъяснимые» эпизоды цианоза лица и одышки при МПС II типа описали G.D. Simonetti и соавт. (2009) [24]. А. Keilmann и соавт. (2012) указали на проблему снижения слуха при МПС II типа [25].

У многих больных с синдромом Хантера отмечается раннее формирование грыж (пупочных, паховых и/или пахово-мошоночных). Естественное прогрессирование неврологического дефицита у больных МПС II типа описали в своей работе J.B. Holt и соавт. (2011) [26]. В обзоре смертности и причин наступления летального исхода у пациентов с синдромом Хантера S.A. Jones и соавт. (2009) подчеркивают, что когнитивные нарушения указывают на более тяжелое течение МПС II типа и меньшую ожидаемую продолжительность жизни [27].

Диагностика МПС II типа

Установление диагноза болезни на основании имеющейся симптоматики возможно, но представляется затруднительным, поскольку клинический фенотип при синдроме Хантера характеризуется исключительной гетерогенностью [3]. Основой диагностики МПС II типа является лабораторное исследование спектра и количества экскретируемых пациентом ГАГ, определение активности специфического фермента ИДС, а

также ДНК-диагностика [28–30]. А.С. Sosa и соавт. (2011) разработали метод ELISA «сэндвичного» типа для количественного определения ИДС [31]. А.А. Tolun и соавт. (2012) описали новый флуорометрический метод ферментного анализа для выявления синдрома Хантера с использованием пятен высохшей крови [32].

При обследовании детей с синдромом Хантера применяются многие другие лабораторные и инструментальные методы исследования (биохимические, иммунологические, ультразвуковые, нейровизуализационные и т.д.).

С.Т. Finn и соавт. (2008), R.S. Iyer и P.C. Khanna (2010), J.E. Davison и соавт. (2010), Z. Fan и соавт. (2010), R. Manara и соавт. (2011), M.L. Calleja Gero и соавт. (2011) представили данные МРТ-исследования пациентов с МПС II типа [33–38]. Среди них следует особо выделить количественный МР-спектроскопический мониторинг поражения ЦНС, а также автоматизированный корреляционно-волюметрический анализ данных МРТ головного мозга и исследования когнитивных нарушений у детей с синдромом Хантера [36, 37].

Г.М. Дворяковская и соавт. (2010) подчеркивают роль ультразвуковой диагностики в определении состояния внутренних органов у детей с МПС [39]. Е.В. Fung и соавт. (2010) считают необходимой оценку плотности костей у детей с МПС II типа [40].

При рентгенологическом исследовании у пациентов с МПС выявляются признаки раннего окостенения заглыочно-теменного шва, так называемые «рыбьи позвонки».

Сообщается о возможностях пренатальной диагностики МПС II типа [41]. G. Altarescu и соавт. (2011) предложили метод преимплантационной генетической диагностики (PGD) для своевременной идентификации пораженных болезнью эмбрионов [42]. К. Nakamura и соавт. (2001) отмечают роль неонатального скрининга в выявлении лизосомных болезней (включая МПС II типа), а B.J. Wolfe и соавт. (2011)

Специфического лечения для МПС II типа до недавнего времени не существовало. Традиционно осуществлялась симптоматическая терапия, ортопедические и реабилитационные мероприятия. В настоящее время проводится заместительная терапия синтетическим энзимом идурсульфазой (препарат Элапраза).



подчеркивают значение тандемной масс-спектрометрии (ТМС) в оценке лизосомных ферментов при скрининг-обследовании новорожденных на наличие синдрома Хантера [43, 44].

И.В. Бахмани (2010) считает, что ранняя диагностика МПС предотвращает детскую смертность и инвалидность [45].

Лечение МПС II типа

Специфического лечения для МПС II типа до недавнего времени не существовало. Традиционно осуществлялась симптоматическая терапия, ортопедические и реабилитационные мероприятия. В настоящее время проводится заместительная терапия синтетическим энзимом идурсульфазой (препарат Элапраза).

Препарат Элапраза выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения (1 мл концентрата содержит 2 мг идурсульфазы). Единственным показанием к применению Элапразы является длительное лечение пациентов с синдромом Хантера. Противопоказанием к использованию препарата служит повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав [46].

Идурсульфаза, входящая в состав Элапразы, представляет собой очищенную форму лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, полученную с использованием культуры человеческих клеток, что обеспечивает профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю ИДС [46].

Внутривенное введение идурсульфазы пациентам с МПС II типа позволяет обеспечить поступление экзогенного фермента в лизосомы клеток, что приводит к интернализации ИДС, нацеленного на внутриклеточные лизосомы, с последующим катаболизмом накапливаемых ГАГ [46].

