

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА ДИТЯЧА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЛІКАРНЯ «ОХМАТДИТ»
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВСЕУКРАЇНСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ ІНВАЛІДІВ, ХВОРИХ НА
МУКОПОЛІСАХАРИДОЗ
ВСЕУКРАЇНСЬКА ПСИХОДІАГНОСТИЧНА АСОЦІАЦІЯ

МУКОПОЛІСАХАРИДОЗИ

АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Горовенко Наталія Григорівна	завідувач кафедри медичної і лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика медична» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор (заступник голови робочої групи з клінічних питань)
Гречаніна Олена Яківна	директор Українського інституту клінічної генетики Харківського національного медичного університету, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика медична Генетика лабораторна» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к), член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор
Багдасарова Інгрета Вартановна	завідувач відділення дитячої нефрології Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», Президент Асоціації нефрологів України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча нефрологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к), д.мед.н., професор
Бекетова Галина Володимирівна	завідувач кафедри дитячих та підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія», (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к). д.мед.н., професор
Бережний В'ячеслав Володимирович	завідувач кафедри педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, д.мед.н., професор
Бугайова Олена Валеріївна	доцент кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету, завідувач відділення клінічної генетики (Обласного центру Спадкової патології сполучної тканини), к.мед.н.
Бурлачук Олег Леонідович	секретар Громадської організації «Всеукраїнська Психодіагностична Асоціація»
Волосовець Олександр Петрович	завідувач кафедри педіатрії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча кардіоревматологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), д.мед.н., професор
Донська Світлана Борисівна	завідувач центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча

- гематологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), к.мед.н., доцент
- Камінський
В'ячеслав
Володимирович завідувач кафедри акушерства і гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство і гінекологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор
- Колесник
Микола
Олексійович директор інституту нефрології НАМН України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Нефрологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), д.мед.н., професор
- Мартинюк
Володимир
Юрійович директор Українського медичного центру реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча неврологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), к.мед.н., доцент
- Марценковський
Ігор Анатолійович керівник відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча психіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), к.мед.н.
- Матюха
Лариса Федорівна завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), д.мед.н., професор
- Мостовенко
Раїса Василівна завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к), к.мед.н.
- Нетяженко
Василь Захарович завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор
- Ольхович
Наталія Вікторівна завідувач лабораторії медичної генетики медико - генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, головний позаштатний

спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика лабораторна» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), к.біол.н.

Орел Ольга Олегівна	аспірант кафедри клінічної психології та психодіагностики Київського національного університету імені Тараса Шевченка, член Київського відділення Громадської організації «Всеукраїнська Психодіагностична Асоціація»
Пічкур Наталія Олександрівна	завідувач Центру метаболічних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.мед.н.
Росоха Зоя Іванівна	директор референс-центру з молекулярної діагностики МОЗ України, к.мед.н.
Ткаченко Олена Василівна	завідувач кафедри неврології №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор
Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології і дієтології, декан терапевтичного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 17.11.2014 № 622-к), член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор
Шадрін Олег Геннадійович	завідувач відділу проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), д.мед.н., професор
Методичний супровід та інформаційне забезпечення	
Ліщишина Олена Михайлівна	директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.
Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.тех.н.
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»

Мігель Олександр Володимирович завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій
 Державного підприємства «Державний експертний центр
 МОЗ України»

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом
 Guidelines International Network
 (Міжнародна мережа настанов)**



ADAPTE (Франція)
 (Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Акопян Рубенівна	Гаяне	заступник директора Державної установи «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України», д.мед.н., професор
Охотнікова Миколаївна	Олена	завідувач кафедри педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор

Дата наступного перегляду: лютий 2018 року.

ЗМІСТ

Список скорочень

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних

Загальна інформація, клінічна картина і класифікація мукополісахаридозу I, II і VI типу

Біохімічні та генетичні аспекти

Генетичні аспекти

Генетичне консультування та пренатальна діагностика

Лікування

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин

Ферментна замісна терапія

Основні принципи проведення ферментної замісної терапії

Перспективи та висновки

Список літератури

Список літератури, використаної в процесі адаптації клінічної настанови

Додаток 1. Методологія розробки документу Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, 2010

Додаток 2. Класифікація Мукополісахаридозів за біохімічним дефектом (Lysosomal storage Disorders. A Practical Guide, Ed.A. Mehta, B. Winchester, p.94-100)

Список скорочень

АГ	– артеріальна гіпертензія
ВЧГ	– внутрішньочерепна гіпертензія
ГАГ	– глікозаміноглікани
ЕКГ	– електрокардіограма
ЕЕГ	– електроенцефалограма
ЕМГ	– електроміограма
ІДУА	– альфа-L-ідуронідаза
ЛАГ	– легенева артеріальна гіпертензія
МГЦ	– медико-генетичний центр
МПС	– мукополісахаридоз
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НДСЛ	– Національна дитяча спеціалізована лікарня
«ОХМАТДИТ»	«ОХМАТДИТ» МОЗ України
ТГСК	– трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ФЖЄЛ	– форсована життєва ємність легень
ФЗТ	– ферментна замісна терапія
ЦМЗ	– центр метаболічних захворювань
ЦМХ	– цетилперидиніумхлорид
ЦНС	– центральна нервова система
ШПНІ	– швидкість проведення нервових імпульсів
IQ	– коефіцієнт інтелекту

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Дана клінічна настанова є адаптованим для системи охорони здоров'я України синтезом клінічних настанов:

Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, Sociedade Brasileira de Genética, Brazil, 2010;

Guidelines for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II) disease through the Life Saving Drugs Program, The Department of Health and Ageing, Australian Government, 2012;

Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type I, UK multidisciplinary group, 2010;

Mucopolysaccharidosis type II: Guidelines for Assessment, Monitoring and Enzyme Replacement Therapy (ERT), UK multidisciplinary group, 2010;

Mucopolysaccharidose de type I. Guide ALD [Mucopolysaccharidosis I], HAS (FR) - French National Authority for Health, France, 2010

В Україні прийнято Закон України №1213-18 від 15.04.2014 «Про внесення змін до Основ законодавства України про охорону здоров'я щодо забезпечення профілактики та лікування рідкісних (орфанних) захворювань» (вводиться в дію з 01.01.2015 року), яким має регулюватися державне забезпечення заходів з профілактики рідкісних (орфанних) захворювань, до яких відносяться і мукополісахаридози, та організацію надання громадянам, які страждають на такі захворювання, відповідної медичної допомоги. Водночас слід зауважити, що клінічні протоколи, які регламентують надання медичної допомоги пацієнтам з мукополісахаридозами на основі сучасної міжнародної інформації щодо лікування цього тяжкого захворювання в Україні відсутні.

Дану адаптовану клінічну настанову пропонується розглядати як інформаційне джерело щодо вибору методу діагностичної та лікувальної тактики при мукополісахаридозах. Стандарти лікування визначаються на основі всіх клінічних даних, доступних для кожного окремого випадку. Виконання рекомендацій настанови не є гарантом успішного результату захворювання в кожному разі, їх також не варто інтерпретувати як такі, що включають усі відповідні методи лікування або виключають інші можливі методи лікування для досягнення результатів. Остаточне рішення щодо вибору певних клінічних процедур та плану лікування повинне бути ухвалене з урахуванням клінічних даних, отриманих у конкретного пацієнта, результатів діагностики і прийнятних методів лікування.

Розробка Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги для пацієнтів з мукополісахаридозом є надзвичайно важливим завданням, яке виконується в рамках мультидисциплінарної програми надання медичної допомоги та здійснено на основі доказів ефективності втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання, що викладені в даній адаптованій клінічній настанові.

Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, 2010:

Мукополісахаридози представляють собою групу вроджених порушень метаболізму, викликаних дефіцитом специфічних лізосомальних ферментів, які впливають на катаболізм глікозаміногліканів. Накопичення глікозаміногліканів у різних органах і тканинах пацієнтів, які страждають на мукополісахаридози, призводить до розвитку різних ознак і симптомів, які обумовлюють мультисистемну клінічну картину. На сьогоднішній день було ідентифіковано 11 дефектів ферментів, які викликають 7 різних типів мукополісахаридозу (Neufeld і Muenzer, 2001).

Для діагностики, лікування та спостереження за хворими на мукополісахаридоз рекомендується участь багатопрофільної групи спеціалістів-фахівців, оскільки ці захворювання є рідкісними та впливають на різні системи (Muenzer, 2004). Група бразильських фахівців, які мають досвід у лікуванні більш, ніж 200 пацієнтів з мукополісахаридозом та представляють всі регіони країни, зустрілись, щоб розробити ці керівні принципи для лікування мукополісахаридозу I, II та VI типу, для яких на даний час існують специфічні способи лікування.

ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ, КЛІНІЧНА КАРТИНА І КЛАСИФІКАЦІЯ МУКОПОЛІСАХАРИДОЗУ I, II І VI ТИПУ

Мукополісахаридоз I типу

Мукополісахаридоз I типу – це хронічна прогресуюча мультисистемна лізосомальна хвороба, що виникає через недостатню або відсутню активність ферменту альфа-L-ідуронідази. Різні мутації можуть викликати зміни активності ферменту альфа-L-ідуронідаза, які супроводжуються, зокрема, клінічною мінливістю, що спостерігається впродовж захворювання (Hirth та інші, 2007; Pastores та інші, 2007). Мукополісахаридоз I типу, як і більшість лізосомальних хвороб, успадковується за аутосомно-рецесивним типом і має поширеність приблизно 1 випадок на 100000 народжених дітей для фенотипу Гурлер і 1 випадок на 800000 народжених дітей для фенотипу Шейє (Lowry та інші, 1990; Nelson, 1997; Meikle та інші, 1999; Poorthuis та інші, 1999; Neufeld і Muenzer, 2001).

Найчастішими проявами мукополісахаридозу I типу є характерні риси обличчя, помутніння рогівки, макроглюсія, втрата слуху, гідроцефалія, кардіопатія, проблеми з диханням, гепатоспленомегалія, пахова та пупкова кила, множинні дизостоци, обмежена рухливість суглобів і порушення когнітивної функції. Крім того, накопичення глікозаміногліканів у ригідних структурах і параспінальних зв'язках збільшує потенціал захворюваності, що призводить до значного ризику для шийного відділу хребта (Hite та інші, 2000; Weisstein та інші, 2004; Fuller та інші, 2005). У зв'язку із залученням

різних органів і тканин пацієнти з мукополісахаридозом I типу часто потребують хірургічного втручання з високою частотою ускладнень (Ard та інші, 2005).

Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type I, 2010:

Пацієнти з МПС I поділяються на три групи відповідно до клінічних синдромів – Гурлер, Гурлер-Шейє та Шейє. Ці три фенотипи не можна розрізнити за допомогою звичайних діагностичних процедур, тому що у всіх пацієнтів спостерігається недостатня активність альфа-L-ідуронідази і виділення надмірної кількості гепарансульфату і дерматансульфату. Таким чином, фенотип пацієнтів визначається на основі наявних симптомів і їх тяжкості. Синдром Гурлер є найбільш важким клінічним фенотипом, синдром Гурлер-Шейє є проміжним клінічним фенотипом, а синдром Шейє характеризується більш м'яким клінічним фенотипом^{1, 2}. Однак, існує значна неоднорідність тяжкості перебігу і сукупності симптомів у межах кожного клінічного фенотипу, крім того, існує значний збіг симптомів трьох синдромів^{1, 3, 4}.

Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, 2010:

Важка форма (синдром Гурлер): Це найважчий МПС I Г фенотипу (Soliman та інші, 2007), який характеризується порушенням когнітивного розвитку, прогресуючим огрубінням рис обличчя, низьким зростом, збільшенням язика, опуклим лобом, паховими або пупковими кілами, гепатоспленомегалією, дихальною недостатністю, патологією клапанів серця, кардіоміопатією, пов'язаною з ендокардіальним фіброеластозом, рецидивуючим середнім отитом, помутнінням рогівки, проявами з боку скелетно-м'язової системи, наприклад, скутістю суглобів і контрактурами, а також множинними дизостозами. Симптоми виникають після народження і швидко прогресують (Pastores та інші, 2007). Більшість пацієнтів з тяжким фенотипом, яким не почали проводити лікування, рано вмирають, у середньому у віці до 10 років, через розвиток ускладнень, пов'язаних з ураженням головного мозку або кардіореспіраторними проблемами (Weisstein та інші, 2004; Boelens, 2006).

Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type I, 2010:

Згладжена форма (синдром Гурлер-Шейє): Симптоми синдрому Гурлер-Шейє (МПС I Г-Ш) включають, але не обмежуються множинними дизостозами, невеликим зростом, характерними рисами обличчя,

помутнінням рогівки, ригідністю суглобів, глухотою і ураженням клапанів серця.

У пацієнтів з синдромом Гурлер-Шейє майже не спостерігається або взагалі відсутня розумова дисфункція. Симптоми у пацієнтів з синдромом Гурлер-Шейє починають виявлятися у віці від трьох до восьми років. Смерть зазвичай настає впродовж другого або третього десятиліття життя від серцевого та/або респіраторного захворювання. Причиною смерті певної кількості пацієнтів є ускладнення внаслідок анестезії^{1,3,4}.

Синдром Шейє: Симптоми синдрому Шейє (МПС І Ш) включають ригідність суглобів, вади стулкового апарату серця, гепатоспленомегалію слабого ступеня і помутніння рогівки. У пацієнтів з синдромом Шейє майже не спостерігаються або взагалі відсутні неврологічні проблеми, вони, як правило, мають відповідний до віку зріст і можуть мати середньостатистичну тривалість життя, хоча у більшості з них спостерігається зростання фізичної неспроможності, і багато пацієнтів помирає в середньому віці переважно від хвороби серця, однак також існує значна кількість пацієнтів, у яких розвивається летальна компресія шийного відділу хребта. Симптоми, як правило, починають проявлятися після п'яти років, з постановкою діагнозу між 10 і 20 роками^{1, 10, 11}.

У пацієнтів зберігається нормальний інтелект, і вони доживають до зрілого віку (Pastores та інші, 2007).

Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, 2010:

Мукополісахаридоз II типу

Мукополісахаридоз II типу (або синдром Хантера) є рідкісним генетичним захворюванням, викликаним дефіцитом лізосомального ферменту ідуронат-2-сульфатази. Поширеність мукополісахаридозу II типу становить приблизно від 0,31 до 0,71 на 100000 новонароджених дітей (Nelson, 1997; Nelson та інші, 2003; Vaenher та інші, 2005), і він зустрічається майже виключно у молодих чоловіків, тому що це стан, пов'язаний з X-хромосою. Проте нещодавно були описані випадки розвитку цієї хвороби у жінок, і в багатьох випадках клінічна картина є такою самою, як і у молодих чоловіків (Tuschl та інші, 2005). Мукополісахаридоз II типу є хронічним прогресуючим захворюванням, при якому клінічна картина за деякими аспектами схожа з картиною при мукополісахаридозі I типу: існує значна варіабельність у клінічних проявах, включаючи залучення центральної нервової системи, і тому це захворювання можна підрозділити на важку або «нейропатичну» форму та згладжену або «не нейропатичну» форму (Martin та інші, 2008; Wraith та інші, 2008).

У пацієнтів з мукополісахаридозом II типу розвивається дисфункція верхніх дихальних шляхів, яку можна поділити на обструктивну та рестриктивну дисфункцію (Sanjurjo-Crespo, 2007; Wraith та інші, 2008). У таких пацієнтів також відмічається більша частота рецидивуючих респіраторних інфекцій (Martin та інші, 2008). Іншим частим ускладненням, яке також виникає і при інших типах мукополісахаридозу, є апное уві сні (Sanjurjo-Crespo, 2007; Martin та інші, 2008; Wraith та інші, 2008). Що стосується порушень з боку скелетно-м'язового апарату, то може виникати скутість суглобів, дисплазія тазу та аномалії хребців і ребер (Sanjurjo-Crespo, 2007). Прояви з боку кісток називаються «множинним дизостозом» та характеризуються порушеннями у різних кістках (Martin та інші, 2008). Прояви з боку шлунково-кишкового тракту включають гепатомегалію, що може супроводжуватись спленомегалією (Wraith та інші, 2008). Часто також виникають пупкові та пахові киби (Sanjurjo-Crespo, 2007; Martin та інші, 2008; Schumacher та інші, 2008). У більшості пацієнтів розвивається рецидивуючий отит і практично всі пацієнти мають втрату слуху деякого ступеню (Martin та інші, 2008). У цих пацієнтів можуть спостерігатись аномалії зубів, а також гіпертрофія та гіперплазія ясен (Martin та інші, 2008). Кардіологічні прояви є частими і, як правило, спостерігаються в межах 5-річного віку, і ці порушення зазвичай стають основною причиною смерті (Martin та інші, 2008). Прояви з боку очей включають набряк диску зорового нерву, атрофію зорового нерву та дистрофію сітківки (Anawis, 2006; Martin та інші, 2008; Schumacher та інші, 2008). У пацієнтів з мукополісахаридозом II типу також відмічаються шкірні захворювання, наприклад, гірсутизм (Wraith та інші, 2008), монгольські плями та папульозні ураження, викликані відкладеннями глікозаміногліканів, і вони вважаються характерними для цього типу мукополісахаридозу, хоча виникають і при інших типах цього захворювання (Ochiai та інші, 2003; Martin та інші, 2008; Wraith та інші, 2008).

З неврологічної точки зору приблизно у двох третин пацієнтів з мукополісахаридозом II типу відмічаються такі прояви, як затримка розвитку та/або неврологічний регрес (Schwartz та інші, 2007). Ці дані вказують на присутність «нейропатичної» форми захворювання. У пацієнтів з тяжким перебігом хвороби можуть виникати епілептичні напади (Martin та інші, 2008), які іноді проявляється на початку нейродегенеративних порушень. При тяжкому перебігу хвороби можуть також виникати поведінкові зміни, такі як гіперактивність, агресивність і впертість (Martin та інші, 2008). Згладжена («не нейропатична») форма характеризується відсутністю або лише незначним залученням центральної нервової системи зі збереженням інтелекту та більшою тривалістю життя. Іноді важко класифікувати випадок, тому що існують пацієнти з проміжними характеристиками, такими як ранній початок порушень з боку дихальних шляхів, прогресуюча обструкція верхніх дихальних шляхів, стиснення хребта, а також іншими ознаками і симптомами (Frossairt та інші, 2007; Sanjurjo-Crespo, 2007). Може також виникати

відкрита гідроцефалія та синдром стиснення спинного мозку, а також синдром зап'ястного каналу (Martin та інші, 2008).

Мукополісахаридоз VI типу

Мукополісахаридоз VI типу (або синдром Марото-Ламі) – це рідкісна аутосомно-рецесивна генетична хвороба, що викликана дефіцитом ферменту N-ацетилгалактозамін-4-сульфатази/арилсульфатази В. За оцінками, частота мукополісахаридозу VI типу становить 0,23 на 100000 новонароджених дітей (Baenher та інші, 2005), але попередні дані, отримані в Бразилії, вказують на те, що ця частота є вищою (Coelho та інші, 1997; Albano та інші, 2000).

