

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ IV ТИПА**

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
Академик РАН
А.А. Баранов**

2015 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ	3
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	3
ПРОФИЛАКТИКА	3
СКРИНИНГ	4
КЛАССИФИКАЦИЯ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЕ МПС IV ТИПА	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	5
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ	5
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	5
ДИАГНОСТИКА	7
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	7
ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МПС IV ТИПА	7
ЛЕЧЕНИЕ	8
ПРОГНОЗ	10
ЛИТЕРАТУРА	10

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ IV ТИПА

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональной ассоциацией детских врачей Союзом педиатров России в 2013г., актуализированы, согласованы в июне 2014г. с главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России д.м.н. Куцевым С.И. Утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., чл.-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., д.м.н. Куцев С.И., проф., д.м.н. Кузенкова Л.М., к.м.н. Геворкян А.К., к.м.н. Вашакмадзе Н.Д., к.б.н. Савостьянов К.В., к.б.н. Пушков А.А., д.м.н. Захарова Е.Ю., к.м.н. Подклетнова Т.В., к.м.н. Вишнева Е.А.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ

Данный протокол по диагностике и терапии мукополисахаридозов у детей создан на основании систематического обзора литературы 1992-2013 гг. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов (Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford) 2011;50 Suppl 5:49-59.).

Мукополисахаридозы относятся к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований и для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) - группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), приводящее к поражению органов и тканей. Обусловлены данные заболевания мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул.

КОДЫ МКБ-10

- Е 76.0 - Мукополисахаридоз 1 типа
- Е 76.1 - Мукополисахаридоз 2 типа
- Е 76.2 - Другие мукополисахаридозы

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Встречается с популяционной частотой 1:40 000 - 1:100 000 новорожденных.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика мукополисахаридозов - пренатальная диагностика, основанная на непосредственном определении дефицита фермента в амниотических клетках.

СКРИНИНГ

В настоящее время скрининг среди новорожденных или других возрастных групп не проводится.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В соответствии с дефицитом / отсутствием метаболических лизосомальных ферментов и соответствующим генным дефектам и тяжести клинической симптоматики выделяют следующие типы мукополисахаридозов:

Таблица 1.
Классификация (номенклатура) МПС.

МПС	Тип	Синдром	Ген	Ферментный дефект	Хромосомная локализация	ОМIM
I	МПС I H	Гурлер	<i>IDUA</i>	Дефицит альфа-L-идуронидазы	4p16.3	607014
	МПС I H/S	Гурлер-Шейе				607015
	МПС I S	Шейе				607016
II	МПС II	Хантера	<i>IDS</i>	Дефицит или отсутствие идуронат-2-сульфатазы Дефицит или отсутствие сульфоидуронат сульфатазы	Xq28	309900
III	МПС IIIA	Санфилиппо	<i>SGSH</i>	Дефицит гепаран-N-сульфатазы	17q25.3	252900
	МПС IIIB		<i>NAGLU</i>	Дефицит N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы Дефицит N-ацетил-α-глюкозаминидазы	17q21.2	252920
	МПС IIIC		<i>HGSNAT</i>	Дефицит гепаран-α-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы	8p11.21	252930
	МПС IIID		<i>GNS</i>	Дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы	12q14	252940
IV	МПС IVA	Моркио	<i>GALNS</i>	Дефицит галактозамин-6-сульфатазы	16q24/3	253000
	МПС IVB		<i>GLBI</i>	Дефицит β-галактозидазы	3p21.33	253010
VI	МПС VI	Марото-Лами	<i>ARSB</i>	Дефицит N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы	5q14.1	253200
VII	МПС VII	Слая	<i>GUSB</i>	Дефицит β-глюкуронидазы	7q21.11	253220
IX	МПС IX	Недостаточность гиалуронидазы	<i>HYAL1</i>	Дефицит гиалуронидазы	3p21.31	601492

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ IV ТИПА

Синонимы: болезнь Моркио, спондило-эпифизарная дисплазия, хондроостеодистрофия, деформирующая остеохондродистрофия, Моркио - Брайлсфорда синдром, Моркио - Ульриха синдром, К - мукополисахаридоз, эксцентрохондроплазия, Дугве - Мелхиора - Клаузена синдром.