Лечение синдрома Хантера и применению идурсульфазы посвящены многочисленные работы зарубежных исследователей [47–58].

В систематическом обзоре, представленном Е.М. da Silva (Бразилия) и соавт. (2011), была оценена эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии МПС II типа идурсульфазой [59]. Авторы констатируют, что после 53 недель терапии (идурсульфаза в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неделю) у пациентов отмечается значительное улучшение (по сравнению с плацебо) по показателю способности к прохождению расстояния за 6-минутный период (различия статистически достоверны). У пациентов, получавших идурсульфузу в той же дозе 1 раз в 2 недели, также отмечалось улучшение, однако оно не было статистически достоверным по сравнению с группой плацебо. При обоих терапевтических режимах размеры печени и селезенки, а также уровни экскреции ГАГ с мочой были значительно ниже базисных (до лечения). Переносимость идурсульфазы в целом была хорошей, несмотря на отдельные реакции на инфузионное введение препарата. Антитела к идурсульфазе обнаруживались у 31,7% пациентов к концу 53-недельного исследования (в этих случаях отмечалось меньшее снижение уровней ГАГ в моче). Е.М. da Silva и соавт. констатируют доказанный терапевтический эффект лечения идурсульфазой, при этом подчеркивают необходимость дальнейшего изучения долговременной эффективности препарата.

К настоящему времени доказано, что ферментозаместительная терапия идурсульфазой при МПС II типа улучшает функциональные способности (англ. functional capacity), в частности способность к прохождению расстояния за 6 минут и так называемую форсированную жизнеспособность (англ. forced vital capacity), способствует уменьшению размеров (объемов) печени и селезенки, а также снижает уровень экскреции ГАГ (по сравнению с плацебо). Таким образом, с позиций доказательной медицины установлена терапевтическая эффективность и хорошая переносимость препарата идурсульфаза в лечении синдрома Хантера [59].

К настоящему времени доказано, что ферментозаместительная терапия идурсульфазой при МПС II типа улучшает функциональные способности (functional capacity), в частности способность к прохождению расстояния за 6 минут и так называемую форсированную жизнеспособность (forced vital capacity), способствует уменьшению размеров (объемов) печени и селезенки, а также снижает уровень экскреции ГАГ (по сравнению с плацебо).

Мультидисциплинарные аспекты применения идурсульфазы в терапии МПС II типа в различных клинических ситуациях рассмотрены в публикациях С.Д. Serrano и J.F. Gomez (2011), R. Manara и соавт. (2010), F. Papadia и соавт. (2011), Z.S. Gucev и V. Tasic (2012), B. Hoffmann и соавт. (2011), E. Glamuzina и соавт. (2011), J. Muenzer и соавт. (2011) [60–66]. Опыт применения препарата Элапраза у детей с синдромом Хантера в возрасте < 5 и < 6 лет (результаты исследования Hunter Outcome Study) нашел отражение в публикациях С. Alcalde-Martin и соавт. (2010) и J. Muenzer и соавт. (2011) соответственно, а данные о ферментозаместительной терапии МПС II типа у пациентов с 3-месячного возраста (результаты 3-летнего катамнеза) представили А. Tylki-Szymanska и соавт. (2012) [67–69]. В.К. Burton и соавт. (2010) описали опыт проведения ферментозаместительной терапии МПС II типа препаратом идурсульфаза в домашних условиях [70]. Весьма отраднo, что в последние годы российские педиатры смогли получить собственный опыт ферментозаместительной терапии МПС II типа. Это стало возможным после регистрации в Российской Федерации препарата Элапраза производства компании «Шайер



В последние годы российские педиатры смогли получить собственный опыт ферментозаместительной терапии МПС II типа. Это стало возможным после регистрации в Российской Федерации препарата Элапраза производства компании «Шайер Хьюман Дженетик Терапис Инк.» (Великобритания) (6 марта 2008 г., рег. № ЛСР-0014113/08-240112).

Хьюман Дженетик Терапис Инк.» (Великобритания) (6 марта 2008 г., рег. № ЛСР-0014113/08-240112). Опыт внедрения в российскую педиатрическую практику новой технологии лечения детей, страдающих синдромом Хантера и другими типами МПС, отражен в публикациях А.А. Баранова и соавт. (2011), а также Н.Д. Вашакмадзе и соавт. (2011) [1, 71].