У пацієнтів з мукополісахаридозом VI типу відмічається значна варіабельність мультисистемних симптомів з хронічним і прогресуючим перебігом хвороби, при якій, в першу чергу, страждає скелетна та серцево-легенева системи, рогівка, шкіра, печінка, селезінка, головний мозок та мозкові оболонки. Соматичні ураження можуть бути такими самими, як і у людей з мукополісахаридозом I типу, але інтелект у таких пацієнтів, як правило, залишається нормальним. Загалом, пацієнти мають короткий тулуб і тораколюмбарний кіфоз. Прояви з боку очей включають помутніння рогівки, глаукому, псевдоглаукому та набряк диску зорового нерву з атрофією зорового нерву на більш пізніх стадіях. Найчастішим отологічним проявом є гіпоакузія, яка зазвичай супроводжується кондуктивним і нейросенсорним компонентами. Залучення органів дихання є результатом зовнішніх і внутрішніх змін у дихальних шляхах. Причинами порушення дихання є коротка шия, розташований вище надгортанник, глибокі шийні ямки, гіпоплазія нижньої щелепи і трахеобронхомалія. Частим ускладненням при мукополісахаридозі VI типу також є обструктивне апное під час сну.

У пацієнтів з мукополісахаридозом VI типу не відмічається розумова відсталість як прямий наслідок цього захворювання, але у них може порушуватись когнітивна функція через погіршення слуху та зору, а також внаслідок фізичних обмежень, характерних для цієї хвороби. У перші роки життя фізичний ріст і розвиток може бути нормальним, а стагнація починається приблизно в 6-8 років (Giugliani та інші, 2007). Важливим компонентом цього захворювання є порушення роботи серця, яке у значній мірі стає причиною захворюваності та смертності пацієнтів (Tan та інші, 1992; Dilber та інші, 2002; Azevedo та інші, 2004; Oudit та інші, 2007a,b). Більшість людей з мукополісахаридозом VI типу вмирають на 2-му або 3-му десятилітті життя, і основною причиною смерті є серцева недостатність, яка часто виникає внаслідок хронічної обструкції дихальних шляхів (Harmatz та інші, 2004).

БІОХІМІЧНІ ТА ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

Лабораторна діагностика

Підозра щодо наявності мукополісахаридозу за результатами клінічної оцінки є підставою для визначення концентрації глікозаміногліканів у сечі. Ці концентрації підвищуються практично при всіх типах мукополісахаридозу, але наявність нормального рівня не є достатньою причиною для виключення цього діагнозу у пацієнта з відповідною клінічною картиною. Вимірювання концентрації глікозаміногліканів у сечі може проводитись різними методами. Одним з рекомендованих аналізів є кількісна оцінка реакції з розчином диметилметилену синього. При контакті диметилметилену синього з глікозаміногліканами утворюється сполука, поглинальну здатність якої можна визначити при 520 нм, і реакція є лінійною при концентраціях до 70 мкг/дл (De Jong та інші, 1989). Результати можуть бути виражені в мг глікозаміногліканів на мг креатиніну. Для цієї реакції достатньо лише 250 мкл сечі, проте в лабораторію потрібно відправити не менше 2 мл (це може бути проба добової сечі або одна випадкова проба сечі, взята в будь-який час). До визначення концентрації глікозаміногліканів пробу сечі потрібно зберігати в замороженому вигляді. У людей з мукополісахаридозом рівень глікозаміногліканів зазвичай є значно підвищеним (в три рази і більше) порівняно з нормальною величиною. У здорових людей екскреція глікозаміногліканів із сечею є підвищеною при народженні, а потім швидко зменшується (Івата та інші, 2000); після 21-річного віку концентрація глікозаміногліканів більше не змінюється. Тому результати аналізу потрібно інтерпретувати відповідно до довідкових стандартів для кожної вікової групи.

Коментар робочої групи

В Україні першим етапом лабораторної діагностики є кількісне визначення вмісту глікозаміногліканів в добовій сечі методом цетилперидиніум-хлорид(ЦПХ)-преципітації (далі – ЦПХ-тест). Це дослідження використовується як метод селективного скринінгу у осіб з підозрою (клінічними проявами) мукополісахаридозу для виділення пацієнтів, які потребують уточнюючої діагностики. [Techniques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual/edited by Frits A. Hommes. New York: Wiley-Liss, ©1991, p.79-85]. В Україні ЦПХ-тест виконується в обласних медико-генетичних центрах (МГЦ), тобто перший етап діагностики мукополісахаридозу можна здійснювати за місцем проживання обстежуваного.

Для ідентифікації типу глікозаміногліканів, який присутній у надлишку (наприклад, дерматансульфат, гепарансульфат, кератансульфат), може використовуватись хроматографія або електрофорез, які допомагають визначити, які ферменти потрібно перевірити в першу чергу (Leistner і Giugliani, 1998).

Коментар робочої групи

В Україні для ідентифікації глікозаміногліканів у сечі застосовується метод тонкошарової хроматографії ГАГ, який на цей час проводиться в деяких обласних МГЦ і в обов'язковому порядку - в медико-генетичній лабораторії НДСЛ «ОХМАТДИТ» за направленням спеціалістів Центру метаболічних захворювань цієї ж лікарні після клінічного огляду пацієнта з підозрою на мукополісахаридоз. Після додаткового навчання фахівців лаборантів-генетиків цей метод також може виконуватись у кожному обласному МГЦ.

Діагноз мукополісахаридозу потрібно підтвердити за допомогою ферментативного аналізу шляхом документування недостатньої активності певного ферменту, характерної для кожного типу мукополісахаридозу. Результати діагностичного тесту повинен проаналізувати спеціаліст із досвідом лікування лізосомальних хвороб, оскільки цей аналіз є складним, і результати часто важко інтерпретувати (Muenzer, 2004).

Коментар робочої групи

Ферментодіагностика мукополісахаридозу проводиться з використанням спеціальних штучно синтезованих субстратів і є технічно складною і відповідальною. Її може здійснювати лише спеціально підготовлений лаборант-генетик з достатнім досвідом виконання та кількістю щорічно виконаних досліджень. В Україні ферментодіагностика усіх типів мукополісахаридозів здійснюється лише в медико-генетичній лабораторії НДСЛ «ОХМАТДИТ». Такий порядок діагностики мукополісахаридозів (перший скринінговий етап з ЦПХ-тестом та тонкошаровою хроматографією ГАГ і в сечі – в кожному обласному МГЦ, другий підтверджуючий етап з ферментодіагностикою дефектного ферменту – в медико-генетичній лабораторії НДСЛ «ОХМАТДИТ») доцільно зберегти. Ці 2 етапи лабораторної діагностики МПС є достатніми для встановлення діагнозу.

Ідентифікація генотипу може бути важливою для прогнозування фенотипу (і в деяких випадках для терапевтичних рішень), для надання генетичної сімейної консультації та для полегшення пренатальної діагностики. Тому у пацієнта та/або члена сім'ї необхідно отримати зразок ДНК, яку, як правило, виділяють із крові, але можна також виділити із клітин слизової оболонки порожнини рота, слини або інших матеріалів.

Коментар робочої групи

Ідентифікація генотипу хворого на МПС здійснюється шляхом ДНК аналізу та виявлення мажорних мутацій, а в разі їх відсутності – подальшим секвенуванням або застосуванням інших спеціальних методик. Ці дослідження можуть виконуватись у сертифікованих молекулярно-генетичних лабораторіях. На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні ДНК-аналіз мажорних мутацій виконується в гені IDUA

та в гені *SGSH*, що дозволяє діагностувати мукополісахаридози I та IIIA типів відповідно.

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ

Мукополісахаридоз I типу

На сьогоднішній день у гені *IDUA* було ідентифіковано приблизно 100 мутацій (Vijay і Wraith, 2005). Серед них мутації *W402X* і *Q70X* були пов'язані з важкою формою захворювання, тобто синдромом Гурлер (Fuller та інші, 2005). Обидві мутації, описані як нульові алелі, супроводжувались невизначуваною продукцією білка *IDUA* (Matte та інші, 2003). Крім цих мутацій були знайдені ще дві менш поширені мутації (*R89Q* і *R89W*) у пацієнтів із згладженим фенотипом (Hein та інші, 2003). Відносна частота мутацій, які вважаються поширеними, має іншу картину у бразильських пацієнтів, що може бути пов'язано з більшим змішанням рас населення, що позначається на протоколах молекулярного аналізу для використання в Бразилії (Matte та інші, 2000; Pereira та інші, 2008).

Коментар робочої групи

Ген IDUA локалізовано у хромосомі 4p16.3. За даними метаболічного центру НДСЛ «ОХМАТДИТ» в Україні найбільш поширеними мутаціями в гені IDUA є Q70X – 40,6% та W402X – 9,4%, що і зумовлює необхідність їх першочергового визначення. Інші мутації поки що не ідентифіковані, що потребує подальшого поглибленого вивчення із застосуванням більш складних молекулярно-генетичних методів.

Молекулярний аналіз може дозволити визначити генотип, але клінічні та лабораторні аналізи, які є корисними для підтвердження діагнозу, не дозволяють виявити невеликі відмінності в залишковій активності ферменту, що робить неможливим визначення тяжкості захворювання (Pastores та інші, 2007). Тому важливе значення для точнішої класифікації захворювання мають такі фактори, як вік на момент появи симптомів і наявність двох нульових мутацій та специфічних клінічних характеристик (наприклад, утворення горба та затримка розвитку) (Pastores та інші, 2007).

Мукополісахаридоз II типу

Мукополісахаридоз II типу є єдиним типом мукополісахаридозу, який пов'язаний із успадкованою X-хромосоною. Ген *IDS* знаходиться в Xp28.1, і до теперішнього часу були ідентифіковані більше ніж 300 мутацій (включаючи делеції, вставки та заміни) (Li та інші, 1999). Проте значна кореляція між типом мутації та фенотипом ще не була встановлена, хоча у пацієнтів з повною або частковою делецією гена або з перестановками між геном і псевдогеном може відмічатись більш тяжкий фенотип. Крім того, слід відзначити, що одна й та ж сама мутація може бути пов'язана з різними фенотипами (Martin та інші, 2008).

Коментар робочої групи

Робоча група зауважує, що, можливо, більш точним є термін X-зчепленого успадкування, оскільки можливі випадки виникнення нової мутації в яйцеклітині і народження хворого на МПС II типу хлопчика від матері, яка не є носієм мутантного гена.

Мукополісахаридоз VI типу

Мукополісахаридоз VI успадковується аутосомно-рецесивним шляхом. Ген, який кодує фермент арилсульфатазу В, розташований на хромосомі 5q13-14. Група мутацій, виявлених до теперішнього часу, є досить гетерогенною (Karageorgos та інші, 2007) при відносно низькій частоті кожної мутації. Відносно часті мутації були ідентифіковані тільки в Португалії та в Бразилії (Petru та інші, 2003, 2005). Кореляція між екскрецією глікозаміногліканів у сечі та клінічним фенотипом на даний час не була встановлена (Swiedler та інші, 2005), але поки що залишається невідомою кореляція з генотипом хворих людей (Litjens та інші, 1996).

ГЕНЕТИЧНЕ КОНСУЛЬТУВАННЯ ТА ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА

Генетичне консультування надає членам родини інформацію про репродуктивні ризики, тому воно може сприяти попередженню повторення мукополісахаридозу I, II та VI типу. Для нормальної пари з дитиною, яка страждає на мукополісахаридоз I або VI типу, що успадковується за аутосомно-рецесивним механізмом, ризик рецидиву становить 25 % для кожної нової вагітності. При цьому захворюванні, як і при більшості інших аутосомно-рецесивних розладів, часто відмічається батьківська кровна спорідненість (Neufeld і Muenzer, 2001). При мукополісахаридозі II типу, який є станом, пов'язаним з X-хромосою, виявлення жінок-носіїв цієї мутації є дуже важливим, оскільки при кожній вагітності така жінка з 25 % ризиком може народити хвору дитину (50 % ризик у разі народження дитини чоловічої статі). У родинях з попередньою історією одного з цих типів мукополісахаридозу подальші випадки може дозволити виявити пренатальна діагностика за допомогою біопсії хоріальних ворсин або аналізу амніотичної рідини відповідно впродовж першого або другого триместру вагітності. Діагноз ставиться на підставі рівня ферментативної активності в клітинах (при безпосередньому визначенні або після культивування). Діагноз на підставі активності ферменту можна поставити при аналізі пуповинної крові, але в цьому випадку збільшується ризики, пов'язані з процедурою та гестаційним віком на момент постановки діагнозу. Якщо в родині вже відмічались мутації, то цей діагноз можна швидко поставити на підставі молекулярного аналізу взятого матеріалу (Rogoyski та інші, 1985).

ЛІКУВАННЯ

Перед тим як була запропонована трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин і ферментна замісна терапія, основною метою лікування

мукополісахаридозу I, II та VI типу було попередження та усунення ускладнень. Таке лікування було симптоматичним та паліативним на підставі висновку групи різних спеціалістів, в якій дуже важливою була участь фахівців у галузі різних медичних спеціальностей, таких як кардіологія, пульмонологія, анестезіологія, ортопедія, фізіотерапія, оториноларингологія, офтальмологія, нейрохірургія та інші. Такий підхід, спрямований не тільки на забезпечення лікування, але й на зміцнення здоров'я, був дуже важливим навіть після розробки методик специфічного лікування. Крім того, важливу роль у підтримці здоров'я таких пацієнтів, у запобіганні ускладнень і, певною мірою, у затримці прогресування захворювання також відіграють фізіотерапевти, фахівці з трудотерапії, психологи та логопеди (Pastores та інші, 2007).

Mucopolysaccharidose de type I. Guide ALD [Mucopolysaccharidosis I], 2007:

Залучені фахівці

Початкова оцінка пацієнта з МПС I є мультидисциплінарною та знаходиться під наглядом лікуючого лікаря. Вона проходить у довідковому центрі з метаболічних чи лізосомних захворювань¹ або у мережі кореспондентів. Вона проводиться:

- спеціалістами, що найчастіше стикаються з цією хворобою: педіатр та спеціаліст із внутрішніх хвороб;
- лікуючий лікар;
- будь-який інший спеціаліст, висновок якого є необхідним, залежно від клінічної картини:

Анестезіолог	Фізіотерапевт-реабілітолог
Біолог	Одонтолог
Кардіолог	Ортопед
Вісцеральний хірург	Отоларинголог
Гастроентеролог	Пульмонолог
Генетик	Психіатр
Гематолог з трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин	Радіолог
Нейрохірург	Стоматолог
Невролог	Офтальмолог

Коментар робочої групи

Оскільки мукополісахаридоз є групою захворювань, для яких характерним є ураження багатьох органів та систем, під час встановлення діагнозу, при визначенні тяжкості та прогнозу захворювання, плануванні, проведенні та моніторингу ефективності лікування пацієнта повинна працювати

мультидисциплінарна команда фахівців, перелік яких залежить від типу МПС. В Україні триває створення системи надання допомоги хворим на МПС, що потребує формування команд фахівців з визначенням ключових фігур – координаторів роботи цих команд. Щодо складу мультидисциплінарної команди спеціалістів, слід зазначити, що в Україні відсутні лікарські спеціальності «біолог» та «одонтолог», їх функції можуть бути покладені на лікаря лаборанта-генетика та лікаря-стоматолога-ортодонта.

Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, 2010:

У 1980-х роках для лікування мукополісахаридозу була запропонована трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (Krivit, 2004; Lange та інші, 2006), а в 1990-х роках була розроблена замісна ферментна терапія, і вони стали двома терапевтичними засобами для відновлення, принаймні часткового, активності ферменту при його нестачі. Замісна ферментна терапія стала реальністю після її схвалення для клінічного використання у 2003 р. для мукополісахаридозу I типу, в 2005 р. для мукополісахаридозу VI типу, а в 2006 р. для мукополісахаридозу II типу (Kakkis та інші, 2001a,b; Wraith та інші, 2004, 2007; Harmatz та інші, 2005a,b, 2008; Wraith, 2005; Muenzer та інші, 2006, 2007; Sifuentes та інші, 2007; Clarke, 2008; Clarke та інші, 2009; Giugliani та інші, 2009).

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин використовували для пацієнтів з мукополісахаридозом з метою корекції дефіциту ферменту (Voelens та інші, 2007). Хоча ця процедура супроводжується високим ризиком і значною частотою захворюваності/смертності, але у багатьох дослідженнях було показано, що трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин може, по суті, змінити природний перебіг захворювання, збільшити тривалість життя та зменшити різні системні порушення (Vellodi та інші, 1997; Wraith та інші, 2007). Проте показання до такої трансплантації залежать від типу мукополісахаридозу, клінічної картини у пацієнта, віку пацієнта та від наявності неврологічних порушень (McKinnis та інші, 1996; Aldenhoven та інші, 2008; Muenzer та інші, 2009).

Мукополісахаридоз I типу

Основним показанням для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин є наявність у пацієнта тяжкої форми мукополісахаридозу I типу, оскільки проведення трансплантації до 2-річного віку може призвести до значних позитивних змін порушення когнітивної функції (Voelens та інші, 2007; Muenzer та інші, 2009). Вік є важливим фактором, оскільки в нашій країні для багатьох пацієнтів діагноз ставиться не раніше 2-річного віку. Крім того, для виконання трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин потрібна

наявність сумісного донора, що може значно затримати цю процедуру і, тим самим, додатково зменшити її потенційні переваги (Muenzer та інші, 2009). Іншим важливим аспектом є труднощі складання певного прогнозу на початку захворювання стосовно того, у яких пацієнтів розів'ється важка форма, що робить важкою ідентифікацію пацієнтів зі сприятливим співвідношенням ризику та переваг трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (Fuller та інші, 2005). Міжнародний досвід вказує на більшу потенційну користь трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин порівняно із замісною ферментною терапією для пацієнтів з важкою формою мукополісахаридозу I типу, при проведенні трансплантації до 2-річного віку, але вказані вище труднощі призводять до того, що для бразильських пацієнтів з мукополісахаридозом I типу трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин проводиться дуже рідко, і це реальність, яку потрібно змінити.

Коментар робочої групи

Міжнародний досвід високої ефективності трансплантації кісткового мозку при МПС I типу до 2-річного віку показує можливість застосування цього методу лише при налагодженні ранньої діагностики захворювання. На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні цей метод не застосовувався і може бути впроваджений лише при створенні системи клініко-лабораторного скринінгу таких пацієнтів у ранньому віці на первинному рівні надання медичної допомоги та забезпеченні умов для проведення трансплантації кісткового мозку дітям раннього віку.

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин може зупинити прогресування неврологічного дефіциту, попередити передчасну смерть через захворювання серця або печінки та збільшити тривалість життя хворих дітей. Проте, навіть при проведенні у ранньому віці трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин не дозволяє виправити деформації скелету, незважаючи на зменшення дисплазії одонтоїду та прискорення росту. Після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин також значно зменшуються офтальмологічні порушення. Після трансплантації часто виникають ускладнення з боку легень, і їх поява пов'язана з декількома факторами ризику перед трансплантацією. Існують докази того, що замісна ферментна терапія, розпочата приблизно за 12 тижнів до трансплантації, може зменшити респіраторні ускладнення в період після трансплантації, що може бути показанням до проведення такої терапії, хоча тривалість спостереження ще не була досить великою, щоб дозволити оцінити віддалений вплив такого комбінованого лікування (Tolar та інші, 2008). Часто також повідомляли про розвиток реакції «трансплантат проти хазяїна», і в спробі зменшити це ускладнення, яке значно змінює якість життя пацієнтів, використовувались різні стратегії. Результати трансплантації, проведеної в недавній час, вказують на значний прогрес при цій процедурі та забезпечення частоти виживання більше 70 % (Staba та інші, 2004; Voelens та інші, 2007;

Aldenhoven та інші, 2008; Prasad та інші, 2008), проте результати, отримані в північній півкулі, не можна автоматично переносити на Бразилію через інші місцеві умови.