Код МКБ10

E 76.2 – Другие мукополисахаридозы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Наследственная болезнь накопления, обусловленная дефицитом *лизосомальных гидролаз*: галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (МПС IVA) или β -галактозидазы (МПС IVB), обусловлена отложением в соединительной ткани кератансульфата и характеризуется значительной деформацией скелета и отставанием в росте.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность МПС IVA 1:250 000 новорожденных, МПС IVB встречается еще реже.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Болезнь Моркио наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

МПС IVA тяжёлая форма, ген *GALNS* локализован в хромосомной области 16q24.3. МПС IVB - лёгкая форма, ген *GBS* локализован в хромосомной области 3q21.33. Важно отметить, что мутация гена, кодирующего β -галактозидазу, вызывает также ганглиозидоз типа I.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В отличие от других типов мукополисахаридозов IV тип характеризуется отсутствием снижения интеллекта, помутнения роговицы, гепатоспленомегалии.

Основные клинические проявления: значительные деформации скелета, особенно конечностей и грудной клетки (табл. 2).

Таблица 2.
Выраженность клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС IV.

Система	Симптом	Новорожд.	Младенцы	Дети	Подростки
Сердечно-сосудистая	Утолщение створок клапанов	-	-	+	+
ЦНС	Цервикальная миелопатия	-	-	+	++
Пищеварительная система	Дисфункция печени	-	-	+	+
Уши	Потеря слуха	-	-	+	+
Глаза	Помутнение роговицы	-	-	+	++
Скелетно-мышечная	Нестабильность атлanto-окципитального сочленения	-	+++	+++	+++
	Грубые черты лица	-	-	±	±
	Дисплазия ТБС	-	-	++	++
	Множественный дизостоз	-	-	+	+
	Вальгусная деформация	-	-	+++	+++

	коленного сустава				
	Слабость (расшатанность) суставов	-	-	+	+
	Кифоз	-	++	++	++
	Одонтогенная гипоплазия	-	-	++	++
	Низкорослость	-	+	+++	+++
	Выбухание грудной клетки	-	+	++	++
Дыхательная	Рестриктивное заболевание легких	-	-	+	+
Специальные лабораторные тесты	Хондроитин сульфат в моче	n -↑	↑	↑	n -↑
	Кератан сульфат в моче	n -↑	n -↑	n -↑	n
	N-ацетилгалактозамин-6-сульфатаза в лейкоцитах	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
	Общие ГАГ в моче	-	n -↑	n -↑	n

Внешний вид: дети рождаются без признаков болезни. Первые симптомы появляются в возрасте 1-3 года; к 7-8 годам клиническая картина уже полностью выражена. Отмечается отставание в росте и физическом развитии. Кожа утолщена, ее тургор и эластичность снижены. Могут наблюдаться широкий рот, короткий нос, редкие зубы, возможно истончение зубной эмали. Руки уродливой формы, шея короткая. Аномалия грудной клетки, общая слабость мышц, Х-образная деформация ног, дисплазия тазобедренных суставов. Интеллект сохранён.

Костная система: болезнь характеризуется карликовостью (рост взрослого больного около 80-115 см), непропорциональным телосложением (относительно короткое туловище, микроцефалия, короткая шея). Выражена деформация скелета, особенно грудной клетки (куриная, бочкообразная, килеобразная). Отмечается кифосколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника, при тугоподвижности определяется расслабление связочного аппарата в мелких суставах. Выявляются контрактуры в локтевых, плечевых, коленных суставах; вальгусная деформация нижних конечностей, плоскостопие.

Органы зрения: иногда отмечается помутнение роговицы.

Центральная нервная система: наиболее частым неврологическим осложнением у пациентов с МПС IV типа является шейная миелопатия. Причиной сдавления спинного мозга у этой группы пациентов является нестабильность шейных и грудных (реже) позвонков. В случае компрессии спинного мозга в шейном отделе отмечается поражение пирамидной системы, что может привести верхнему вялому и нижнему спастическому парализу. При грубых изменениях возникают условия для компрессии каудального отдела спинного мозга, что приводит к развитию вялого парализа ног. Также могут иметь место нарушения тазовых функций. Интеллект обычно не нарушен или умеренно снижен. Характерно снижение слуха, с возрастом развивается глухота. Синдром

запястного канала для пациентов с МПС IV типа не характерен.

Сердечно-сосудистая система: поражение сердца наблюдается довольно часто. Типична недостаточность аортального клапанов, реже митрального. Кардиомегалия обычно носит вторичный характер. На позднем сроке болезни проявления более выраженные.

Желудочно-кишечная система: отсутствует гепатоспленомегалия! Часто выявляются пупочные и паховые грыжи, расхождение прямых мышц живота.