Собственный опыт терапии МПС II типа

Начиная с 2009 г. сотрудниками ФГБУ «НЦЗД» РАМН наблюдаются и лечатся дети с МПС II типа [1, 71]. По состоянию на апрель 2012 г. в ФГБУ «НЦЗД» РАМН наблюдались 52 ребенка с МПС, из них 29 (мальчики) с синдромом Хантера в возрасте от 19 месяцев до 18 лет. Ферментозаместительная терапия была назначена 21 пациенту с МПС II типа (из 29 наблюдаемых). Дозирование препарата Элапраза осуществлялось из расчета 0,5 мг/кг; препарат вводился внутривенно капельно 1 раз в неделю. Первая и вторая инфузии препарата проводились в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (руководитель отделения – д.м.н. А.Е. Александров), в дальнейшем (при отсутствии побочных эффектов) 2 введения осуществлялись в отделении психоневрологии и психосоматической патологии (руководитель отделения – д.м.н., проф. Л.М. Кузенкова) НИИ педиатрии (директор – акад. РАН и РАМН, проф. А.А. Баранов). Впоследствии

терапия проводилась в условиях дневного стационара в отделении восстановительного лечения детей с болезнями сердечно-сосудистой системы (руководитель отделения – к.м.н. Н.Д. Вашакмадзе) НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения (директор – член-корр. РАМН, проф. Л.С. Намазова-Баранова) ФГБУ «НЦЗД» РАМН (директор – академик РАН и РАМН, проф. А.А. Баранов).

Длительность инфузии препарата Элапраза обычно составляла 3 часа, в отдельных случаях – 5 часов; внутривенное введение препарата начинали с 8 кап/мин, в дальнейшем (через каждые 15 мин) скорость введения идиурсульфазы увеличивали до 16, 24, 32 и 40 кап. соответственно. Случаев отказа от проводимого лечения и/или его отмены не было зафиксировано.

В целях оценки эффективности проводимой ферментозаместительной терапии у 8 пациентов с МПС II типа проводился традиционный тест с 6-минутной ходьбой (до начала лечения и по прошествии 12 месяцев). Результаты статистической обработки свидетельствуют, что среднее расстояние, проходимое больными до начала лечения за 6 минут, составляло $380 \pm 52,3$ м, а через 1 год после инициации терапии – $470 \pm 37,6$ м ($p < 0,05$).

Альтернативные и дополнительные методы лечения МПС II типа

Существует ряд альтернативных и дополнительных методов лечения МПС II типа, представленных в настоящее время преимущественно экспериментальными видами терапии (трансплантационной, генно-инженерной, фармакологической, диетической и др.). Трансплантация костного мозга, используемая ранее в лечении синдрома Хантера, в настоящее время не рекомендуется как не подтвердившая свою эффективность [72]. Терапевтическая эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при синдроме Хантера остается неясной. Тем не

менее К. Araya и соавт. (2009), наблюдавшие ребенка с МПС II типа после пересадки стволовых клеток пуповины, считают этот метод перспективным, основываясь на данных распределения донорских клеток в мозге пациента [73]. R.F. Wynn и соавт. (2009) отмечают выраженный феномен редукции субстрата при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у описываемого контингента больных [74].

E. Nava и соавт. (2012) описывают опыт использования инъекций ботулиноксина типа А для коррекции эквинусной деформации нижних конечностей при МПС II типа [75]. P. Bonpani и соавт. (2012) сообщают об успешном применении этосуксимида в лечении бессудорожного эпилептического статуса (ЭС) при МПС II типа [76].

R. Tomanin и соавт. (2002) предложили внедрить в генной терапии МПС II типа стратегию «невирусного трансфера» [77]. В противовес ранее применявшимся методам ретровирусной и аденовирусной трансдукции ДНК, итальянские исследователи предложили использовать инкапсулированные гетерологичные клетки и мышечный электрогенный трансфер – EGT [77]. В первом случае хантеровские первичные фибробласты культивировались совместно с клеточными клонами, избыточно экспрессирующими дефицитный фермент (ИДС), либо комбинировались с ними в составе альгинатных микрокапсул. При электрогенном трансфере плазмидный вектор вводился путем инъекции в четырехглавую мышцу бедра. Совместное культивирование хантеровских первичных фибробластов с клетками, избыточно экспрессирующими ИДС, сопровождалось 3–4-кратным нарастанием активности фермента фибробластов. EGT приводил к трансдукции генов в мышцах, что сопровождалось 10-кратным нарастанием активности ИДС по прошествии 1–5 недель [77]. Впоследствии A. Friso и соавт. (2008), считающие EGT высокоэффективным методом доставки экзогенных молекул в различные



ткани, продемонстрировали, что предварительное лечение бычьей гиалуронидазой повышает эффективность метода за счет синтеза и высвобождения рекомбинантной ИДС [78].