Мукополісахаридоз II типу

До теперішнього часу результати трансплантації кісткового мозку у пацієнтів з мукополісахаридозом II типу не вважались задовільними (Martin та інші, 2008; Wraith та інші, 2008). Проте нещодавно повідомили про обнадійливий розвиток при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, проведеної у дуже ранньому віці для невеликої кількості хворих на мукополісахаридоз II типу (Martin та інші, 2006; Prasad та інші, 2008). Загалом, таке лікування не рекомендується цим пацієнтам через відсутність чітко продемонстрованих неврологічних переваг і високу частоту захворюваності та смертності (Zareba, 2007).

Mucopolysaccharidosis type II: Guidelines for Assessment, Monitoring and Enzyme Replacement Therapy (ERT), 2010:

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин може розглядатись як метод лікування для маленьких дітей, у яких в сімейному анамнезі є мукополісахаридоз II типу з прогресуючим ураженням ЦНС.

Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, 2010:

Мукополісахаридоз VI типу

При мукополісахаридозі VI типу одним із можливих методів лікування є трансплантація кісткового мозку (Herskhovitz та інші, 1999), але після появи замісної ферментної терапії трансплантація відступила на другий план, тому що при мукополісахаридозі такого типу ризику трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин можуть не перевищувати переваги тільки у тому разі, якщо у пацієнта відсутній когнітивний дефіцит, а системні проблеми задовільно вирішуються при замісній ферментній терапії і без ризику, пов'язаного з трансплантацією кісткового мозку (Giugliani та інші, 2007).

План протоколу трансплантації

Пацієнта з показанням для трансплантації (загалом, пацієнта віком до двох років з важкою формою мукополісахаридозу I типу) потрібно направити на консультацію в установу, в якій можуть провести трансплантацію кісткового мозку / трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин. Трансплантацію слід призначати тільки після ретельної оцінки стосовно основного захворювання та попередніх ускладнень, в першу чергу легеневих та неврологічних ускладнень. Донора з відповідною сумісністю можна знайти серед членів сім'ї або в державних та міжнародних банках добровільних

донорів. Перевага буде надаватись донорам з більшою сумісністю та більш високою концентрацією ферменту. Пацієнту необхідно проводити процедури згідно з протоколом, який використовується в установі, в яку направили пацієнта для консультації. Після вливання стовбурових клітин слід проводити всі заходи підтримуючої терапії до приживання трансплантату. Під час періоду важкої панцитопенії мають використовуватись антибіотики широкого спектру дії, проводиться переливання опромінених продуктів крові, повне парентеральне харчування та підтримання водно-електролітного балансу. Через місяць після вливання стовбурових клітин, приживання трансплантату має бути підтверджено загальним аналізом крові, за допомогою методів молекулярної біології та ферментативного аналізу. За пацієнтом слід проводити регулярне спостереження у відділенні трансплантації шляхом визначення концентрації ферменту, оцінки приживання трансплантату, а також спостереження для виявлення можливих ускладнень після трансплантації.

Коментар робочої групи

На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні трансплантація кісткового мозку, гемопоетичних стовбурових клітин здійснюється у спеціалізованих структурних підрозділах з трансплантації деяких закладів охорони здоров'я, а саме у центрі дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України.

ФЕРМЕНТНА ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ

Ферментна замісна терапія – це метод лікування, який полягає у періодичному внутрішньовенному введенні специфічного ферменту, який є в недостатній кількості у пацієнта. Перше ефективне застосування ферментної замісної терапії для пацієнтів з хворобою Гоше (Barton та інші, 1990) призвело до пошуку аналогічного лікування при інших лізосомних хворобах накопичення. Першим досвідом застосування замісної ферментної терапії при мукополісахаридозі було лікування мукополісахаридозу I типу (корпорація «Biomarin Pharmaceutical»), а пізніше замісна ферментна терапія була схвалена для лікування при мукополісахаридозі VI типу (корпорація «Biomarin Pharmaceutical») та мукополісахаридозі II типу (компанія «Shire HGT»).

Мукополісахаридоз I типу

При мукополісахаридозі I типу замісна ферментна терапія проводиться шляхом внутрішньовенного введення ларонідази – білкового аналогу α -ідуронідази людини, який отримують за допомогою генної інженерії в системі експресії яйцеклітин китайського хом'ячка (Krivit, 2004). Ферментна замісна терапія за допомогою ларонідази була схвалена для лікування пацієнтів в Сполучених Штатах Америки в 2003 р. (Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами в США), в Європі в

2003 р. (Європейським агентством з оцінки лікарських засобів), а в Бразилії в 2005 р. (Державним агентством з контролю за станом здоров'я населення).

Коментар робочої групи

В Україні лікарський засіб ларонідаза вперше зареєстрований у 2008 році. Остання перереєстрація відбулася у 2014 році (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26.02.2014 №149).

Доклінічні дослідження

При проведенні досліджень на собаках з моделлю мукополісахаридозу I типу було показано, що α -L-ідуронідази при внутрішньовенному введенні має соматичний розподіл і може зменшити лізосомальне накопичення в різних тканинах при зменшенні накопичення глікозаміногліканів у печінці та екскреції глікозаміногліканів із сечею після двох тижнів лікування (Kakkis, 2002).

Клінічні дослідження

I/II фаза випробувань: Десяти пацієнтам віком від 5 до 22 років внутрішньовенно вводили α -L-ідуронідазу у дозі 0,58 мг/кг один раз на тиждень впродовж 52 тижнів (Kakkis та інші, 2001a).

Резюме основних результатів дослідження: (а) гепатомегалія значно зменшувалась в усіх пацієнтів, а розміри печінки нормалізувались у 8 з 10 пацієнтів вже на 26-му тижні лікування; (б) швидкість збільшення зросту і ваги тіла підвищувалась відповідно у середньому на 85 % і 131 % на 52-му тижні лікування у 6 шести пацієнтів препубертатного віку; (в) значно збільшився середній діапазон максимального руху при згинанні плеча та розгинанні ліктя; (г) кількість епізодів апное та гіпопное уві сні зменшилась на 61 %; (д) в усіх пацієнтів функція серця (за оцінкою за допомогою функціональної класифікації Нью-Йоркської Асоціації серця) покращилась на 1 або 2 функціональних класи; (е) ступінь екскреції глікозаміногліканів із сечею зменшувалась після 3 або 4 тижнів лікування; (є) антитіла до α -L-ідуронідази у сироватці були виявлені у 4 пацієнтів.

II/III фаза випробувань: Було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване міжнародне дослідження, в якому брали участь 45 пацієнтів з мукополісахаридозом I типу (1 пацієнт із синдромом Гурлер, 37 пацієнтів з синдромом Гурлер-Шейє та 7 пацієнтів з синдромом Шейє), яким провели рандомізацію з розподілом у групи для внутрішньовенного введення ларонідази у дозі 0,58 мг/кг або плацебо один раз на тиждень впродовж 26 тижнів (Wraith та інші, 2004).

Резюме основних результатів дослідження: (а) після 26 тижнів лікування у пацієнтів, яким вводили ларонідазу, відмічалось зменшення відхилення форсованої життєвої ємності легенів (ФЖЄЛ) від належної нормальної

величини у середньому на 5,6 % (медіана = 3,0, $P = 0,009$), а також збільшення відстані на 38,1 метра при проведенні 6-хвилинного тесту з ходьбою (медіана = 38,5, $P = 0,066$, $P = 0,039$, аналіз коваріації), (б) при застосуванні ларонідази також значно знижувалась гепатомегалія та екскреція глікозаміногліканів із сечею; (в) у більш тяжких хворих відмічалось зниження частоти апное/гіпопное та покращення згинання плеча; (г) ларонідаза добре переносилась, і практично в усіх пацієнтів, яким вводили фермент, з'являлись антитіла IgG, що не супроводжувалося чітким клінічним ефектом.

IV фаза випробувань: Було проведено проспективне відкрите міжнародне дослідження за участю 20 дітей (16 з синдромом Гурлер і 4 з синдромом Гурлер-Шейє), всі діти мали вік до 5 років. Всім пацієнтам внутрішньовенно вводили ларонідазу у дозі 0,58 мг/кг або 1,16 мг/кг на тиждень впродовж 52 тижнів (Wraith та інші, 2007).

Резюме основних результатів дослідження: (а) переносимість ларонідази була доброю з обох дозах, (б) рівень глікозаміногліканів знизився приблизно на 50 % на 13-му тижні лікування і на 61,3 % на 52-му тижні лікування, (в) при пальпації край печінки змістився вгору на 69,5 % у тих пацієнтів, у яких на початку дослідження печінку можна було пропальпувати; (г) на 52-му тижні відносна кількість пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка зменшилась з 53 % до 17 %; (д) при загальній оцінці сну було виявлено покращення або стабілізація у 67 % пацієнтів; (е) показник апное/гіпопное знизився на 5,8 епізодів на годину.

Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type I, 2010:

Завершено два клінічних дослідження на людях, а також триває низка пост-маркетингових клінічних досліджень. Наявні додаткові дані довгострокових спостережень, джерелом яких являються тези, представлені на різних клінічних зустрічах.

В обох дослідженнях на людях рекомбінантну ідуронідазу (rhIDUA) вводили в якості щотижневої інфузії в дозі 100 одиниць на кг на тиждень (0,58 мг/кг/тиждень).

Відкрите дослідження за участю 10 пацієнтів¹⁴ показало, що гепатоспленомегалія значно зменшилася у всіх пацієнтів, розміри печінки були нормальними для маси тіла та віку у восьми пацієнтів на 26 тижні. Темпи зростання у зрості і вазі збільшилися в середньому на 85 і 131 відсоток, відповідно, у шести препубертатних пацієнтів. Середній максимальний діапазон рухів при згинанні руки в плечовому суглобі та розгинанні у ліктьовому суглобі значно збільшився. Кількість епізодів апное

і гіпопное уві сні скоротилася на 61 відсоток. Функціональний клас за критеріями Нью-Йоркської Асоціації серця поліпшився на один або два класи у всіх пацієнтів. Виведення глікозаміноглікану з сечею зменшилося після 3-4 тижнів лікування; середнє зниження становило 63 відсотки від показників на вихідному рівні.

Подальше спостереження за цими пацієнтами в цьому дослідженні здійснювалося впродовж 6 років безперервного лікування²⁷. Кліренс ГАГ покращився до 76 %, крім того, спостерігалось покращення симптомів апное уві сні, рухливості суглобів і розвитку у 5 пацієнтів, доступних для проведення аналізів.

Основне плацебо-контрольоване подвійне сліпе багатоцентрове і багатонаціональне дослідження ФЗТ III фази було проведене за участі 45 пацієнтів старших за 5 років з МПС I. Наразі триває фаза подовження цього клінічного дослідження (публікація в стадії підготовки). У пацієнтів, які отримували rhIDUA, в порівнянні з групою пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось статистично значуще збільшення на 5,9 процентних пунктів для передбаченої форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) у % ($p = 0,016$), що відповідає поліпшенню на 11 % у порівнянні з вихідними показниками ФЖЄЛ. У пацієнтів, які отримували rhIDUA, було виявлено середнє поліпшення дистанції на 38,1 метра у тесті 6-хвилинної ходьби в порівнянні з групою плацебо, що наблизилось до статистичної значущості ($p = 0,066$) і досягнуло статистичної значущості при заздалегідь визначеному пошуковому коваріаційному аналізі (ANCOVA) ($p = 0,039$). До інших значущих ефектів лікування відносились зниження гепатомегалії ($p < 0,001$) і виведення глікозаміноглікану з сечею ($p < 0,001$). Фаза подовження була розпочата в кінці дослідження (в червні 2001 року і завершиться в червні 2005 року). Таке поліпшення зберігалось у фазі подовження дослідження, і аналогічні реакції спостерігались у пацієнтів у групі плацебо, які перейшли на активний лікарський засіб після завершення перших 26 тижнів періоду дослідження¹⁵.

Зміни в індексі непрацездатності за результатами анкетування за допомогою опитувальників SNAQ/HAQ (Опитувальник оцінки здоров'я дитини/Опитувальник оцінки здоров'я) не відрізнялися між групою активного лікування та групою плацебо.

Вивчення Альдуразиму у пацієнтів віком до 5 років (16/20 з яким мали тяжку форму МПС I, МПС ІН, синдром Гурлер) підтвердило безпеку застосування Альдуразиму у цих пацієнтів. Виразений ефект лікування спостерігався у поліпшенні виведення ГАГ з сечею, ознак гіпертрофії серця і досліджень сну. У пацієнтів з прогресуючим синдромом Гурлер, як і очікувалось, не було виявлено жодних поліпшень пізнавальних здібностей¹⁶.

Дослідження оптимізації дози ларонідази серед 33 пацієнтів підтвердило, що схвалена доза у 0,58 мг/кг/тиж забезпечує практично максимальне зниження накопичення ГАГ і найкраще співвідношення користь-ризик¹⁷.

Коментар робочої групи

Альдуразим – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою ларонідаза.

Інші дані

Програма клінічних досліджень Альдуразиму включає подальші випробування, які ще тривають:

- а. Пацієнти з тяжкою формою МПС I, які мають перенести або яким вже зроблена трансплантація кісткового мозку
- б. Дослідження, проведене серед жінок, які завагітніли, перебуваючи на терапії Альдуразимом, щоб побачити, чи виділяється препарат у грудне молоко (вивчення лактації).

Ці дослідження можуть надати додаткові докази ефективності в особливих групах пацієнтів.

Було представлено низку тез, які розширили наші знання про потенційні довгострокові переваги Альдуразиму. До них відносяться:

а. Дані 72-тижневого додаткового клінічного дослідження III фази¹⁸. Аналіз даних у цей момент часу підтверджує стійке покращення клінічних кінцевих точок дослідження III фази (на витривалість, яка вимірювалася на основі визначення дистанції у 6-хвилинному тесті з ходьбою (6MWT), і дихальної функції).

б. Вплив Альдуразиму на рухливість суглобів¹⁹. Аналіз цих даних підтверджує, що у пацієнтів з більш важкими ступенями обмеження діапазону рухів суглобів (JROM) при постійному лікуванні і надалі спостерігається покращення.

в. Кілька тез, що описують використання Альдуразиму у пацієнтів з мінливими проявами хвороби з різних країн. На них посилаються для повноти картини, але вони мало що додають до інформації, вже отриманої з клінічних досліджень^{20,21}.

г. Опис комбінації ФЗТ і ТГСК (трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин)^{22,23,24}.

Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, 2010:

Мукополісахаридоз II типу

Замісну ферментну терапію для лікування мукополісахаридозу II типу проводили шляхом внутрішньовенного введення ідурсульфазу, яка є глікозильованим білком, аналогічним нативній людській ідуронат-2-сульфатазі, та яка отримують за допомогою генної інженерії в безперервній лінії клітин людини (Muenzer та інші, 2007). Замісна ферментна терапія за допомогою ідурсульфазу була схвалена для лікування пацієнтів в Сполучених Штатах Америки в 2006 р. (Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами в США), в Європі у січні 2007 р. (Європейським агентством з оцінки лікарських засобів). У Бразилії реєстрація такого лікування Державним агентством з контролю за станом здоров'я населення відбулась в 2008 р.

Коментар робочої групи

В Україні лікарський засіб ідурсульфаза зареєстрований у 2013 році (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 20.11.2013р. №991).

Доклінічні дослідження

Тваринами з моделлю мукополісахаридозу II типу були миші (лінія IDS-KO), у яких ген IDS був модифікований методами генної інженерії. У дослідженні, проведеному Muenzer та іншими (2002), було показано, що у мишей лінії IDS-KO збільшення сечової екскреції глікозаміногліканів відбувається вже в 6-тижневому віці, а в 10-тижневому віці у них з'являються ознаки скелетних аномалій та порушень на морді. Накопичення глікозаміногліканів у печінці, нирках, легенях і клапанах серця відмічалось в усіх вікових групах. Ідурсульфаза при щотижневому введенні (0,5 мг/кг) зменшувала сечову екскрецію глікозаміногліканів у цих мишей після третього вливання. Зниження рівня глікозаміногліканів у печінці, нирках, серці, селезінці, легенях, шкірі та скелетно-м'язовій системі було більш виразним у тварин, яким вводили дозу 1 мг/кг. Інше дослідження (García та інші, 2007) показало, що введення цього препарату один раз на тиждень або через кожні два тижні призводило до зменшення сечової екскреції глікозаміногліканів та зменшення гепатомегалії у перевірених тварин. Ці дослідження показали, що ідурсульфаза ефективно знижує рівень глікозаміногліканів у сечі та тканинах мишей.

Клінічні дослідження

I/II фаза випробувань: Було проведено подвійне сліпе дослідження за участю 12 пацієнтів віком 5 років і старше, яких розділили на три групи лікування. Пацієнтам у цих групах проводили вливання ідурсульфазу через кожні два тижні в наступних дозах: 0,15; 0,50 і 1,50 мг/кг. Тривалість дослідження склала 27 тижнів (Muenzer та інші, 2007).

Резюме основних результатів дослідження: (а) в усіх пацієнтів, яким вводили ідурсульфазу, незалежно від дози, відмічалось зниження середньої сечової екскреції глікозаміногліканів вже після першого вливання, при чому більш швидке зниження спостерігалось у групах застосування дози 0,5 і 1,5 мг/кг; (б) відбувалось зменшення розмірів печінки та селезінки; (в) у групах застосування ідурсульфазу у дозах 0,50 і 1,50 мг/кг спостерігалось значне збільшення відстані при проведенні 6-хвилинного тесту з ходьбою ($P = 0,013$); (г) лікування ідурсульфазою впродовж одного року добре переносилося пацієнтами; (д) антитіла IgG були виявлені у 6 з 12 пацієнтів (3 пацієнти у групі застосування дози 0,5 мг/кг і 3 пацієнти у групі застосування дози 1,5 мг/кг). Поява антитіл не супроводжувалась будь-яким клінічним або біологічним впливом на активність ідурсульфазу. У жодного пацієнта не утворювались антитіла IgE до ідурсульфазу.

II/III фаза випробувань: Було проведено міжнародне багатоцентрове дослідження за участю 96 пацієнтів віком від 5 до 31 року, яких розділили на 3 групи: плацебо, ідурсульфазу (0,5 мг/кг) при введенні один раз на тиждень та ідурсульфазу (0,5 мг/кг) при введенні через кожні два тижні. Тривалість дослідження склала 53 тижні. При рандомізації проводили стратифікацію за віком і ступенем виразності захворювання на початку дослідження (при оцінці за результатами проведення 6-хвилинного тесту з ходьбою та визначенні ФЖЄЛ у відсотках) (Muenzer та інші, 2006).