ДИАГНОСТИКА

Основными диагностическими критериями являются:

1. Характерные внешние признаки.
2. Повышенная экскреция кератансульфата с мочой. (Примечание: описана клинически сходная форма синдрома Моркио В без отклонений в активности ферментов и без кератансульфатурии).
3. Снижение активности галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (в случае МПС IVA), б-галактозидазы (в случае МПС IVB) в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге.
4. Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в генах *GALNS* (для МПС IVA) и *GBS* (для МПС IVB).
5. Пренатальная диагностика рекомендована для любой последующей беременности в семьях, отягощенных хотя бы одним случаем МПС IV.

Диагноз МПС IV ставится на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Проводят с различными вариантами нанизма, при котором отсутствуют специфические изменения скелета, неинфекционными полиартритами.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МПС IV ТИПА

Заболевание имеет мультисистемную природу и необратимые, прогрессирующие клинические проявления, что обуславливает необходимость наблюдения не только узкими специалистами (оториноларингологами, хирургами-ортопедами, офтальмологами, кардиологами, пульмонологами, невропатологами, стоматологами), но и физиотерапевтами, логопедами, психологами и работниками паллиативных служб.

Пациенты с данной нозологией должны постоянно находиться под наблюдением; 1 раз в 6-12 мес. (в соответствии с тяжестью состояния) показано комплексное обследование в многопрофильных стационарах. Длительность нахождения в стационаре / дневном стационаре 21-28 дней.

Наблюдение больных по месту жительства (в амбулаторно-поликлинических условиях) должно осуществляться постоянно. Лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в табл. 2.

Таблица 3

Частота проведения обследования детей с МПС IV типа

Исследования	Первоначальная оценка	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Один раз в 2 года
Подтверждение диагноза	X			

Анамнез болезни	X			
Клинический осмотр	X	X		
Рост, вес, окружность головы		X		
Выносливость ¹				
Оценка ЦНС				
Компьютерная томография или МРТ головного мозга	X			X
Когнитивное тестирование (DQ/IQ) ²	X		X	
Скорость нервной проводимости/ЭМГ	X		X	
Оценка слуха				
Аудиометрия	X		X	
Оценка зрения				
Острота зрения	X		X	
Осмотр глазного дна	X		X	
Исследование роговицы	X		X	
Дыхательная система				
ФВД	X		X	
Исследование сна/полисомнография	X			X
Обследование сердечно-сосудистой системы				
Электрокардиограмма	X		X	
Эхокардиография	X		X	
Опорно-двигательный аппарат				
Рентгенографии скелета	X		X	
Желудочно-кишечный тракт				
УЗИ органов брюшной полости; объем селезенки, печени	X		X	
Лабораторные исследования				
Определение ГАГ	X	X		

Рентгенологически при МПС IV типа определяются характерные изменения позвоночного столба. Во всех отделах отмечается уплощение и расширение тел позвонков, чем объясняется характерное укорочение туловища и необычно короткая шея. Выраженный углообразный кифоз. Рентген длинных трубчатых костей выявляет недоразвитость эпифизов, укорочение костей предплечья: локтевая кость не достигает лучезапястного сустава. Изменены кости таза: вертлужные впадины плоские и широкие, их крыша скошена, крылья подвздошных костей неправильной формы; контуры всех костей нервные; головки бедренных костей уплощены.

ЛЕЧЕНИЕ

Ферментозаместительная терапия разрабатывается.

Перспективный метод лечения мукополисахаридозов – *генная терапия*.

Очень важно симптоматическое лечение.

¹Для детей старше 3 лет; расстояние, пройденное за 6 минут (предпочтительным является тот же промежуток времени, что и в предыдущих тестах этого пациента); число ступеней, пройденных вверх за 3 минуты. Оцениваются показатели сатурации SpO₂, ЧДД, ЧСС до и после нагрузки.

² DQ или Коэффициент умственного развития (КУР) - способ сравнения интеллектуального развития, свойственного данному возрасту (умственных способностей ребенка по отношению к его сверстникам), с хронологическим возрастом (фактическим возрастом ребенка).

КУР рассчитывается делением интеллектуального возраста на хронологический и умножением на 100 для получения целого числа. Средний коэффициент умственного развития для любого возраста считается равным 100.