J. Marucha и соавт. (2011) представили опыт экспериментальной терапии, основанной на использовании изофлавонов и нацеленной на генную экспрессию и снижение интенсивности синтеза гликозаминогликанов при МПС II типа [79]. Исследователями были получены положительные результаты в отношении эластичности соединительной ткани, особенно увеличения амплитуды движений в суставах [79].

Нейродиетология при МПС II типа

Хотя изменения в питании не предотвращают прогрессирования заболевания, диетотерапия используется в комплексном лечении синдрома Хантера и других типов МПС в качестве дополнительного метода [80]. Существует мнение, что ограничение употребления сахара, молока и молочных продуктов помогает некоторым пациентам с МПС, страдающим от избыточного выделения мокроты [81, 82].

G.S. Turra и I.V. Schwartz (2009) указывают, что для детей с МПС II типа свойственно несовершенство стоматогнатических функций, то есть пациенты испытывают затруднения при гло-

тации и пережевывании пищи [83]. Вследствие этого у них нередко отмечается неспособность к поддержанию адекватного нутритивного статуса. По этой причине необходимо предусмотреть соответствующие особенности кулинарной обработки (тщательное измельчение и т.п.) и консистенции продуктов питания, предлагаемых пациентам с МПС II типа [80].

Дети с МПС в раннем возрасте часто страдают от диареи, являющейся следствием вегетативной дисфункции. Для уменьшения диарейного синдрома при МПС обычно снижают содержание в рационе грубой клетчатки. При диарее, возникающей на фоне приема антибактериальных препаратов, показано употребление йогуртов и других кисломолочных продуктов [82].

У детей с МПС часто наблюдается дефицит витамина D (кальциферола) и кальция. Н.М. Kouga и соавт. (2009) отмечают выраженное снижение минеральной плотности костей у детей с МПС [84]. В этой связи пациентам с МПС II типа показана регулярная дотация витамина D и кальция (в постоянном или интермиттирующем режиме), основанная на действующих рекомендациях, с учетом возраста детей [80, 82]. Однако дотация витамина А для уменьшения содержания ГАГ в органах и тканях при МПС II типа

представляется сомнительной стратегией [82].

По мнению А. Friso и соавт. (2010), вещество генистеин, содержащееся в растении дрок красильный (*Genista tinctoria*) и являющееся изофлавоном сои ($C_{15}H_{10}O_5$), обладает способностью снижать синтез ГАГ при МПС II типа [85]. Применение генистеина (5–25 мг/кг/сут) сопровождается снижением уровней содержания ГАГ в моче, печени, селезенке, почках и сердце. Предполагается, что эти экспериментальные данные впоследствии могут быть использованы в лечении МПС II типа у детей [85]. Применение при МПС изофлавонового вещества генистеин в качестве субстрат-редуцирующей терапии упоминается также в работах М. Malinowska и соавт. (2010), J. Marucha и соавт. (2011) и А. Kloska и соавт. (2011) [79, 86, 87].

R. Matalon и соавт. (2008) подчеркивают необходимость коррекции гиперактивности при МПС [88]. Для этого могут быть использованы нейродиетологические принципы, применяемые при СДВГ: гипоаллергенные и «низкосалицилатные» диеты, ограничение потребления сахара и продуктов с его высоким содержанием, витаминотерапия (витамины В₆, В₁₂, фолиевая кислота, поливитаминные препараты).

Заключение

Несмотря на то что в настоящее время разрабатываются альтернативные методы лечения синдрома Хантера, на сегодняшний день ни один из них не может считаться достаточно эффективным и обоснованным с позиций доказательной медицины. Основой терапии МПС II типа остается ферментозаместительное лечение идурсульфазой (препарат Элапраза), роль которого трудно переоценить. Следует согласиться с мнением J. Muenzer и соавт. (2009) и признать необходимость мультидисциплинарного подхода к терапии синдрома Хантера, что позволит совершенствовать стратегию лечения этого серьезного лизосомного заболевания. *

Литература
→ С. 90–94

NB

Препарат Элапраза выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для внутривенного введения (1 мл концентрата содержит 2 мг идурсульфазы). Единственным показанием к применению Элапразы является длительное лечение пациентов с синдромом Хантера. Противопоказанием к использованию препарата служит повышенная чувствительность к активному или любому из вспомогательных веществ, входящих в его состав [46].

Идурсульфаз, входящая в состав Элапразы, представляет собой очищенную форму лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, полученную с использованием культуры человеческих клеток, что обеспечивает профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю ИДС [46].