Резюме основних результатів дослідження: (а) у групах пацієнтів, яким вводили ідурсульфазу, об'єднаний показник (форсована життєва ємність легенів у відсотках та результат проведення 6-хвилинного тесту з ходьбою) був значно вищим; (б) після 53 тижнів щотижневих вливань ідурсульфазу значно збільшувалась відстань, визначена при проведенні 6-хвилинного тесту з ходьбою; (в) у пацієнтів, яким щотижня вводили ідурсульфазу, збільшувалась форсована життєва ємність легенів у відсотках від належної величини; (г) що стосується абсолютної величини форсованої життєвої ємності легенів, то в групах щотижневого введення ідурсульфазу відбулося значне збільшення цієї величини; (д) після 18 тижнів лікування в обох групах введення ідурсульфазу об'єм печінки зменшився більше ніж на 20 %; (е) у період від 18 до 53 тижнів лікування приблизно у 80 % пацієнтів з гепатомегалією відмічався нормальний об'єм печінки; (є) після 18 тижнів лікування об'єм селезінки зменшився приблизно на 20 % і 25 % відповідно у групах пацієнтів, яким вводили ідурсульфазу щотижня і через кожні два тижні; (ж) після 53 тижнів у групах введення ідурсульфазу об'єм селезінки залишався значно нижчим; (з) у 53 тижень у групах застосування ідурсульфазу рівень глікозаміногліканів був значно нижчим. Після 53 тижнів лікування, незалежно від схеми дозування ідурсульфазу, нормальний рівень глікозаміногліканів у сечі відмічався у 26 з 64 пацієнтів (40,6 %), а у більшості пацієнтів цей рівень наближувався до нормальних величин; (и) спостерігалось покращення рухливості ліктьового суглоба; (і) лікування за

допомогою ідурсульфазу впродовж одного року добре переносилося пацієнтами; (і) антитіла IgG були виявлені у 15 пацієнтів у групі вливання ідурсульфазу щотижня та у 15 пацієнтів у групі вливання ідурсульфазу через кожні два тижні; (й) антитіла IgM з'являлись у 2 пацієнтів – по одному пацієнту в кожній групі застосування ідурсульфазу; (к) вплив на центральну нервову систему не відмічався.

Mucopolysaccharidosis type II: Guidelines for Assessment, Monitoring and Enzyme Replacement Therapy (ERT), 2010:

Короткий огляд досліджень з проведенням ферментної замісної терапії

Препарат, який використовували у клінічних випробуваннях з проведенням ферментної замісної терапії, називається ідурсульфазою (Елапраза). Ідурсульфазу отримують шляхом технології рекомбінантної ДНК у безперервній клітинній лінії людини. Це очищена форма лізосомального ферменту ідуронат-2-сульфатази. Залишки маннози-6-фосфату на олігосахаридних ланцюгах забезпечують специфічне зв'язування ферменту з рецепторами маннози-6-фосфату на поверхні клітин, що призводить до клітинної інтерналізації ферменту та орієнтації на внутрішньоклітинні лізосоми та до подальшого катаболізму накопичених глікозаміногліканів.

Базові дослідження

I/II фаза випробувань [6]. Дванадцять пацієнтів брали участь у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні із збільшенням дози, яке тривало впродовж 24 тижнів, після чого розпочиналось відкрите розширене дослідження. Основним параметром ефективності була зміна екскреції глікозаміногліканів із сечею порівняно з початковим періодом. Результати: Рівень глікозаміногліканів у сечі зменшувався впродовж 2 тижнів після початку введення ідурсульфазу і залишався низьким через 48 тижнів ($P < 0,0001$). Об'єм печінки та селезінки був зменшеним через 24 тижні ($P < 0,01$) і 48 тижнів ($P < 0,001$). Через 48 тижнів при проведенні 6-хвилинного тесту з ходьбою відстань збільшувалась у середньому на 48 метрів ($P = 0,013$). У 6 пацієнтів у групах застосування вищих доз з'явилися антитіла IgG, які не повинні вплинути на клінічну активність ідурсульфазу.

II/III фаза випробувань [7]. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження (ТКТ024) було проведено в 9 центрах різних країн світу. Основною метою дослідження була оцінка безпеки та ефективності ідурсульфазу при щотижневому введенні у дозі 0,5 мг/кг порівняно з плацебо. Крім того, в цьому дослідженні оцінювали дію ідурсульфазу при введенні у дозі 0,5 мг/кг кожного другого тижня порівняно з плацебо. При рандомізації 96 пацієнтів були розподілені в одну з трьох груп, при цьому кожному пацієнту провели загалом 52 вливання або ідурсульфазу, або ідурсульфазу при її щотижневому чергуванні з плацебо,

або плацебо. Основним критерієм ефективності в цьому дослідженні був комплексний показник, що складався з двох клінічних показників – форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) і результат 6-хвилинного тесту з ходьбою (6MWT). Результати – ефективність: У пацієнтів, яким вводили ідурсульфазу щотижнево у дозі 0,5 мг/кг, відмічались статистично значущі зміни ($P = 0,0049$) порівняно з введенням плацебо. У пацієнтів, яким вводили ідурсульфазу кожного другого тижня, також відмічались статистично значущі зміни ($P = 0,0416$) порівняно з введенням плацебо. Результати – безпека: Лікування ідурсульфазою, як правило, добре переносилось пацієнтами. Найчастішими побічними явищами, що спостерігались, були явища, пов'язані з клінічними проявами мукополісахаридозу II типу. Серед побічних явищ, розцінених як можливо пов'язані з ідурсульфазою, найчастішими явищами були реакції, пов'язані з інфузією, і ці реакції загалом були слабо вираженими. Впродовж дослідження було зареєстровано два випадки смерті пацієнтів, і обидва ці випадки були розцінені як не пов'язані з лікуванням ідурсульфазою. У деякі періоди впродовж дослідження у пацієнтів виявлялись антитіла IgG і IgM. Антитіла IgE не відмічались. Жодного пацієнта не виключили із дослідження через побічне явище, розцінене як пов'язане з ідурсульфазою. Усі пацієнти, за винятком двох людей, які померли під час дослідження ТКТ024, продовжили участь у відкритому розширеному дослідженні (ТКТ024EXT), яке на даний час ще триває.

Розширені дослідження / інші дослідження

Довгострокове відкрите розширене дослідження [8]

У цьому відкритому розширеному дослідженні брали участь всі 94 пацієнти, які завершили головне дослідження із застосуванням ідурсульфазу. Вони отримували ідурсульфазу в дозі 0,5 мг/кг щотижня впродовж 2 років, і у них оцінювали клінічні результати та безпеку. Результати – ефективність: Зміни форсованої життєвої ємності легень у відсотках від належної величини не відмічались, але для абсолютних величин форсованої життєвої ємності було продемонстровано стійке покращення, і наприкінці дослідження ця величина збільшилась на 25 %. Під час більшості періодів відмічалось статистично достовірне збільшення відстані при проведенні 6-хвилинного тесту з ходьбою. Впродовж 2-річного розширеного дослідження середній об'єм печінки та селезінки залишався зниженим. Середній діапазон рухів суглобів покращився для плеча і залишався стабільним для інших суглобів. Індекс недієздатності за результатами оцінки як батьками, так і дітьми за допомогою анкети для оцінки здоров'я дитини, значно покращився. Результати – безпека: Побічні явища, пов'язані з вливанням, виникали у 53 % пацієнтів. Їх частота досягала максимуму в 3-й місяць лікування, а потім зменшувалась. Нейтралізуючі антитіла IgG були виявлені у 23% пацієнтів, і було схоже на те, що наявність таких антитіл послаблювала покращення функції легень. Когнітивну функцію в цьому дослідженні не оцінювали.

Лікування дітей віком до 6 років [9]

З цією метою проводили дослідження із спостереженням для оцінки результатів лікування при синдромі Хантера. У цьому дослідженні брали участь 124 пацієнти, яким почали вливати ідурсульфазу (у дозі 0,5 мг/кг через кожні два тижні) до 6-річного віку та для яких був отриманий принаймні один результат оцінки в період спостереження. Середній вік дітей на початку проведення замісної ферментної терапії становив 3,6 років. Середня тривалість лікування склала 22,9 місяців. Результати – ефективність: Після мінімум 6 місяців лікування ідурсульфазою рівень глікозаміноглікану в сечі зменшився з 592 ± 188 до 218 ± 115 мкг/мг креатиніну ($P < 0,0001$, $n = 34$). Розмір печінки при його оцінці шляхом пальпації також значно зменшився ($P = 0,005$, $n = 23$). Результати – безпека: У 33 (26,6 %) пацієнтів загалом відмічалось 69 реакцій на вливання, включаючи 3 серйозні пов'язані з вливанням реакції, які виникали у одного пацієнта. Схожі результати оцінки безпеки та ефективності спостерігались у пацієнтів, яким почали лікування ідурсульфазою у віці 6 років і старше. Інтелектуальну функцію не оцінювали.

На жаль, декілька важливих питань залишаються без відповіді.

1. Яким чином серед маленьких дітей можна ідентифікувати пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку когнітивних порушень?
2. Чи існують докази того, що у таких пацієнтів покращується когнітивна функція у результаті замісної ферментної терапії?
3. Чи є надійними критерії оцінки, які використовуються в даний час?

Коментар робочої групи

Якщо когнітивні порушення вже наявні, то у дітей від трьох років їх можна виявити за допомогою шкали Leiter-III, яка є невербальною методикою оцінки когнітивних функцій. Через невербальну природу Leiter-III, її можна застосовувати і до дітей з порушенням зору та мови. Дана методика має високу конкурентну валідність із тестом Векслера (WISC-IV). При потребі діагностики дітей від 1місяця і до 6,5 років можна використовувати шкалу Merrill-Palmer Scale-Revised (M-P-R). Дана шкала оцінює відповідність розвитку дитини, в тому числі і когнітивного, її віку за допомогою завдань, які дитина повинна виконати, тобто методика є об'єктивною. Крім того, когнітивний розвиток дітей від 2,5 років можна оцінити за допомогою тесту Векслера для дошкільнят (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence™ – Fourth Edition (WPPSI™ - IV)).

Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, 2010:

Мукополісахаридоз VI типу

Замісну ферментну терапію для лікування мукополісахаридозу VI проводять шляхом внутрішньовенного введення галсульфази, яка є рекомбінантною

формою ферменту N-ацетилгалактозамін-4-сульфатази, синтезованою за допомогою генної інженерії з клітин ячменя китайського хом'ячка (Fuller та інші, 1998; Auclair та інші, 2003; Harmatz та інші, 2008). Дозвіл на продаж і використання галсульфази був отриманий в 2005 р. в США (виданий Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами в США), в січні 2006 р. в Європейському Союзі (виданий Європейським агентством з оцінки лікарських засобів), а в лютому 2009 р. цей препарат був зареєстрований в Бразилії Агентством з контролю за станом здоров'я пацієнтів (ANVISA).

Коментар робочої групи

В Україні лікарський засіб галсульфаза зареєстрований у 2013 році (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02.08.2013 №684).

Доклінічні дослідження

Дослідження (на котах) з використанням експериментальної моделі мукополісахаридозу VI типу показали, що введення галсульфази призводило до значного зменшення деяких ознак захворювання (Bielicki та інші, 1999; Turner та інші, 1999; Kakkis, 2002; Auclair та інші, 2003). В цих дослідженнях також відмічалось зменшення запасів глікозаміногліканів в органах, збільшення рухливості суглобів і попереджалося або уповільнювалось прогресування ураження скелетної системи.

Клінічні дослідження

I/II фаза випробувань: Harmatz і співавтори (2005b) провели дослідження за участю 6 пацієнтів при використанні двох різних доз препарату: 1 мг/кг і 0,2 мг/кг при введенні шляхом щотижневої інфузії впродовж 48 тижнів.

Резюме основних результатів дослідження: (а) препарат добре переносився пацієнтами (б) відбувалось зниження екскреції глікозаміногліканів з сечею.

II фаза випробувань: У дослідженні, проведеному за участю 10 пацієнтів, використовували дозу 1 мг/кг, встановлену в попередньому дослідженні, при щотижневому внутрішньовенному вливанні впродовж 48 тижнів (Harmatz та інші, 2005a).

Резюме основних результатів дослідження: (а) підтвердження результатів дослідження в рамках I/II фази, (б) покращення здатності підніматись сходами; (в) покращення результату тесту з 12-хвилинною ходьбою; (г) відчуття зменшення скутості суглобів та болю в суглобах.

III фаза випробувань: У цьому дослідженні застосовували таку саму дозу і той самий спосіб введення, як і у дослідженні в рамках II фази, але тепер лікування проводили для 39 пацієнтів впродовж 24 тижнів (Harmatz та інші, 2006).

Резюме основних результатів дослідження: (а) підтвердження результатів попереднього дослідження; (б) покращення загальної резистентності, яку вимірюють за допомогою 12 - хвилинного тесту з ходьбою та за здатністю підніматись сходами; (в) зниження екскреції глікозаміногліканів з сечею; (г) серед 54 пацієнтів, які брали участь у цих дослідженнях, тільки у одного пацієнта не з'являлись специфічні антитіла до галсульфази.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ПРОВЕДЕННЯ ФЕРМЕНТНОЇ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ

Мукополісахаридоз I типу

В інформації для призначення ларонідази, яка була схвалена Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами в США (NDC 58468-70070-1) і Європейським агентством з оцінки лікарських засобів в 2003 р. та була зареєстрована у Бразилії (Агентством з контролю за станом здоров'я пацієнтів) в 2005 р., вказано, що ларонідаза є препаратом, показаним для пацієнтів з мукополісахаридозом I типу у формах Гурлер та Гурлер-Шейє, а також для пацієнтів із синдромом Шейє, у яких відмічаються помірно або сильно виражені симптоми. У Латинській Америці єдиною країною, в якій на даний час був опублікований консенсус з діагностики та лікування мукополісахаридозу I типу, є Аргентина (Аргентинське педіатричне товариство, 2008 р.).

Нездатність ларонідази при внутрішньовенному введенні потрапляти у центральну нервову систему, принаймні при рекомендованій на даний момент дозі 0,58 мг/кг на тиждень, обмежує дію цього препарату при неврологічних порушеннях у пацієнтів з важкою і нейродегенеративною формою цього захворювання (фенотип Гурлер), тому ларонідаза показана для усунення неневрологічних симптомів цього захворювання.

Дію замісної ферментної терапії у поєднанні з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин поки що не вивчали, хоча існують докази того, що таке комбіноване лікування знижує легеневі ускладнення після трансплантації (Tolar та інші, 2008). На сьогоднішній день основним доказом на користь застосування ферментної замісної терапії у пацієнтів, яким показана трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, є покращення фізичного стану пацієнта на той період, поки відбувається пошук сумісного донора (Wraith, 2001).

За об'єктивними даними замісну ферментну терапію потрібно призначати в наступних випадках, коли є підтвердженим діагноз мукополісахаридозу I типу: пацієнти будь-якого віку, у яких відмічаються симптоми та принаймні один клінічний прояв реакції у відповідь на проведення замісної ферментної терапії. Такими проявами може бути наступне: (а) респіраторні

захворювання, наприклад, обструкція верхніх дихальних шляхів, рецидивуюча інфекція, рестриктивні захворювання; (б) порушення роботи серця, наприклад, кардіоміопатія та патологія клапанів серця; (в) розлади з боку кісток та суглобів, які призводять до порушення локомоторної функції або ускладнюють рухи, в результаті чого пацієнт потребує допомоги інших людей у здійсненні повсякденної активності; (г) апное уві сні з індексом апное більше ніж 1 епізод на 1 годину сну для пацієнтів віком менше ніж 17 років і більше ніж 5 епізодів на 1 годину сну для дорослих; (д) середнє нічне насичення киснем < 92 % у дітей та < 85 % у дорослих; (е) пацієнти, яким важко провести інтубацію.

Характеристики та схеми використання препаратів (доза, частота і тривалість інфузії) при мукополісахаридозі I типу наводяться в таблиці 1.

Таблиця 1 – Характеристики та схеми використання препаратів (доза, частота і тривалість інфузії) при мукополісахаридозі I типу, II типу та VI типу

	Мукополісахаридоз I типу	Мукополісахаридоз II типу	Мукополісахаридоз VI типу
Лікарський засіб і виробник	Альдуразим® (корпорація «Genzyme»)	Елапраза® (компанія «Shire HGT»)	Наглазим® (компанія «BioMarin Pharmaceuticals»)
Форма постачання	Флакони, в яких міститься 2,9 мг/5 мл (0,58 мг/мл)	Флакони, в яких міститься 6 мг/3 мл (2 мг/мл)	Флакони, в яких міститься 5 мг/5 мл (1 мг/мл)
Стандартна доза і спосіб введення	0,58 мг/кг; внутрішньовенно	0,50 мг/кг; внутрішньовенно	1 мг/кг; внутрішньовенно
Частота введення	Щотижня (7 ± 3 дні)	Щотижня (7 ± 3 дні)	Щотижня (7 ± 3 дні)
Тривалість вливання	Приблизно 3-4 години	Від 1 до 3 годин	Мінімум 4 години

Коментар робочої групи

Альдуразим® – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою ларонідаза, Елапраза® – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою ідурсульфаз, Наглазим® – торгова назва лікарського засобу з міжнародною непатентованою назвою галсульфаз. Станом на 01.11.2014 року зазначені лікарські засоби зареєстровані в Україні.

У недавньому дослідженні (Giugliani та інші, 2009) було показано, що введення подвійної дози через кожні 2 тижні не призводить до появи значних несприятливих явищ у пацієнта, і таку схему дозування можна застосовувати у тих випадках, коли важко здійснювати щотижневе вливання з деяких оперативних або методичних причин.

Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type I, 2010:

Критерії включення для лікування

Оскільки розлади дихальної функції, хвороби серця, порушення витривалості і рухливості є значущими проблемами при МПС I, їх використовували (поряд з іншими критеріями) для визначення придатності для ФЗТ, а показники покращення будуть використовуватися для визначення ефективності у конкретного пацієнта. Критерії включення не збігаються з критеріями включення до клінічного дослідження, тому що якщо використовувати тільки їх, то багато пацієнтів зі значним тягарем хвороби будуть виключені. Запропоновані додаткові критерії не використовувалися в клінічних дослідженнях, оскільки вважалося, що вони є не досить об'єктивними.

Для пацієнтів з МПС I, у яких практично немає або взагалі відсутні когнітивні порушення, з будь-яким з наступних симптомів, необхідно розглянути можливість негайного лікування:

1. Ознаки обструкції верхніх дихальних шляхів, таких як синдром обструктивного апное уві сні, діагностований за допомогою традиційних методів діагностики порушень сну і визначений як індекс апное-гіпопное > 5 у дорослих (віком старше 18 років) або > 1 у дітей або насичення киснем уночі $< 85\%$ у дорослих або $< 92\%$ у дитини. (Індекс апное-гіпопное є середнім числом апное або гіпопное за годину сну)²⁵.
2. До інших симптомів і ознак відносяться труднощі при інтубації в анамнезі або використання режиму штучної вентиляції легенів з постійним позитивним тиском (CPAP) або неінвазивної вентиляції з дворівневим позитивним тиском (BiPAP), що також можуть свідчити про значну обструкції верхніх дихальних шляхів і тим самим підтверджують правомочність пацієнтів отримувати лікування.

Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, 2010:

Мукополісахаридоз II типу

Замісну ферментну терапію можна проводити для всіх симптоматичних пацієнтів з підтвердженим діагнозом мукополісахаридозу II типу. Wraith та інші (2008) припустили, що пацієнтам із значними порушеннями ЦНС потрібно проводити замісну ферментну терапію впродовж періоду від 12 до 18 місяців, а після завершення цього терміну слід оцінити доцільність проведення підтримуючої ферментної замісної терапії, але у пацієнтів з серйозними порушеннями когнітивної функції загальна користь такого

лікування є сумнівною, оскільки фермент при внутрішньовенному введенні не перетинає гематоенцефалічний бар'єр.