- Коррекция нарушения осанки, контрактур суставов с использованием нехирургических методов включает физиопроцедуры и применение ортопедических устройств. По показаниям осуществляют хирургическую коррекцию деформаций конечностей, исправление оси нижней конечности.
- При развитии сдавления спинного мозга, нестабильности атланта-аксиального сочленения показано хирургическое вмешательство. При наличии показаний к оперативному лечению шейной миелопатии и деформаций конечностей, первой должна производиться оперативная декомпрессия спинного мозга. Только при благоприятном исходе данного вмешательства целесообразна оперативная коррекция деформаций конечностей.
- Другие хирургические процедуры могут включать аденотомию, тонзилэктомию, грыжесечение.
- В настоящее время эффективной терапии неврологических осложнений нет. При развитии симптоматической эпилепсии назначаются антиконвульсанты, однако дозировки используют меньше среднетерапевтических для снижения риска развития возможных нежелательных эффектов. Подбор антиконвульсанта осуществляется психоневрологом в зависимости от вида приступов, локализации очага патологической активности.
- Коррекция сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии проводится стандартными методами лечения принятыми в детской кардиологии. По показаниям решается вопрос о необходимости хирургической коррекции.
- Рецидивирующие отиты, частые респираторные заболевания верхних дыхательных путей требуют проведения симптоматической, антибактериальной терапии, по показаниям - хирургического вмешательства.
- При офтальмологических нарушениях проводится лечение по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании рекомендаций по лечению соответствующих нозологий.

Анестезиологические пособия

При проведении общей анестезии необходимо помнить о высоком риске компрессии спинного мозга вследствие нестабильности атлантаксиального сустава, шейных позвонков. Сдавление спинного мозга при переразгибании в шейном отделе позвоночника может привести к тяжелым двигательным нарушениям и даже летальному исходу вследствие восходящего отека ствола мозга и вклинения ствола в больше затылочное отверстие. Возможным способом общей анестезии является эндоскопическая интубация, также предпочтение следует отдавать использованию ларингеальной маски, местному или региональному обезболиванию. Пациент предварительно консультируется кардиологом, оториноларингологом, анестезиологом, невропатологом. Обязательно проведение полного кардиологического обследования, при необходимости - эндоскопии носоглотки и компьютерной томографии легких. Оперативное вмешательство с анестезиологическим пособием необходимо проводить в крупных медицинских центрах, имеющих ОРИТ, так как интубация и последующая экстубация у таких пациентов может вызвать затруднения.

Реабилитация

Пациенту с мукополисахаридозом I типа физиотерапевтом и врачом-ЛФК разрабатывается персонализированный курс реабилитации, включающий массаж,

лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры (магнитотерапию, термотерапию, ударно-волновую терапию, метод биологической обратной связи и другие процедуры).

Реабилитационные курсы (массаж, ЛФК, физиопроцедуры, психолого–педагогическая помощь) желательно проводить в условиях дневного стационара проводится с частотой 3-4 раза в год.

Психолого-педагогическая помощь

Психолого-педагогическая помощь проводится в комплексе реабилитационных мероприятий. Коррекционно-педагогическое воздействие определяется в зависимости от тяжести и длительности течения болезни, структуры нарушений здоровья, степени недоразвития познавательной деятельности, типа эмоционального реагирования, особенностей поведения ребенка. Включение коррекционно-педагогического сопровождения в комплекс восстановительных мероприятий обеспечивает дополнительную оценку динамики психического развития как одного из важных показателей состояния здоровья, повышает эффективность терапевтических вмешательств, снижает экономическое бремя данной патологии за счет социализации пациентов и сохранения психологического потенциала трудоспособных членов семьи.

Паллиативная помощь

В состав паллиативных служб входят врачи, медицинские сестры, психологи и социальные работники. Несмотря на тяжелое состояние и постоянную потребность в мониторинге, все пациенты преимущественно находятся дома в кругу своей семьи и друзей. Основной целью работы паллиативных служб является создание всех необходимых условий для обеспечения нахождения больных в домашних условиях, а не в стенах лечебного учреждения, что позволяет не только улучшить качество жизни больных и их семей, но и существенно снизить государственные затраты на постоянное стационарное лечение таких пациентов.

ПРОГНОЗ

Летальный исход наступает до достижения возраста 20 лет вследствие сердечно-легочной недостаточности, развивающейся на фоне интеркуррентных заболеваний. Возможна внезапная смерть в результате смещения атланта-окципитального сочленения и повреждения ствола мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Valayannopoulos V, Wijburg FA: Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50(Suppl 5):v49-v59.
2. Christian J. Hendriksz, Kenneth I. Berger, Roberto Giugliani, Paul Harmatz et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015 Jan;167A(1):11-25.