За об'єктивними даними замісну ферментну терапію потрібно призначати в наступних випадках з підтвердженим діагнозом мукополісахаридозу II типу: пацієнти будь-якого віку, у яких відмічаються симптоми, у яких відсутні сильні когнітивні порушення та у яких спостерігається принаймні один клінічний прояв реакції у відповідь на лікування шляхом ферментної замісної терапії: (а) респіраторні захворювання, наприклад, обструкція верхніх дихальних шляхів, рецидивуючі інфекції, рестриктивні захворювання; (б) розлади з боку кісток та суглобів, які призводять до порушення локомоторної функції або ускладнюють рухи, в результаті чого пацієнт потребує допомоги інших людей у здійсненні повсякденної активності; (в) апное уві сні з індексом апное більше, ніж 1 епізод на 1 годину сну для пацієнтів віком молодше 18 років і більше, ніж 5 епізодів на 1 годину сну для дорослих; (г) середнє нічне насичення киснем < 92 % у дітей та < 85 % у дорослих.

Дію замісної ферментної терапії не перевіряли в клінічних випробуваннях за участю дітей віком до 5 років, але таке лікування проводили для маленьких дітей в окремих випадках, і при цьому не з'являлись ознаки зміни профілю безпеки та ефективності порівняно з профілем, який спостерігався у дітей старшого віку.

Характеристики та схеми використання препаратів (доза, частота і тривалість інфузії) при мукополісахаридозі II типу наводяться в таблиці 1.

Mucopolysaccharidosis type II: Guidelines for Assessment, Monitoring and Enzyme Replacement Therapy (ERT), UK multidisciplinary group, 2010:

Критерії включення для проведення лікування

У більшості пацієнтів з мукополісахаридозом II типу важка хвороба розвивається вже до 20-річного віку, тому для всіх пацієнтів настійно рекомендується розпочинати замісну ферментну терапію в ранньому віці.

Тому ми пропонуємо такі критерії включення

1. Задokumentований діагноз мукополісахаридозу II типу, підтверджений біохімічно, як зазначено вище.
2. Всі пацієнти віком до п'яти років (чоловічої та жіночої статі). Проте залишається важким питання про те, чи потрібно лікувати пацієнтів із значними когнітивними порушеннями. З одного боку, замісна ферментна терапія значно покращує вісцеральні функції. З іншого боку, існує недостатньо доказів того, що фермент при внутрішньовенному введенні перетинає гематоенцефалічний бар'єр, і тому він не викликає або викликає лише незначне зниження когнітивної дисфункції. Проте у маленьких дітей

буває дуже важко передбачити зниження когнітивної функції у пізніший термін.

3. Лікування також потрібно запропонувати всім пацієнтам віком старше п'яти років. Проте якщо на цій стадії існують докази прогресуючого значного зниження когнітивної функції, то питання про доцільність початку лікування вирішує лікуючий лікар на свій розсуд при обговоренні з батьками. На цій стадії потрібно враховувати думку співробітників іншого центру.

Критерії виключення

1. Вагітні жінки або жінки, які годують дитину груддю. Із зрозумілих причин це явище є рідкісним. Проте для однієї пацієнтки, якій проводили замісну ферментну терапію, припинили лікування на першому триместрі вагітності, а потім поновили під час періоду вагітності, що залишився. Про будь-які несприятливі явища не повідомляли.
2. Пацієнти з таким ступенем захворювання, у яких хвороба є настільки прогресуючою, що існує лише незначна вірогідність того, що замісна ферментна терапія буде корисною.
3. Недостатня усвідомлюваність.
4. Відсутність корисної соціальної взаємодії.
5. Неконтактність.
6. Наявність іншого загрозливого для життя захворювання, при якому замісна ферментна терапія навряд чи вплине на прогноз.

Початкові обстеження

Пацієнти можуть бути нездатними завершити всі обстеження. Важливі обстеження були виділені жирним шрифтом. Якщо застосовано, то обстеження, зазначені в пунктах (Г) і (Д), слід також вважати важливими для пацієнтів старшого віку (> 5 років).

Клінічна оцінка

Анамнез.

- А) Клінічне обстеження, включаючи визначення зросту та ваги, окружності голови.**
- Б) Визначення життєво важливих показників: пульс, частота дихання, артеріальний тиск, киснева насиченість із повітря.**
- В) Оториноларингологічне обстеження верхніх дихальних шляхів з проведенням оцінки сну за наявності показань.**
- Г) Проведення тестів для оцінки функції легенів, зокрема, визначення форсованої життєвої ємності легенів.
- Д) Тест з 6-хвилинною ходьбою.
- Е) ЕКГ і ехокардіографія.**
- Ж) Офтальмологічне обстеження з електрофізіологічним дослідженням очей та визначення внутрішньоочного тиску.
- З) Визначення швидкості нервового проведення, щоб виключити зап'ястний тунельний синдром

- І) Фізіотерапевтичне дослідження для вимірювання діапазону рухів у суглобах в плечах, ліктях, колінах і стегнах.
- К) МРТ-сканування головного мозку та краніо-цервікального з'єднання.
- Л) Обстеження скелетної системи: шийний відділ хребта – згинання/витагнення, поперековий відділ хребта, стегна і таз.
- М) Оцінка неврологічної функції.
- а. Діти до 5 років
- Повідомлення батьками (анкета Вайнленда)
 - Стандартне нейропсихометричне дослідження, наприклад, оцінка активності системи активації поведінки або будь-яка інша методика, що використовується у лабораторії.
- б. Діти старше 5 років
- Розрахунок кількості балів за шкалою Есколара для оцінки виразності хвороби (Holt з колегами).

Коментар робочої групи

Для пацієнтів з МПС I та II типів при визначенні критеріїв включення/виключення для проведення ферментної замісної терапії важливим етапом є оцінка когнітивної функції хворого, яка проводиться в Україні за допомогою психометричної шкали Векслера (Wechsler Preschool Scale of Intelligence-WPSI). Враховуючи градацію балів психометричної оцінки відповідно до МКХ-10: до легкого ступеню когнітивної недостатності відносяться пацієнти з діапазоном IQ 50-69 балів (шифр МКХ-10 F70); Помірна розумова відсталість: 35-49 балів (шифр МКХ-10 F71); Важка розумова відсталість: 20-34 балів (шифр МКХ-10 F72); Надважка розумова відсталість: нижче 20 балів (шифр МКХ-10 F73). Таким чином, IQ нижче за 70 балів свідчить про порушення когнітивної функції. Вважаємо, що для забезпечення ефективності та об'єктивності дослідження інтелектуального розвитку пацієнта має проводитись одним і тим же спеціалістом.

Лабораторні дослідження

Кількісний аналіз глікозаміногліканів (співвідношення рівня глікозаміногліканів / креатиніну) у ранковій пробі сечі.

Генотипування для встановлення повної послідовності генів, якщо це буде потрібно.

Лікування

Для лікування буде використовуватись елапраза. У кожному флаконі елапрази для одноразового використання міститься 3 мл лікарського препарату (6 мг ідурсульфазі). Концентрація розчину у кожному флаконі становить 2 мг/мл.

Пацієнтам будуть проводити щотижневе вливання ідурсульфазі у дозі 0,5 мг/кг ваги тіла. Увесь об'єм зазвичай будуть вводити впродовж 3 годин.

В окремих випадках дозу елапази можна збільшити максимум до 0,7 мг/кг. Проте оскільки ця доза не є зареєстрованою, то на таке збільшення потрібно отримати дозвіл комітету ЕАВ.

Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, 2010:

Мукополісахаридоз VI типу

Замісну ферментну терапію можна проводити для всіх пацієнтів із симптомами та підтвердженим діагнозом мукополісахаридозу VI типу, і її рекомендують як лікування вибору при цьому захворюванні. У дослідженнях відмічалось покращення результатів тесту з ходьбою та здатності підніматися сходами (Harmatz та інші, 2006; Giugliani та інші, 2007), зменшення виразності порушень у кістках, пов'язаних із мукополісахаридозом VI типу, а також збільшення швидкості росту пацієнта, якому провели лікування, з восьмого тижня життя (McGill та інші, 2009). Проте відомо, що фермент при внутрішньовенному введенні не чинить значного впливу на деякі тканини, наприклад, на рогівку, через їх знижену перфузію та на центральну нервову систему через наявність гематоенцефалічного бар'єру (Giugliani та інші, 2007; Clarke, 2008).

За об'єктивними даними ферментну замісну терапію потрібно призначати в наступних випадках з підтвердженим діагнозом мукополісахаридозу VI типу: пацієнти будь-якого віку, у яких відмічаються симптоми та у яких спостерігається принаймні один клінічний прояв реакції у відповідь на лікування шляхом замісної ферментної терапії. Такими проявами можуть бути: (а) респіраторні захворювання, наприклад, обструкція верхніх дихальних шляхів, рецидивуючі інфекції, рестриктивні захворювання; (б) розлади з боку кісток та суглобів, які призводять до порушення локомоторної функції або ускладнюють рухи, в результаті чого пацієнт потребує допомоги інших людей у здійсненні повсякденної активності; (в) апное уві сні з індексом апное більше ніж 1 епізод на 1 годину сну для пацієнтів віком менше ніж 18 років і більше ніж 5 епізодів на 1 годину сну для дорослих; (г) середнє нічне насичення киснем < 92 % у дітей та < 85 % у дорослих; (д) пацієнти, яким важко провести інтубацію.

Характеристики та схеми використання препаратів (доза, частота і тривалість інфузії) при мукополісахаридозі VI типу наводяться в таблиці 1.

Інша інформація, яка є загальною для обробки, приготування та введення ларонідази, ідурсульфазу та галсульфазу

Коментар робочої групи

Відповідно до порядку, передбаченого Законом України від 04.04.1996р. № 124/96–ВР «Про лікарські засоби» (зі змінами), лікарські засоби допускаються до застосування в Україні після їх державної реєстрації. Показання та протипоказання, спосіб застосування та дози, взаємодія з

іншими лікарськими засобами; побічні дії; запобіжні заходи зазначаються в інструкції по медичному застосуванню, яка додається до кожного лікарського засобу. Відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України, необхідно перевіряти перед застосуванням лікарського засобу. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.kiev.ua/>.

Схема застосування: (а) рекомендується використовувати стандартну дозу. Може робитись невелика корекція за умови, що застосована доза не змінюється більше, ніж на 10 % по відношенню до стандартної дози. Подібним чином, кінцева місячна доза не повинна змінюватись більш ніж на 10 % по відношенню до ідеальної місячної дози, встановленої відповідно до стандартної дози. (б) розраховану дозу потрібно переглядати через кожні три місяці як для дітей, так і для дорослих. (в) інфузію рекомендується спочатку проводити в умовах стаціонару та бажано при яскравому оточенні, приємному для пацієнта. Враховуючи все зростаючу кількість пацієнтів в усій країні, яким проводять замісну ферментну терапію, рекомендується, щоб ця процедура була стандартизована в межах Бразильської інтегрованої системи охорони здоров'я (SUS) з тим, щоб вона стала однією з процедур, які офіційно вважаються процедурами, що проводяться в умовах «денного стаціонару». (г) важливо чергувати периферичну вену для введення. У разі використання повністю імплантованого центрального катетера рекомендується застосовувати евтектичну суміш місцевих анестетиків (EMLA[®]) (за 1 год. або 1 год. 30 хв. до пункції). (д) за пацієнтом потрібно провести спостереження впродовж мінімум 1 години після завершення вливання, принаймні впродовж перших 3 місяців лікування, якщо не можливо проводити таке спостереження під час усього періоду лікування, тобто 6 місяців. Якщо після цього періоду спостереження буде відсутній ускладнюючий фактор, то пацієнта можна відпустити додому одразу після інфузії.

Протипоказання: у разі відсутності абсолютно необхідних показань замісну ферментну терапію не рекомендується проводити жінкам, які вагітні або годують дитину груддю. Замісну ферментну терапію не рекомендується проводити пацієнтам з термінальною стадією захворювання або пацієнтам з важким супутнім захворюванням, при якому прогноз не зміниться в результаті проведення замісної ферментної терапії.

Премедикація: Можливі реакції на вливання є дуже специфічними для кожного пацієнта, тому лікар повинен оцінювати необхідність премедикації та її інтенсивність в кожному окремому випадку. Для пацієнтів з мукополісахаридозом I типу при замісній ферментній терапії зазвичай проводять премедикацію за допомогою жарознижуючих та/або антигістамінних препаратів. Пацієнти з мукополісахаридозом VI типу, яким проводиться ферментна замісна терапія, застосовували антигістамінні

препарати або жарознижуючі засоби приблизно за 1 годину до початку вливання. У разі появи реакції на вливання, яка зберігається навіть при використанні жарознижуючих та антигістамінних препаратів, потрібно розглянути можливість введення кортикостероїдного засобу до вливання препарату для замісної ферментної терапії, наприклад, такого кортикостероїдного засобу, преднізолон (1 мг/кг), введений за 12 год. та 1 год. перед інфузією. Пацієнтам з мукополісахаридозом II типу, яким проводиться замісна ферментна терапія, загалом не потрібна премедикація за винятком випадків, коли потрібно попередити повторну появу реакцій на вливання.

Підготування препарату для введення: При використанні належних методів асептики потрібно підготувати препарат наступним чином: (а) визначити кількість флаконів з розчином, потрібних для розведення на підставі ваги тіла пацієнта та стандартної рекомендованої дози ферменту для замісної терапії, та відкоректувати дозу таким чином, щоб використати певну кількість повних флаконів; (б) дістати флакони з холодильника та залишити їх до нагрівання розчину до кімнатної температури. Ці флакони не потрібно нагрівати примусово; (в) розчин повинен бути безкольоровим або жовтуватим, він може бути прозорим або дещо опаловим через наявність окремих прозорих частинок. Якщо розчин має інші фізичні характеристики, то такі флакони не слід використовувати; (г) визначити загальний кінцевий об'єм розчину для вливання, який залежить від ваги тіла пацієнта та від препарату, який потрібно підготувати для введення: мукополісахаридоз I типу: 100 мл (вага тіла \leq 20 кг) або 250 мл (вага $>$ 20 кг); мукополісахаридоз II типу: 100 мл (при будь-якій вазі тіла) плюс загальний розрахований об'єм ідурсульфазі; мукополісахаридоз VI типу: 250 мл (загалом при вазі тіла, яка не перевищує 20 кг; для пацієнтів, чутливих до перевантаження об'ємом, лікар може застосовувати загальний об'єм 100 мл); (д) шляхом аспірації повільно набрати розрахований об'єм ферменту із флаконів, намагаючись не трясти розчин, оскільки при струшуванні може відбутись денатурація препарату, що призведе до втрати біологічної активності; (е) із відповідного пластикового мішка з фізіологічним розчином (100 мл або 250 мл) видалити надлишок об'єму, залишивши той, що відповідає розрахованому об'єму, та набрати шляхом аспірації фермент із флаконів таким чином, щоб після додавання ферменту загальний кінцевий об'єм відновленого розчину становив 100 мл або 250 мл (для ідурсульфазі цей етап не потрібний, оскільки в інформації для призначення зазначено, що загальний розрахований об'єм ідурсульфазі потрібно розвести в 100 мл 0,9 % розчину хлориду натрію для ін'єкцій); (є) додавати розчин ферменту до пластикового мішка з фізіологічним розчином потрібно повільно, а мішок з готовим розчином потрібно обережно поповертати, щоб забезпечити рівномірний розподіл препарату; (ж) цей розчин потрібно одразу використати. Якщо негайне вливання є неможливим, то розчин потрібно зберігати в холодильнику (від 2 °C до 8 °C) впродовж максимального терміну 36 год. з

моменту приготування до кінця вливання розчину (24 год. для ідурсульфазу відповідно до схваленої в Бразилії інформації для препарату). Не залишайте приготовлений розчин при кімнатній температурі; (з) у разі мукополісахаридозу I типу в Сполучених Штатах Америки рекомендується використовувати альбумін, але в європейських країнах його не використовують. У Бразилії Агентством з контролю за станом здоров'я пацієнтів була затверджена інформація для призначення, згідно з якою також рекомендується його використання. Проте досвід бразильських фахівців вказує на те, що можна обійтись без використання альбуміну.

Швидкість інфузії: Після підготування препарату потрібно провести вливання при поступовому збільшенні швидкості, як рекомендується нижче. Проте у разі появи реакцій, пов'язаних з інфузією, можна змінити швидкість поступового збільшення швидкості вливання та кінцеву досягнуту максимальну швидкість вливання відповідно до переносимості у кожного пацієнта.

Мукополісахаридоз I типу: (а) вага тіла не менше 20 кг (загальний об'єм 100 мл): 2 мл/год. впродовж 15 хв.; 4 мл/год. впродовж 15 хв.; 8 мл/год. впродовж 15 хв.; 16 мл/год. впродовж 15 хв., 32 мл/год. впродовж приблизно 3 год.; (б) вага тіла більше ніж 20 кг (загальний об'єм 250 мл): 5 мл/год. впродовж 15 хв.; 10 мл/год. впродовж 15 хв.; 20 мл/год. впродовж 15 хв.; 40 мл/год. впродовж 15 хв., 100 мл/год. впродовж приблизно 3 год.

Мукополісахаридоз II типу: 8 мл/год. впродовж 15 хв.; 16 мл/год. впродовж 15 хв.; 24 мл/год. впродовж 15 хв.; 32 мл/год. впродовж 15 хв., 40 мл/год. впродовж приблизно 2 год. Цю швидкість можна буде збільшувати на 8 мл/год. через кожні 15 хв, але не перевищувати максимальну швидкість 100 мл/год.

Мукополісахаридоз VI типу: 6 мл/год. впродовж 1 год.; 80 мл/год. впродовж приблизно 3 години.

Використання фільтрів: Розчини ларонідази, ідурсульфазу та галсульфазу рекомендується вводити при використанні інфузійного набору з фільтром 0,2 мм.

Побічні реакції – проведення лікування: При ферментній замісній терапії найчастішими реакціями на вливання були гіпертермія, головний біль, біль у животі, задишка, озноб, біль у суглобах, свербіж, гіпертензія/гіпотензія, кропив'янка та екзантема (висип). У разі появи реакції на вливання, незалежно від застосування премедикації, потрібно вживати наступних заходів у такому самому порядку до зменшення виразності симптомів: зниження швидкості вливання, тимчасове припинення вливання, додаткове введення жарознижуючого та антигістамінного засобу.

Якщо з'явиться сильна реакція гіперчутливості або анафілактична реакція, то вливання потрібно негайно припинити та одразу розпочати відповідне

підтримуюче лікування згідно з наявною клінічною картиною. Може знадобитись введення кортикостероїдів, підтримка дихальних шляхів та забезпечення венозного доступу, а в екстрених випадках потрібно вживати реанімаційних заходів. З цієї причини рекомендується, щоб у центрі, в якому проводиться вливання, знаходилось обладнання, необхідне для комплексної допомоги при зупинці серця та дихання (каталка для перевезення тяжкохворих), була можливість легкого доступу до реанімаційного відділення.

Коментар робочої групи

В Україні надання медичної допомоги при медикаментозній алергії здійснюється згідно з чинними медико-технологічними документами зі стандартизації медичної допомоги при медикаментозній алергії.

При розгляданні можливості застосування адреналіну слід враховувати, що його потрібно вводити з особливою обережністю через збільшення поширеності ішемічної хвороби серця у багатьох пацієнтів з мукополісахаридозом.

Потрібно оцінити співвідношення ризику та переваг при введенні ферменту після сильної реакції гіперчутливості або анафілактичної реакції, а при відновленні інфузій для ферментної замісної терапії потрібно забезпечити наявність відповідних реанімаційних заходів для вживання в екстрених випадках.

В ідеальному випадку перед початком ферментної замісної терапії у пацієнта потрібно взяти пробу крові для визначення рівня антитіл. Цю пробу необхідно зберігати до того моменту, коли знадобиться таке визначення, тобто якщо у пацієнта з'явиться реакція на вливання. Якщо у пацієнта все ж таки з'явиться реакція на вливання, то у пацієнта потрібно взяти ще одну пробу крові через 1 - 2 год. після початку реакції або відповідно до інструкцій виробника ферменту.

Побічні реакції – фармакологічний нагляд: Про всі побічні ефекти потрібно одразу повідомляти у відділ фармакологічного нагляду в Агентство з контролю за станом здоров'я пацієнтів, а також у відділ фармакологічного нагляду в лікарні, якщо це застосовано. Крім того, компанії, що несуть відповідальність за препарати ларонідазу (компанія «Genzyme»), ідурсульфазу (компанія «Shire/HGT») і галсульфазу (компанія «BioMarin»), вимагають, щоб в цілях фармаконагляду їм повідомляли про побічні явища через медичні відділи компанії.

Коментар робочої групи

В Україні фармакологічний нагляд здійснюється згідно з наказом МОЗ України від 27.12.2006 № 898, яким Міністерство охорони здоров'я України поклало обов'язок здійснення нагляду за безпекою ліків на ДП «Державний експертний центр МОЗ України». Державна система фармаконагляду

представлена центральною ланкою - Департаментом післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ» та регіональними відділеннями Департаменту, які діють в усіх областях України.

Клінічна практика: Перед початком кожного вливання потрібно зібрати короткий анамнез та провести цільове фізикальне обстеження, включаючи визначення життєво важливих показників. Може знадобитись взяття проб для контрольних аналізів. У зв'язку з вливанням пацієнтам не потрібно перебувати у стані натще або змінювати дієту.

Критерії припинення лікування: На сьогоднішній день не були встановлені критерії для визначення показання до припинення лікування, проте замісну ферментну терапію рекомендується припинити в наступних випадках: (а) під час вагітності та годування груддю; (б) якщо у пацієнта, незважаючи на проведення замісної ферментної терапії, відбулося прогресування хвороби до термінальної стадії або значно погіршилися клінічні параметри, які вимірюються принаймні через кожні 6 місяців і бажано впродовж не менше ніж 12-місячного періоду проведення ферментної замісної терапії; (в) якщо враховуючи природну швидкість прогресування захворювання, у пацієнта не відмічаються клінічні переваги, для яких можна провести кількісну оцінку за допомогою параметрів, які вимірюються принаймні через кожні 6 місяців і бажано впродовж не менше ніж 12-місячного періоду проведення замісної ферментної терапії.

При розгляді можливості проведення замісної ферментної терапії та перед її початком потрібно попередити батьків/пацієнта або законних опікунів про можливість припинення такого лікування. Під час клінічного спостереження за пацієнтом, якому проводять ферментну замісну терапію, потрібно періодично оцінювати показники реакції у відповідь на таке лікування та обговорювати результати оцінки з батьками / пацієнтом або законними опікунами. Якщо планується припинити проведення замісної ферментної терапії, то це потрібно обговорити з батьками / пацієнтом або законними опікунами.

При розгляді питання про тимчасове призупинення замісної ферментної терапії потрібно враховувати, що в кількох повідомленнях про припинення замісної ферментної терапії, знайдених у літературі, було показано, що призупинення такого лікування може призвести до швидкого погіршення клінічної картини у пацієнта (Anbu та інші, 2006; Wegrzyn та інші, 2007).

Лікування перед появою симптомів: Незважаючи на отримання досить обнадійливих результатів, переваги передсимптоматичного лікування, які відмічались у різних клінічних повідомленнях, поки що не оцінювались у клінічних випробуваннях (які скоро будуть проводитись для мукополісахаридозу VI типу). Тому в тих випадках, коли лікар вважає це показаним, про лікування мукополісахаридозу I типу, II типу та VI типу до появи симптомів потрібно розповісти членам родини пацієнта як про

експериментальну процедуру та рекомендується використати форму інформованої згоди, схвалену компетентними органами з питань етики.

Лікування дітей віком до п'яти років: У спеціальному клінічному дослідженні за участю маленьких дітей з мукополісахаридозом I типу було показано, що використання ларонідази є безпечним для дітей віком до п'яти років (Wraith та інші, 2007). Це сприятливий результат з точки зору безпеки також послідовно спостерігався у деяких випадках проведення замісної ферментної терапії для дітей з мукополісахаридозом II типу та мукополісахаридозом VI типу (Kim та інші, 2008), хоча в клінічних випробуваннях цей результат офіційно не оцінювали для маленьких дітей.

Альтернативні шляхи введення: Бразилія була першою країною, в якій провели інтратекальне введення рекомбінантного ферменту пацієнту з мукополісахаридозом I типу для усунення компресії спинного мозку. Цей досвід мав обнадійливі результати та повідомлявся в літературі (Munoz-Rojas та інші, 2008). Подібне лікування провели для додаткових бразильських пацієнтів з мукополісахаридозом і компресією спинного мозку (один пацієнт з мукополісахаридозом I типу, а ще один пацієнт з мукополісахаридозом VI типу), і зараз готуються до публікації звіту про таке лікування. Проте на даний час інтратекальне введення ферменту потрібно розглядати як експериментальну процедуру.

Домашня інфузія: Інфузія в домашніх умовах можна вважати прийнятною для пацієнтів, у яких після 3 - 6 місяців вливання в лікарні не виникали значні реакції на вливання. Рекомендується, щоб місце проведення інфузій, а також місце зберігання та підготування препарату для вливання були затверджені особою, відповідальною за медичний персонал відповідного центру, і щоб професійна медсестра, яка має досвід у проведенні цієї процедури, весь час спостерігала за інфузією та регулярно інформувала відповідний центр про проведення цієї процедури. Пацієнт, якому проводять інфузії в домашніх умовах, повинен проходити регулярні медичні обстеження у відповідному центрі принаймні через кожні 3 місяці (Soh-Brikman та інші, 2007).

Коментар робочої групи

На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні ФЗТ проводиться тільки в умовах стаціонару або денного стаціонару.

Перспективи та висновки

Автори цього дослідження переконані, що краще майбутнє для пацієнтів, які страждають від мукополісахаридозу, залежить від правильної ідентифікації, розуміння та усунення мультисистемних проявів цього захворювання, включаючи проведення підтримуючого лікування (яке повинно бути частиною надання регулярної багатопрофільної допомоги таким пацієнтам)

та специфічної терапії. Існують ознаки того, що раннє виявлення та лікування пацієнтів, можливо, шляхом скринінгу новонароджених, може сприяти покращенню прогнозу. Остаточневилікування, можливо, буде досягнуто шляхом генної терапії, але на цей момент для такого результату може знадобитись деякий час.

У лікуванні мукополісахаридозу може також відігравати роль гальмування синтезу глікозаміноглікану та відновлення активності ферменту за допомогою невеликих молекул, проте основні переваги лікування на даний час досягаються за допомогою замісної ферментної терапії. Замісна ферментна терапія разом із трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (у певних ситуаціях) дозволила досягти в останньому десятилітті радикальних змін у результатах лікування мукополісахаридозу I, II та VI типу та сприяє кращому розумінню патофізіології цього захворювання (Pereira та інші, 2008) та ідентифікації потенційних біомаркерів (Randall та інші, 2008). Крім того, можливо, що найближчим часом можуть бути збільшені переваги такого лікування при мукополісахаридозі IV A типу з перспективами для лікування мукополісахаридозу III A типу та усунення когнітивного дефіциту при мукополісахаридозі II типу шляхом введення ферменту безпосередньо в центральну нервову систему.

На даний час велика кількість бразильських центрів, включаючи відділення в усіх регіонах країни, вже мають певний досвід застосування замісної ферментної терапії при мукополісахаридозі I, II та VI типу, набутий не тільки при лікуванні пацієнтів, а й завдяки участі деяких груп у клінічних випробуваннях, в яких проводили замісну ферментну терапію при цьому захворюванні. Якщо об'єднати разом ці три типи мукополісахаридозу, то на даний в нашій країні замісна ферментна терапія вже була проведена більше ніж для 200 пацієнтів. Досвід професіоналів разом із даними, наявними в міжнародній літературі, зробили можливою розробку цього документа, складеного з метою об'єднання та гармонізації наявної інформації про лікування цих важких і прогресуючих захворювань, які, на щастя, сьогодні піддаються лікуванню, що відкриває нові перспективи для бразильських пацієнтів, які страждають від цих захворювань.

Коментар робочої групи

В Україні ферментна замісна терапія призначається пацієнтам з мукополісахаридозом з 2006 року. На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови за даними НДСЛ «ОХМАТДИТ» в Україні ФЗТ отримують 14 пацієнтів. Водночас слід зауважити, що медико-технологічні документи з надання медичної допомоги при мукополісахаридозі, створені на засадах доказової медицини, не розроблялись.

Mucopolysaccharidose de type I. Guide ALD [Mucopolysaccharidosis I], 2007:

КОНТРОЛЬ МПС I

Цілі

- Скласти порівняльний підсумок уражень відносно до початкового висновку:
- Розвиток (прогресування чи регрес ураження, про яке було відомо раніше, виявлення уражень, про які ще не було відомо).
- Оцінити ефективність та дозування лікування.
- Оцінити толерантність до лікування.
- Оцінити дотримання лікування.
- • Провести навчання щодо лікування для пацієнта чи його родини:
- Оцінити знання пацієнта про його хворобу, лікування та генетичну консультацію.
- Обговорення перебування за кордоном, планування вагітності.
- • Виявити та призначити лікування можливих супутніх захворювань.
- • Оцінити вплив МПС I та його лікування на психологію, родину, шкільне та соціо професійне життя.

Задіяні фахівці

- Лікуючий лікар.
- Лікар довідкового центру та/або спеціаліст, що бере на облік пацієнта та контролює його разом із лікуючим лікарем.
- Інші спеціалісти зазвичай можуть бути задіяні на прохання вищезгаданих лікарів.

Консультації, що є необхідними впродовж лікування, залежать від початкового висновку, вибраного лікування та розвитку:

- Довідковий центр з метаболічних чи лізосомних захворювань.
- Мультидисциплінарні консультації.
- Спеціалізовані консультації
- Шкільні лікарі (проект персоніфікованого прийому) та лікарі на місці роботи.
- Будь-який інший спеціаліст, який бере участь у вирішенні соціальних проблем пацієнта.

*Частота і зміст консультацій*Клінічне обстеження

Контрольне клінічне обстеження є аналогічним до обстеження, що проводиться під час початкової оцінки. Частота проведення консультацій залежить від клінічного розвитку.

Всім пацієнтам рекомендовано отримувати мультидисциплінарні консультації щонайменше раз на рік.

У випадку проведення ЗФТ чи ТГСК частота проведення клінічного обстеження, зазвичай, без урахування специфічних потреб, пов'язаних із трансплантацією кісткового мозку, становить:

- кожні 3 місяці на початку лікування;
- від 6 місяців до 1 року через рік після лікування, залежно від розвитку.

Додаткові обстеження:

- Біологічний контроль

Спеціальний контроль у випадку проведення ЗФТ чи ТГСК включає вимірювання рівню альфа-L-ідуронідази в лейкоцитах, ± сироватка хворого, а також контроль виведення ГАГ із сечею.

Рівень ГАГ вимірюється безпосередньо перед лікуванням (бажано провести 2-3 вимірювання, оскільки виведення із сечею є різним щодня і зменшується з віком). Потім вивчається ферментна активність та ГАГ, мінімум – кількісний аналіз, а за можливості і якісний, у 1 місяць, 3 місяць, 6 місяць та 1 рік, потім – 1 раз на рік.

У випадку недостатності химеризму може знадобитися збільшення дози.

У випадку зміни дозування ФЗТ чи відсутності реакції на лікування може знадобитися збільшення дози.

За відсутності стандартизації методик рекомендовано, щоб контроль здійснювався однією лабораторією.

Слід контролювати рівень антитіл до ларонідази.

Коментар робочої групи:

На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні не проводяться обстеження на визначення рівня антитіл до ларонідази та інших лікарських засобів, які використовуються для лікування лізосомних хвороб накопичення.

Функціональна оцінка

- За можливості проведення тесту на ходьбу впродовж 6 хвилин.
- Оцінка стану суглобів.
- Шкала якості життя.

Обстеження для контролю роботи серця

- ЕЕГ щороку: виявлення ознак гіпертрофії шлуночків, порушень ритму чи проведення, ознак ішемії.
- Ехографія серця щороку.
- Частота обстежень може складати 2 роки за відсутності уражень серця, що розвиваються, чи навпаки, обстеження можуть проводитися більш часто, залежно від важкості симптомів та розвитку хвороби.
- Залежно від клінічної направленості можуть бути запропоновані інші обстеження: МРТ серця, коронарографія, Холтеровське моніторування ЕКГ, сцинтиграфія під навантаженням, маркери серцевої недостатності чи ішемії міокарду.

Обстеження для контролю ЛОР-органів

- Спеціалізована консультація не менш ніж 1 раз на рік (у тому числі будь-які обстеження, необхідні для проведення оцінки стану пацієнта).
- Аудіограма 1 раз на рік, частіше у випадку наявності розвитку розладу чи втручання.
- Сенсорні викликані потенціали, якщо неможливо провести вимірювання гостроти слуху.

Обстеження для контролю легенів

- Радіографія: виявлення пневмопатії залежно від симптоматики.

- Функціональні обмеження органів дихання, якщо взаємодія із пацієнтом дозволяє їх провести.
- Полісомнографія чи тільки оксиметрія, якщо полісомнографію провести неможливо: кожні 1-2 роки залежно від симптоматики.
- Газометрія після пробудження.
- Оцінка якості механічної вентиляції, коли є показання до її застосування.

Офтальмологічний контроль

- Перевірка гостроти зору.
- Очне дно.
- Обстеження з використанням щілинної лампи.
- Вимірювання очного тиску.
- Залежно від результатів огляду: електроретинограма, зорові викликані потенціали, визначення поля зору, МРТ зорового нерву, томографія ока за допомогою сканографії з оптичною когерентністю, ортоптичний висновок і т.д.

Неврологічний контроль

- ШПНІ + ЕМГ (серединний чи ліктьовий нерв).
- Моніторинг залежно від розвитку.
- МРТ мозку, МРТ спинного мозку, РВП, СнВП.

Нейропсихологічний контроль

- Нейропсихологічна оцінка.
- Шкільний результат.
- Психомоторний результат.
- Ортофонічний результат.
- Ерготерапевтичний результат.

Ортопедичний контроль

- Ортопедичне обстеження.
- Радіографія хребта і тазу.

Контроль фізіотерапевта та реабілітолога

- Результат лікувальної гімнастики.
- Результат ерготерапії: результат ушкоджень, функціональних можливостей, ситуацій інвалідності у повсякденній діяльності.

Одонтостоматологічний контроль

Кожні 6 місяців після віку 3 років.

- Ортопантомограма.
- Профілактика інфекційного ендокардиту.
- Звичайні заходи з фторпрофілактики та чищення зубів.
- Стоматологічне лікування може проводитися в умовах амбулаторії чи в спеціалізованому місці. Пацієнти можуть отримувати місцеву анестезію.

Mucopolysaccharidosis type II: Guidelines for Assessment, Monitoring and Enzyme Replacement Therapy (ERT), 2010:

Мукополісахаридоз тип II

Спостереження

Для пацієнтів буде проводитись спостереження через кожні 3 місяці в амбулаторних умовах.

Під час кожного візиту:

- Клінічна оцінка та визначення життєво важливих показників.
- Визначення рівня глікозаміногліканів у сечі.
- За наявності клінічних показань, можливо, потрібно буде повторити інші початкові обстеження.

Через 12 місяців (а потім щорічно):

Потрібно повторювати всі початкові дослідження (за винятком стандартного рентгенологічного дослідження), якщо тільки не з'явиться клінічна потреба у частішому повторенні цих обстежень. Оцінка неврологічного статусу проводитиметься щорічно.

Критерії ефективності

Через відсутність будь-яких досліджень природного перебігу цієї хвороби залишається незрозумілим, в який момент ця хвороба стає необоротною. Тому наші рекомендації стосовно початку лікування та оцінки ефективності обмежуються даними, які існують у літературі, та нашим клінічним досвідом спостереження за хворими.

Визначенням ефективного лікування є «зменшення або попередження прогресування активності хвороби, про що свідчить стабілізація клінічного стану, пов'язана із зменшенням порушень, які спостерігались на початку лікування».

Критерії припинення лікування:

- Якщо у пацієнта з'явиться небезпечне для життя ускладнення, яке навряд чи зникне при подальшому проведенні замісної ферментної терапії. Це включає сильні реакції, пов'язані із вливанням, які не вдається усунути іншими засобами.
- Невиконання рекомендованої схеми дозування.
- Неможливість проведення спостереження мінімум один раз на рік повинна призвести до припинення замісної ферментної терапії до тих пір, доки не будуть відновлені регулярні візити пацієнта до лікарні.
- Значне прогресуюче зниження когнітивної функції.

Якщо членам сім'ї та клініцистам у первинному центрі не вдається дійти до загального рішення, то рішення про припинення замісної ферментної терапії потрібно підтвердити мінімум в одному іншому призначеному центрі. Слід також брати до уваги думку інших фахівців, які доглядають за дитиною, наприклад, вчителів у школі, соціальних працівників, людей, які надають паліативну допомогу тощо.

У Великобританії був отриманий наступний досвід: до теперішнього часу лікування було припинено для 6 пацієнтів – 4 випадки через прогресування порушень ЦНС, 1 випадок через недотримання схеми лікування та ще 1 випадок через некеровані реакції, пов'язані з вливанням. У пацієнтів, для яких припинили лікування через прогресування порушень ЦНС, не відмічалось помітного прискорення розвитку порушень.

Критерії безпеки

Безпека буде контролюватись за результатами фізикального обстеження та життєво важливими показниками.

Крім того, за визначення рівня антитіл і спостереження буде нести відповідальність лікар, який призначив лікування, разом з виробником препарату, який надає послуги для перевірки рівня антитіл. У разі необхідності буде розроблений протокол, за яким потрібно буде вирішувати можливі проблеми, пов'язані з імунною реакцією.

Перевірка

Згідно з вимогою кожен центр лікування буде самостійно проводити облік своїх послуг, включаючи спостереження за ступенем задоволеності пацієнтів лікуванням. Інша аудиторська діяльність буде державною та буде базуватись на внесенні центру в державний реєстр, коли він буде розроблений.

Після отримання інформованої згоди дані пацієнта потрібно буде внести в спеціальний реєстр для цієї хвороби, оскільки це є одним з компонентів затвердження ліцензування препарату.

Коментар робочої групи

В Україні ведення обліку пацієнтів з мукополісахаридозами покладено на НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Guidelines for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II) disease through the Life Saving Drugs Program, 2012:

Для пацієнтів потрібно регулярно підтверджувати відповідність згідно з вимогами включення до програми лікування. Моніторинг і обстеження не фінансуються або не субсидуються програмою із забезпечення життєво важливими препаратами, проте витрати на деякі обстеження можуть компенсуватись через державну програму безкоштовної медичної допомоги «Медікер» або можуть проводитись у державній лікарні. Контроль за пацієнтами буде відбуватись через кожні 6 місяців членами консультативного комітету із захворювання мукополісахаридозом та представниками Міністерства.

	Початкові дані	Через 6 місяців	Через 12 місяців	Через кожні 6 місяців	Щорічно	Два рази на рік
Зріст (перцентиль)	x	x	x	x	x	x
Вага тіла (перцентиль)	x	x	x	x	x	x
Індекс маси тіла (перцентиль)	x	x	x	x	x	x
Окружність голови (перцентиль)	x	x	x	x	x	x
Гепатомегалія ¹	x	x	x		x	x
Спленомегалія ¹		x	x		x	x
Дослідження сну	x		x		x	x
Індекс апное / гіпноное	x		x		x	x
Об'єм форсованого видиху / форсована вентиляційна здатність ²	x ²	x ²	x ²		x ²	x ²
Ехокардіографія ³	x	x	x		x	x
Офтальмологічне обстеження	x	x	x		x	x
Ступінь помутніння рогівки	x	x	x		x	x
Внутрішньоочний тиск	x		x		x	
Електроретинографія, індукований зоровий потенціал ²	x ²					x ²
Огляд скелетної системи – тільки при початковому обстеженні	x					
Рентгенологічне дослідження тазу, латеральний знімок хребта і знімки ший при згинанні / розгинанні ⁴	x		x		x ⁴	x ⁴
МРТ краніоцервікального переходу, якщо були виявлені зміни на рентгенівському знімку або якщо відмічається гіперрефлексія ⁴	x		x		x ⁴	x ⁴
Тест з 6-хвилинною ходьбою ²	x	x	x		x	x
Коефіцієнт інтелекту / нейропсихологічні тести ⁵	x		x ⁶		x ⁶	
Повне неврологічне обстеження	x	x	x	x	x	x
Аудіологічне дослідження	x		x		x	x
Кількісний аналіз глікозаміногліканів у сечі	x	x	x		x	x
Діапазон рухомості суглобів ⁷	x	x	x		x	x

¹ Ультразвукове дослідження, якщо МРТ не можна провести без анестезуючого засобу. Тільки якщо клінічні дані є нормальними.

² Якщо є можливим контакт з пацієнтом.

³ Включаючи визначення фракції викиду та фракційне укорочення.

⁴ Щорічно, якщо є будь-яка зміна. Два рази на рік, якщо результати є нормальними.

⁵ Нейропсихологічний тест (або аналогічний тест) кожного разу повинен проводити компетентний нейропсихолог (бажано один і той самий). Потрібно повідомляти як абсолютну кількість балів, так і кількість балів, коректовану за віком. У разі можливості потрібно забезпечити, щоб аудіологічне дослідження та будь-які інші необхідні втручання (наприклад, введення слухового апарату та/або трубки для вентиляції середнього вуха) потрібно завершити до проведення нейропсихологічного дослідження.

⁶ За наявності клінічних показань або за вимогою консультативного комітету із захворювання мукополісахаридозом.

⁷ Згинання та відведення плеча; згинання/розгинання ліктя; згинання/розгинання зап'ястя; згинання/розгинання стегна, внутрішня та зовнішня ротація; згинання/ розгинання коліна; згинання/розгинання шиї; згинання/розгинання гомілковостопного суглобу та симптом пазуристої руки відсутній / слабкий / помірний / сильний

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Джерело: Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, 2010

1. Albano LM, Sugayama SS, Bertola DR, Andrade CE, Utagawa CY, Puppi F, Nader HB, Toma L, Coelho J, Leistner S, *et al.* (2000) Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 55:213-218.
2. Aldenhoven M, Boelens JJ and De Koning TJ (2008) The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 14:485-498.
3. Anawis MA (2006) Hunter syndrome (MPS II-B): A report of bilateral vitreous floaters and maculopathy. *Ophthalmic Genet* 27:71-72.
4. Anbu A, Mercer J and Wraith JE (2006) Effect of discontinuing of laronidase in a patient with mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis* 29:230-231.
5. Ard JL, Bekker Jr A and Frempong-Boadu AK (2005) Anesthesia for an adult with mucopolysaccharidosis I. *J Clin Anesth* 17:624-6.
6. Argentine Pediatrics Society, Subcommissions, Committees and Working Groups (2008) Consensus on mucopolysaccharidosis type I diagnosis and treatment. *Arch Argent Pediatr* 106:361-368.
7. Auclair D, Hopwood JJ, Brooks DA, Lemontt JF and Crawley AC (2003) Replacement therapy in Mucopolysaccharidosis type VI: Advantages of early onset of therapy. *Mol Genet Metab* 78:163-174.
8. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, Leistner S, Giugliani C, Rosa M, Barrios P, *et al.* (2004) Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* 66:208-213.
9. Baenher F, Schmiedeskamp C, Krummernaer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybrac C, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschutter A, *et al.* (2005) Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 28:1011-1017.
10. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M and Brady RO (1990) Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1913-1916.
11. Bielicki J, Crawley AC, Davey RC, Varnai JC and Hopwood JJ (1999) Advantages of using same species enzyme for replacement therapy in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI. *J Biol Chem* 274:36335-36343.
12. Bjoraker KJ, Delaney K, Peters C, Krivit W and Shapiro EG (2006) Long term-outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler Syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Dev Behav Pediatr* 27:290-296.
13. Boelens JJ (2006) Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis* 29:413-420.
14. Boelens JJ, Wynn RF, O'meara A, Veys P, Bertrand Y, Souillet G, Wraith JE, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Sykora KW, *et al.* (2007) Outcomes of

- hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: A risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 40:225-233.
15. Clarke LA (2008) Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Expert Opin Pharmacother* 9:311-317.
 16. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Sidman M, Kakkis ED, *et al.* (2009) Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 123:229-240.
 17. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR and Giugliani R (1997) Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 156:650-654.
 18. Cox-Brikman J, Timmermans RGM, Wijbrug FA, Donker WE, van de Ploeg AT, Aerts JM and Hollak CE (2007) Home treatment with enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I is feasible and safe. *J Inher Metab Dis* 30:984.
 19. De Jong JG, Wevers RA, Laarakkers C and Poorthuis BJ (1989) Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: A rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin Chem* 35:1472-1477.
 20. Dilber E, Celiker A, Karagoz T and Kalkanoglu HS (2002) Permanent transfemoral pacemaker implantation in a child with Maroteaux Lamy syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 25:1784-1785.
 21. Frossairt R, Moreira da Silva I and Maire I (2007) Mucopolysaccharidosis type II: An update on mutation spectrum. *Acta Paediatr* 96:71-77.
 22. Fuller M, Hopwood JJ and Anson DS (1998) Receptor mediated binding of two glycosylation of N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. *Biochim Biophys Acta* 1406:2832-90.
 23. Fuller M, Brooks DA, Evangelista M, Hein LK, Hopwood JJ and Meikle PJ (2005) Prediction of neuropathology in mucopolysaccharidosis I patients. *Mol Genet Metab* 84:18-24.
 24. Garcia AR, Pan J, Lamsa JC and Muenzer J (2007) The characterization of a murine model of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *J Inher Metab Dis* 30:924-934.
 25. Giugliani R, Harmatz P and Wraith JE (2007) Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 120:405-418.
 26. Giugliani R, Munoz-Rojas MV, Martins AM, Valadares ER, Clarke JT, Goes JE, Kakkis ED, Worden MA, Sidman M and Cox GF (2009) A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme®) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metabol* 96:13-19.
 27. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, Kaplan P, Simon J, Butensky E and Hopwood JJ (2004) Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome). *J Pediatr* 144:574-580.
 28. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Yu ZF, Swiedler SJ, Hopwood JJ and MPS VI Study Group (2005a) Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during

- enzyme-re-placement therapy of Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome): Results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetyl-galactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 115:681-689.
29. Harmatz P, Kramer WG, Hopwood JJ, Simon J, Butensky E, Swiedler SJ and MPS VI Study Group (2005b) Pharmacokinetic profile of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): A phase I/II study. *Acta Paediatr Suppl* 94:61-68.
 30. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles E, Sa Miranda M and MPS VI Phase 3 Study Group (2006) Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr* 148:533-539.
 31. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles E, Sa Miranda M, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, *et al.* (2008) Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab* 94:469-475.
 32. Hein LK, Hopwood JJ, Clements PR and Brooks DA (2003) The alpha-L-iduronidase mutations R89Q and R89W result in an attenuated mucopolysaccharidosis type I clinical presentation. *Biochim Biophys Acta* 1639:95-103.
 33. Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K and Vellodi A (1999) Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): Long-term follow-up. *J Inher Metab Dis* 22:50-62.
 34. Hirth A, Berg A and Greve G (2007) Successful treatment of severe heart failure in an infant with Hurler syndrome. *J Inher Metab Dis* 30:820.
 35. Hite SH, Peters C and Krivit W (2000) Correction of odontoid dysplasia following bone-marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H). *Pediatr Radiol* 30:464-470.
 36. Iwata S, Sukegawa K, Kokuryu M, Tomatsu S, Kondo N, Iwasa S and Orii T (2000) Glycosaminoglycans in neonatal urine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 82:F78.
 37. Kakkis ED (2002) Enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharide storage disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 11:675-685.
 38. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, Izykowski B, Phillips J, Doroshov R, Walot I, *et al.* (2001a) Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 344:182-188.
 39. Kakkis ED, Schuchman E, He X, Wan Q, Kania S, Wiemelt S, Hasson CW, O'Malley T, Weil MA, Aguirre GA, *et al.* (2001b) Enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab* 72:199-208.
 40. Karageorgos L, Brooks DA, Pollar A, Melville EL, Hein LK, Clements PR, Ketteridge D, Swiedler SJ, Beck M, Giugliani R, *et al.* (2007) Mutational

- analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat* 28:897-903.
41. Kim KH, Decker C and Burton BK (2008) Successful management of difficult infusion-associated reactions in a young patient with mucopolysaccharidosis type VI receiving recombinant human arylsulfatase B (galsulfase [Naglazyme]). *Pediatrics* 12:714-717.
 42. Krivit W (2004) Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Sem Immunopathol* 26:119-132.
 43. Lange MC, Teive HA, Troiano AR, Bitencourt M, Funke VA, Setubal DC, Zanis Neto J, Medeiros CR, Werneck LC, Pasquini R, *et al.* (2006) Bone marrow transplantation in patients with storage diseases: A developing country experience. *Arq Neuro-Psiquiatr* 64:1-4.
 44. Leistner S and Giugliani R (1998) A useful routine for the biochemical detection and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Genet Mol Biol* 21:163-167.
 45. Li P, Bellows AB and Thompson JN (1999) Molecular basis of iduronate-2-sulphatase gene mutations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *J Med Genet* 36:21-27.
 46. Litjens T, Brooks DA, Peters C, Gibson GJ and Hopwood JJ (1996) Identification, expression, and biochemical characterization of N-acetylgalactosamine-4-sulfatase mutations and relationship with clinical phenotype in MPS-VI patients. *Am J Hum Genet* 58:1127-1134.
 47. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, MacDonald E and Thunem NY (1990) An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet* 85:389-390.
 48. Martin PL, Carter SL, Kernan NA, Sabdev I, Wall D, Pietryga D, Wagner JE and Kurtzberg J (2006) Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): Outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Biol Blood Bone Marrow Transplant* 12:184-194.
 49. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz Vand Muenzer J (2008) Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Pediatrics* 121:377-386.
 50. Matte U, Leistner S, Lima L, Schwartz I and Giugliani R (2000) Unique frequency of known mutations in Brazilian MPS I patients. *Am J Med Genet* 90:108-109.
 51. Matte U, Yogalingam G, Brooks D, Leistner S, Schwartz I and Lima L (2003) Identification and characterization of 13 new mutations in mucopolysaccharidosis type I patients. *Mol Genet Metab* 78:37-43.
 52. McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, de Lore D, Swiedler SJ and Hopwood JJ (2009) Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age – A sibling control study. *Clin Genet* 77:492-498.
 53. McKninkkis EJ, Sulzbacher S, Rutledge JC, Sanders J and Scott C (1996) Bone marrow transplantation in Hunter syndrome. *J Pediatr* 129:145-148.
 54. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague A and Carey WF (1999) Prevalence of

- lysosomal storage disorders. *JAMA* 281:249-254.
55. Muenzer J (2004) The mucopolysaccharidoses: A heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 144:27-34.
 56. Muenzer J, Lamsa JC, Garcia A, Da Costa J, Garcia J and Treco DA (2002) Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): A preliminary report. *Acta Paediatr Suppl* 91:98-99.
 57. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, Vellodi A, Martin R, Ramaswami U, Gucsavas-Calikoglu M, *et al* (2006) A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 8:465-473.
 58. Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, Shawn E, Schuetz TJ and Kimura A (2007) A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Mol Gen Metab* 90:329-337.
 59. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA and International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I (2009) Mucopolysaccharidosis I: Management and treatment guidelines. *Pediatrics* 123:19-29.
 60. Munoz-Rojas MV, Vieira T, Costa R, Fagondes S, John A, Jardim LB, Vedolin LM, Raymundo M, Dickson PI, Kakkis E, *et al.* (2008) Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic cord compression. *Am J Med Genet* 146A:2538-2544.
 61. Nelson J (1997) Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 101:355-358.
 62. Nelson J, Crowhurst J, Carey B and Greed L (2003) Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet* 123A:310-313.
 63. Neufeld EF and Muenzer J (2001) The mucopolysaccharidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS and Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill Co, New York, pp 3421-3452.
 64. Ochiai T, Ito K, Okada T, Chin M, Shichino H and Mugishima H (2003) Significance of extensive Mongolian spots in Hunter's syndrome. *Br J Dermatol* 148:1173-1178.
 65. Oudit GY, Butany J, Williams WG, Clarke JT and Iwanochko RM (2007a) Images in cardiovascular medicine. Left ventricular aneurysm associated with mucopolysaccharidosis type VI syndrome (Maroteaux-Lamy syndrome). *Circulation* 115:60-62.
 66. Oudit GY, Butany J, Williams WG, Siu SC, Clarke JT and Iwanochko RM (2007b) Left ventricular aneurysm in a patient with mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): Clinical and pathological correlation. *Cardiovasc Pathol* 16:237-240.
 67. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, Muenzer J, Norato DY, Shapiro E, Thomas J, *et al.* (2007) The MPS I registry: Design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metabol* 91:37-47.
 68. Pereira VG, Martins AM, Micheletti C and D'Almeida V (2008) Mutational and oxidative stress analysis in patients with mucopolysaccharidosis type I

- undergoing enzyme replacement therapy. *Clin Chim Acta* 387:75-79.
69. Petry MF, Dieter T, Burin M, Giugliani R and Leistner S (2003) Identification of a novel mutation in the ARSB gene that is frequent among Brazilian MPS VI patients. *Genet Test* 7:347-349.
70. Petry MF, Nonemacher K, Sebben JC, Schwartz IV, Azevedo AC, Burin MG, de Rezende AR, Kim CA, Giugliani R and Leistner-Segal S (2005) Mucopolysaccharidosis type VI: Identification of novel mutations on the arylsulphatase B gene in South American patients. *J Inherit Metab Dis* 28:1027-1034.
71. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE and van Diggelen OP (1999) The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 105:151-156.
72. Prasad VK, Mendizabal A, Parikh SH, Szabolcs P, Driscoll TA, Page K, Lakshminarayanan S, Allison J, Wood S, Semmel D, *et al.* (2008) Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: Influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood* 112:2979-2989.
73. Randall DR, Sinclair GB, Colobong KE, Hetty E and Clarke LA (2008) Heparin cofactor II-thrombin complex in MPSI: A biomarker of MPS disease. *Mol Genet Metab* 94:456-461.
74. Rogoyski A, Czartoryska B, Kleijer WJ, Niermeijer MF, Tronowska TD, Gorska D, Polatynska-Krzyspiak B and Zaremba J (1985) Postnatal and prenatal diagnosis of Maroteaux-Lamy syndrome. *Acta Anthropogenet* 9:109-116.
75. Sanjurjo-Crespo P (2007) Mucopolysaccharidosis type II: Clinical aspects. *Ver Neurol* 44:S3-S6.
76. Schumacher RG, Brzezinska R, Schulze-Frenking G and Pitz S (2008) Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. *Pediatr Radiol* 38:543-550.
77. Schwartz IVD, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MBP, Correia P, Horovitz D, Santos E, Monlleo IL, Fett-Conte AC, Sobrinho RP, *et al.* (2007) *Acta Paediatr Suppl* 96:63-70.
78. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, Okazaki S, Huff K, Cox GF, Swiedler SJ, *et al.* (2007) A follow up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 90:171-180.
79. Soliman OII, Timmermans RGM, Nemes A, Vletter WB, Wilson JH, Ten Cate FJ and Geleijnse ML (2007) Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis* 30:750-757.
80. Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, Allison-Thacker J, Wood S, Wenger DA, Rubinstein P, *et al.* (2004) Cord blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 350:1960-1969.
81. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, Giugliani R, Schwartz I, Harmatz P, Wraith JE, Roberts J, Ketteridge D, Hopwood JJ, *et al.* (2005) Threshold effect of

- urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet* 134:144-150.
82. Tan CT, Schaff HV, Miller JR FA, Edwards WD and Karpnes PS (1992) Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamy syndrome. *Circulation* 85:188-195.
 83. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, Whitley CB, Shapiro EG, Charnas L and Orchard PJ (2008) Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 41:531-535.
 84. Turner CT, Hopwood JJ, Bond CS and Brooks DA (1999) Immune response to enzyme replacement therapy: 4-sulfatase epitope reactivity of plasma antibodies from MPS VI cats. *Mol Genet Metab* 67:194-205.
 85. Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S and Bodamer OA (2005) Mucopolysaccharidosis type II in females: Case report and review of the literature. *Pediatr Neurol* 32:270-272.
 86. Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith JE, Winchester B, Meaney C, Ramaswami U and Will A (1997) Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: Experience of two British centres. *Arch Dis Child* 76:92-99.
 87. Vijay S and Wraith JE (2005) Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr* 94:872-877.
 88. Wegrzyn G, Tylki-Szymaska A, Liberek A, Piotrowska E, Jako-bkiewicz-Banecka J, Marucha J, Czartoryska B and Wegrzyn A (2007) Rapid deterioration of a patient with mucopolysaccharidosis type I during interruption of enzyme replacement therapy. *Am J Med Genet Part A* 143A:1925-1927.
 89. Weisstein JS, Delgado E, Steinbrach L, Hart K and Packman S (2004) Musculoskeletal manifestations of Hurler Syndrome: Long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 24:97-101.
 90. Wraith JE (2001) Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I: Progress and emerging difficulties. *J Inher Metab Dis* 24:245-250.
 91. Wraith JE (2005) The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother* 6:489-506.
 92. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Swiedler SJ, Kakkis ED, *et al.* (2004) Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 144:581-588.
 93. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, Kakkis ED and Guffon N (2007) Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: Results of a multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics* 120:37-46.

94. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer AO, De Meirleir L, Guffon N, Lund AM, Malm G, Vand der Ploeg A and Zeman J (2008) Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): A clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 167:267-277.
95. Zareba G (2007) Idursulfase in Hunter Syndrome treatment. *Drugs Today (Barc)* 43:539-546.

Інтернет-ресурси

Бразильське агентство з контролю за станом здоров'я пацієнтів (ANVISA).
<http://www.anvisa.gov.br/> (3 березня 2009 р.).

Корпорація «Biomarin Pharmaceutical»;

<http://www.bmrn.com/products/aldurazyme.php> (3 березня 2009 р.).

Корпорація «Biomarin Pharmaceutical»;

<http://www.bmrn.com/products/naglazyme.php> (3 березня 2009 р.).

Елапраза (ідурсульфаз). <http://www.elaprased.com>. (3 березня 2009 р.).

Європейське агентство з оцінки лікарських засобів (ЕМЕА)

<http://www.emea.europa.eu> (3 березня 2009 р.).

Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами в США (FDA)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/in-dex.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (3 березня 2009 р.).

Джерело: **Guidelines for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II) disease through the Life Saving Drugs Program, 2012**

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds; *The Metabolic and Molecular Base of Inherited Disease*, 8th edn. New York: McGraw-Hill; 2001.
2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-254
3. Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inher Metab Dis*. 1999 Jun;22(5):638-48.
4. Peters C, Krivit W. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis IIB (Hunter syndrome). *Bone Marrow Transplant*. 2000 May;25(10):1097-9.
5. Muenzer J, Lamsa JC, Garcia A, Dacosta J, Garcia J, Treco DA. Enzyme replacement therapy in
6. mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a preliminary report. *Acta Paediatr Suppl*. 2002;91(439):98-9.
7. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, Vellodi A, Martin R, Ramaswami U, Gucsavas-Calikoglu M, Vijayaraghavan S, Wendt S, Puga AC, Ulbrich B, Shinawi M, Cleary M, Piper D, Conway AM, Kimura A. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in

- mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006 Aug;8(8):465-73.
8. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, Lund AM, Malm G, Van der Ploeg AT, Zeman J. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2008;167:267-277
 9. Kakkis E, McEntee M, Vogler C, Le S, Levy B, Belichenko P, Mobley W, Dickson P, Hanson S, Passage M. Intrathecal enzyme replacement therapy reduces lysosomal storage in the brain and meninges of the canine model of MPS I. *Molec Genet Metab* 2004;83:163-174.
 10. Galán-Gómez E, Guerrero-Rico A, Cáceres-Marzal C, Zambrano-Castaño M, Moreno-Tejero ML, Grande-Tejada AM, Fernández-Hernández S, Vaquerizo-Madrid J, Cardesa-García JJ. Early response to idursulfase treatment in a 3 year-old boy affected of Hunter syndrome. *Eur J Med Genet.* 2008 Mar 4;
 11. American Thoracic Society. Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1381-7
 12. Hibbert ME, Lannigan A, Landau LI, Phelan PD. Lung function values from a longitudinal study of healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 1989;7(2):101-109.
 13. Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol.* 2003 Mar;35(3):200-7.
 14. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, Ambrosius WT, Tepper RS. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(3 Pt 1):619-23
 15. Schnittger I, Gordon EP, Fitzgerald PJ, Popp RL. Standardized intracardiac measurement of two-dimensional echocardiograph. *J Am Coll Cardiol* 1983(2):934-8

Джерело: Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type I, UK multidisciplinary group, 2010;

1. Neufeld EF, and Muenzer J. in *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* 8th ed. New York, New York: McGraw-Hill; 2001, 3421.
2. Scott HS, Bunge S, et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical and biological implications. *Hum Mut.* 1995, 6:288.
3. Donaldson MDC, Pennock CA., et al. Hurler syndrome with cardiomyopathy in infancy. *J Pediatr.* 1989, 114:430.
4. Stephan MJ, Stevens, EJ Jr, et al. Mucopolysaccharidosis I presenting with endocardial fibroelastosis of infancy. *Am J Dis Child.* 1989, 143:782.
5. Braunlin EA, Hunter DQ, et al. Evaluation of coronary artery disease in the Hurler syndrome by angiography. *Am J Cardiol .* 1992, 69:1487.
6. Grossman H, and Dorst JP. in *Progress in Pediatric Radiology, IV.* Basel: Karger: 1973, 495.

7. Masterson EL, Murphy PG, et al. Hip dysplasia in Hurler's syndrome, orthopedic management after bone marrow transplantation. *J Ped Orthoped.* 1996, 16:731.
8. Roubicek M, Gehler J, Spranger J. The clinical spectrum of alpha-L-iduronidase deficiency. *Am J Med Genet.* 1985, 20:471.
9. Colavita N, Orazi C, et al. A further contribution to the knowledge of mucopolysaccharidosis I H/S compound, presentation of two cases and a review of the literature. *Australas Radiol.* 1986, 30:142.
10. Hamilton E, and Pitt P. Articular manifestations of Scheie's Syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1992, 51:542.
11. Butman SM, Karl L, Copelands JG. Combined aortic and mitral valve replacement in an adult with Scheie's disease. *Chest.* 1989, 96:209.
12. Vellodi A, Young EP, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Childhood.* 1997, 76:92.
13. Peters C, Shapiro EG, et al. Hurler Syndrome II, outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty four children. *Blood.* 1998, 91:2601
14. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, Izykowski B, Phillips J, Doroshov R, Walot I, Hoft R, Neufeld EF. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Eng J Med* 2001, 344(3):182-8
15. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Swiedler SJ, Kakkis ED, Braakman T, Chadbourne E, Walton-Bowen K, Cox GF. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr.* 2004, 144:581-8.
16. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der PLoeg A, Shapiro E, Yong X, Kakkis E, Guffon N (2007). Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: Results of a multinational study of recombinant α -L-Iduronidase (Laronidase). *Pediatrics* 120: e37-e46.
17. Giugliani R, Rojas VM, Martins M, Valadares ER, Clarke JT, Goes JE, Kakkis ED, Worden MA, Sidman M, Cox GF (2009) A dose optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab* 96: 13-19.
18. Clark L. Aldurazyme (laronidase) Enzyme replacement therapy for MPS I : 72 weeks extension data. [abstract].. *Mol Genet Metab*, 2004, 81:169.
19. Bajbouj M Efficacy of Aldurazyme® enzyme replacement therapy on joint mobility in MPS I. [abstract]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73 Suppl 5:
20. Cox G Aldurazyme (laronidase) enzyme replacement therapy in MPS I: preliminary data in children less than 5 years of age [abstract]. *Mol Genet Metab*, 2004, 81:170

21. Garcia P MPS I enzyme replacement therapy with Aldurazyme in Portugal – First five patients: baseline characteristics and treatment outcome. [abstract]. *J. Inherit Metab. Dis* 27 (2004) Suppl 1. 176 (2)
22. Wright J Hurler syndrome (MPSI) enzyme replacement therapy pre-bone marrow transplantation [abstract]. *Mol Genet Metab*, 2004, 81:168-9
23. Abdenur J Combined enzyme replacement therapy and bone marrow transplantation for MPS I [abstract]. *Mol Genet Metab*, 2004, 81:166.
24. Guffon N Can enzyme replacement therapy for MPS I boost clinical outcome after hematopoietic stem cell transplantation ? [abstract] *J. Inherit Metab. Dis* 27 (2004) Suppl 1. 178 13
25. Marcus CL, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992;146(5 pt 1):1235-9.
26. Dumas HM, Fragala MA, Haley SM, Skrinar AM, Wraith JE, Cox G. Physical performance testing in mucopolysaccharidosis: a pilot study. *Pediatr Rehabil.*, 2004 7: 125-131.
27. Sifuentes M, Doroshov 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* (2006) 90: 171-180.

Джерело: Mucopolysaccharidosis type II: Guidelines for Assessment, Monitoring and Enzyme Replacement Therapy (ERT), 2010

1. Neufeld, E. and Muenzer, J. The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2001:3421-3452.
2. Meikle, P. J., Hopwood, J. J., Clague, A. E., Carey, W. F. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
3. Tuschl, K., Gal, A., Paschke, E., Kircher, S., Bodamer, O. A. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr.Neurol.* 2005;32:270-2.
4. Young, I. D., Harper, P. S. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev.Med.Child Neurol.* 1983;25:481-9.
5. Archer, I. M., Young, I. D., Rees, D. W., Oladimeji, A., Wusteman, F. S., Harper, P. S. Carrier detection in Hunter syndrome. *Am.J.Med.Genet.* 1983;16:61-9.
6. Muenzer, J., Guzsavas-Calikoglu, M., McCandless, S. E., Schuetz, T. J., Kimura, A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol.Genet.Metab* 2007;90:329-37.
7. Muenzer, J., Wraith, J. E., Beck, M., Giugliani, R., Harmatz, P., Eng, C. M. et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet.Med.* 2006;8:465-73.
8. Muenzer, J., Beck, M., Eng, C. M., Giugliani, R., Harmatz, P., Martin, R. et al. Long- term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet.Med.* 2011;13:95-101.

9. Muenzer, J., Beck, M., Giugliani, R., Suzuki, Y., Tylki-Szymanska, A., Valayannopoulos, V. et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. *Genet.Med.* 2011;13:102-9.
10. Holt, J., Poe, M. D., Escolar, M. L. Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II. *J.Pediatr.* 2011;159:320-6.
11. Wood, M., Cleary, M. A., Alderson, L., Vellodi, A. Changes in gait pattern as assessed by the GAITRite walkway system in MPS II patients undergoing enzyme replacement therapy. *J.Inherit.Metab Dis.* 2009.
12. Glamuzina, E., Fettes, E., Bainbridge, K., Crook, V., Finnegan, N., Abulhoul, L. et al. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) with idursulfase: the relevance of clinical trial end points. *J.Inherit.Metab Dis.* 2011;34:749-54.

Джерело: Mucopolysaccharidose de type I. Guide ALD [Mucopolysaccharidosis I], HAS, France, 2007

1. Allen JL. Treatment of respiratory system (not just lung!) abnormalities in Mucopolysaccharidosis I [editorial]. *J Pediatr* 2004;144(5):561-2.
2. Ard JL, Bekker A, Frempong-Boadu AK. Anesthesia for an adult with mucopolysaccharidosis I. *J Clin Anesth* 2005;17(8):624-6.
3. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 2006;51(1):1-17.
4. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye* 2006;20(5):553-63.
5. Bach G, Friedman R, Weissmann B, Neufeld EF. The defect in the Hurler and Scheie syndromes: deficiency of alpha-L-Iduronidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972;69(8):2048-51.
6. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2005;28(6):1011-7.
7. Bjoraker KJ, Delaney K, Peters C, Krivit W, Shapiro EG. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27(4):290-6.
8. Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, Bass JL, Berry JM, Hopwood JJ, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92(7):882-6.
9. Chen MR, Lin SP, Hwang HK, Yu CH. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. *Acta Cardiol* 2005;60(1):51-3.
10. Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, O'Meara A, Veys P, Wijburg FA, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(1):17-21.

11. Gardner DG. The oral manifestations of Hurler's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1971;32(1):46-57.
12. Guffon N. La mucopolysaccharidose type I (MPS I) : présentation clinique et traitement actuel. *Méd Thér Pédiatr* 2003;6(2):91-7.
13. Hingston EJ, Hunter ML, Hunter B, Drage N. Hurler's syndrome: dental findings in a case treated with bone marrow transplantation in infancy. *Int J Paediatr Dent* 2006;16(3):207-12.
14. Kachur E, Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. *Neurosurgery* 2000;47(1):223-8.
15. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344(3):182-8.
16. Kohler R, Garin C. Table ronde : les mucopolysaccharidoses. Dépistage et prise en charge des problèmes orthopédiques. In: Journée SOFOP - Congrès SOFCOT, Paris - Palais des congrès, 8 novembre 2006.
17. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology* 2004;46(8):666-72.
18. Mohan UR, Hay AA, Cleary MA, Wraith JE, Patel RG. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr* 2002;91(7):799-804.
19. Muenzer J, Wraith JE. Treatment and management guidelines for MPS I [abstract]. *J Inherit Metab Dis* 26(Suppl 2):144.
20. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 1997;101(3):355-8.
21. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A* 2003;123(3):310-3.
22. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, ed. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
23. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. *Blood* 1998;91(7):2601-8.
24. Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(4):229-39.
25. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004;12(2):87-92.
26. Piraud M, Boyer S, Mathieu M, Maire I. Diagnosis of mucopolysaccharidoses in a clinically selected population by urinary glycosaminoglycan analysis: a study of 2,000 urine samples. *Clin Chim Acta* 1993;221(1-2):171-81.

27. Poorthuis BJHM, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JEM, de Jong JGN, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105(1-2):151-6.
28. Scott HS, Guo XH, Hopwood JJ, Morris CP. Structure and sequence of the human alpha-L-Iduronidase gene. *Genomics* 1992;13(4):1311-3.
29. Shinhar SY, Zablocki H, Madgy DN. Airway management in mucopolysaccharide storage disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(2):233-7.
30. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69(5):589-95.
31. Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(12):1105-17.
32. Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 2004;350(19):1960-9.
33. Stone JE. Urine analysis in the diagnosis of mucopolysaccharide disorders. *Ann Clin Biochem* 1998;35(Pt 2):207-25.
34. Terlato NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype A comprehensive review of the literature. *Genet Med* 2003;5(4):286-94.
35. Van Meir N, De Smet L. Carpal tunnel syndrome in children. *J Pediatr Orthop B* 2005;14(1):42-5.
36. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr* 2005;94(7):872-7.
37. Walker RWM, Colovic V, Robinson DN, Dearlove OR. Postobstructive pulmonary oedema during anaesthesia in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth* 2003;13(5):441-7.
38. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome. Long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 2004;24(1):97-101.
39. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, 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):581-8.
40. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(3):489-506.
41. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Guffon N. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I patients less

than 5 years old: results of a multinational study of recombinant alpha-L-iduronidase (Laronidase). *Pediatrics* 2007;A paraître.

Методологія розробки документу *Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment, 2010*

Для цієї статті існують наступні матеріали в Інтернеті:

- Примітки про етапи перед розробкою цього документа

Цей матеріал доступний як частина статті на веб-сайті:
<http://www.scielo.br.gmb>.

Примітки про етапи перед розробкою цього документа

Для складання цього документа були здійснені наступні кроки:

1) Збирання початкових даних і складання попереднього документа:

Цей етап був проведений у Службі медичної генетики [SGM] клінічної лікарні з Порто-Алегре [НСРА – клінічна лікарня в Порто-Алегре)]. Були запрошені 6 членів групи з мукополісахаридозу із SGM/НСРА, запропонованих професором Роберто Гіугліані, які погодились взяти участь у роботі з наступних питань :

- Мукополісахаридоз I типу: Вероніка Муноз і Андресса Федерхен
- Мукополісахаридоз II типу: Луїза Пінто і Таяне Віейра
- Мукополісахаридоз VI типу: Ана Сесілія Азеведо і Освальдо Артігалас

Спочатку був проведений системний огляд літератури у базах даних «PubMed» і «Vireme». Для пошуку були використані наступні ключові слова:

- Мукополісахаридоз
- Мукополісахаридоз I типу
 - Синдром Гурлер
 - Синдром Шейє
 - Синдром Гурлер-Шейє
- Мукополісахаридоз II типу
 - Синдром Хантера
- Мукополісахаридоз VI типу
 - Синдром Марото-Ламі

Замісна ферментна терапія

Природний перебіг

Лікування

Клінічне випробування

Спостереження та реєстри

Крім того, були включені статті, прийняті для публікації, а також статті, в яких міститься інформація, корисна для складання цього документа, навіть якщо в цих статтях відсутні зазначені ключові слова. На підставі цих зібраних статей складався текст про мукополісахаридоз I типу,

мукополісахаридоз II типу та мукополісахаридоз VI типу за наступним планом :

а) Коротке резюме для кожної хвороби, яке включає наступне:

- Клінічна картина
- Природний перебіг, включаючи найчастіші ускладнення
- Спадкування і поширеність
- Біохімічні та молекулярні порушення
- Процес діагностики
- Стандартні методи лікування
- Профілактика (виявлення носіїв, генетичне консультування та пренатальна діагностика)

б) Замісна ферментна терапія

- Історія (доклінічні дослідження)
- Короткий опис клінічних випробувань (фази I, II і III)
- Короткий опис досвіду, накопиченого на сьогоднішній день
- Основні принципи проведення замісної ферментної терапії:
 - Показання
 - Схема застосування (частота вливання, доза, тривалість вливання)
 - Премедикація
 - Підготування препарату
 - Інструкції стосовно фільтрів
 - Побічні реакції – проведення лікування
 - Побічні реакції – фармакологічний нагляд
 - Клінічні процедури для пацієнта, якому проводять замісну ферментну терапію
 - Періодичні обстеження
 - Критерії припинення лікування
 - Вплив припинення лікування

2) Оцінка бразильськими фахівцями та створення консолідованого документу:

Після складання попереднього документу він був відправлений електронною поштою групі бразильських фахівців з усіх 5 регіонів країни з досвідом роботи в цій галузі, а також представникам медичних товариств, зацікавлених у цьому питанні, з метою ознайомлення з цим документом.

Для загального обговорення документа була створена робоча група, в яку були запрошені ці спеціалісти. Ця зустріч відбулась у м. Кашіас-ду-Сул 16, 17 і 18 травня 2008 р. за участю більше ніж 40 членів групи.

Була обговорена кожна тема документа та були записані пропозиції основною групою авторів та медичним редактором, який був добавлений до цієї групи. Потім був складений консолідований документ і відправлений членам групи, які внесли додаткові пропозиції, включені в цю версію.

3) Плани перегляду документа

Впродовж усього процесу складання цього документа вносились різні пропозиції щодо його покращення, які будуть предметом нового обговорення з метою складання другої версії. Серед них були наступні пропозиції:

- а) складання протоколів діагностики пацієнтів з мукополісахаридозом;
- б) складання протоколів лікування цих порушень;
- в) складання протоколів клінічних та лабораторних обстежень для оцінки пацієнтів та спостереження;
- г) складання переліку мінімальних критеріїв і рекомендованих критеріїв для організації інфузійного центру для проведення замісної ферментної терапії при мукополісахаридозі;
- д) складання об'єктивних критеріїв припинення лікування;
- е) включення переліку спеціалістів і установ, які мають досвід у діагностиці та лікуванні цих захворювань у різних регіонах Бразилії;
- є) обговорення та складання зразка форми інформованої згоди для використання в конкретних випадках, коли не досягається відповідність звичайним критеріям включення;
- ж) загальний аналіз, можливе застосування нового формату та оновлення документа у світлі нових даних, які з'явилися у літературі, та збільшеного досвіду спеціалістів, які є членами цієї групи.

Коментар робочої групи

В Україні впровадження затверджених медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги здійснюється шляхом розробки локальних протоколів закладів охорони здоров'я відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів (уніфікованих клінічних протоколів) медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.09.2012 р. № 751, зареєстрованої в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 р. за № 2001/22313.

Класифікація Мукополісахаридозів за біохімічним дефектом (Lysosomal storage Disorders. A Practical Guid, Ed.A. Mehta, B.Winchester,p.94-100)

Тип МПС	Назва нозології	Дефектний фермент
I	С-м Гурлер/Гурлер-Шей/Шейе	α -ідурунідаза
II	С-м Хантера	ідурунатсульфатаза
III	С-м Санфіліппо А	гепарансульфатаза
	С-м Санфіліппо В	α -ацетилглюкозамінідаза
	С-м Санфіліппо С	ацетилКоА:глюкозамінідацетилтрансфераза
	С-м Санфіліппо D	ацетилглюкозамінід-6-сульфатаза
IV	С-м Моркіо А	галактозо-6-сульфатаза
	С-м Моркіо В	β -галактозидаза
VI	С-м Марото-Ламі	арилсульфатаза В
VII	С-м Слая	β -глюкуронідаза
IX	Дефіцит гіалуронидази	гіалуронидаза

