

**СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

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

**2013 г.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ .....	3
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	3
ПРОФИЛАКТИКА.....	3
СКРИНИНГ .....	3
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ .....	4
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	4
ЭТИОЛОГИЯ .....	4
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ .....	5
ДИАГНОСТИКА .....	6
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	6
ПРИМЕР ДИАГНОЗА .....	6
ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ III ТИПА .....	6
ЛЕЧЕНИЕ .....	8
ПРОГНОЗ .....	10

## **КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ III ТИПА**

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на Всероссийской научно-практической Конференции «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» 28 сентября 2013г.

### **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 зарубежных клинических рекомендаций (Guidelines for the investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type III. Hendriksz C, Chakrapani A, Vellodi A, Cleary MA, Wraith JE, Jones S. Document controller – Christine Lavery, [mpssociety.co.uk](http://mpssociety.co.uk), Uploaded January 2012). 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 метаболических заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена гликозаминогликанов (ГАГ), проявляющихся дефектами костной, хрящевой, соединительной 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**

Согласно ферментативным дефектам и тяжести клинической симптоматики выделяют 14 типов мукополисахаридозов:

- МПС I
- МПС I H синдром Гурлер

- МПС I H/S синдром Гурлер-Шейе
  - МПС I S синдром Шейе
- МПС II синдром Хантера, умеренная и тяжёлая формы
- МПС III синдром Санфилиппо
- МПС IIIA типа
  - МПС IIIB типа
  - МПС IIIC типа
  - МПС IIID типа
  - МПС IIIE типа
- МПС IV синдром Моркио
- МПС IVA синдром Моркио А
  - МПС IVB синдром Моркио В
- МПС VI синдром Марото-Лами (по выраженности клинических проявлений: легкая, умеренная и тяжёлая формы)
- МПС VII синдром Слая
- МПС IX

### **МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ III ТИПА**

Синонимы: синдром Санфилиппо.

#### **Код МКБ-10**

E 76.2 - Другие мукополисахаридозы.

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Лизосомальная болезнь накопления, генетически гетерогенная, обусловленная накоплением гепарансульфата и характеризующаяся прогрессирующей умственной отсталостью, умеренными изменениями скелета.

#### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Частота 1 на 80 000 новорожденных. Является третьим по частоте встречаемости среди всех известных в настоящее время мукополисахаридозов.

#### **ЭТИОЛОГИЯ**

Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, является генетически гетерогенным заболеванием. Родители больного ребенка - гетерозиготные носители патологического гена.

Возможен дефицит разных ферментов, но во всех случаях в лизосомах накапливается один тип гликозаминогликанов – **гепарансульфат**.

Выделяют четыре клинически неразличимых подтипа, характеризующихся разными биохимическими дефектами (табл.1).

Таблица 1.  
Подтипы МПС III

Фенотип	Местоположение	Фенотип МIM	Ген	Ген/Локус МIM	Фермент
МПС IIIA	17q25.3	252900	SGSH	605270	Гепаран-N-сульфатаза
МПС IIIB	17q21.2	252920	NAGLU	609701	$\alpha$ -N-ацетил-D-глюкозаминидаза
МСП IIIC	8p11.21	252930	HGSNAT	610453	Ацетил-КоА: $\alpha$ -глюкозамин-N-ацетилтрансфераза
МПС IIID	12q14.3	252940	GNS	607664	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза

Подтип МПС III E - продолжает изучаться.

**МПС III A.** Ген *SGSH*, кодирующий гепаран-N-сульфатазу, был идентифицирован в 1995 г. Он локализуется в сегменте q25.3 хромосомы 17. В литературе описано около 70 различных мутаций гена.

**МПС III B.** Ген *NAGLU*, кодирующий  $\alpha$ -N-ацетил-D-глюкозаминидазу, был идентифицирован в 1996 г. Он локализуется в сегменте q21.1 хромосомы 17. В литературе описано около 100 различных мутаций гена.

**МПС III C.** Ген *HGSNAT*, кодирующий ацетил-КоА: $\alpha$ -глюкозамин-N-ацетилтрансферазу, был идентифицирован в 2006 г. Он локализуется в сегменте p11.1 хромосомы 8. В литературе описано 43 мутации гена.

**МПС III D.** Ген *GNS*, кодирующий N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазу был идентифицирован в 1988 г. Он локализуется в сегменте q14 хромосомы 12. С тех пор было установлено только 5 мутаций.

Клинические проявления подтипов МПС III сходны.

Подтип МПС III A - наиболее распространенный. Течение заболевания при этой форме наиболее тяжелое, с ранним началом, наиболее быстрым прогрессированием симптомов и короткой продолжительностью жизни.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

**Отличительной чертой МПС III типа от других форм является менее выраженное накопление продуктов нарушенного обмена в соединительной ткани, но более значительное отложение их в тканях мозга.**

*Основные клинические проявления:* умственная отсталость, умеренная тугоподвижность суставов, легкое огрубение лица.

*Внешний вид:* обычно заболевание манифестирует на 2-м году жизни. Отмечаются: отставание в росте, небольшая тугоподвижность суставов, иногда увеличение печени и селезенки. Самым важным признаком является задержка темпов психоречевого развития. К 3-му году жизни ребенок постепенно теряет приобретенные моторные и психические навыки.

Черепно-лицевые аномалии незначительны - увеличение лобных бугров, низкие надбровные дуги, широкая спинка носа, густые брови, синофриз (увеличение и сращение бровей), густые ресницы, сухие и жесткие волосы. Часто наблюдается гирсутизм.

*Костная система:* опорно-двигательный аппарат страдает менее выражено, чем при других типах МПС. Иногда с 3 лет отмечается замедление роста. Обычно физическое развитие соответствует возрасту. Объем движения в суставах умеренно ограничен; определяются множественные дизостозы легкой степени, деформации тел позвонков. Костные изменения приводят к снижению подвижности нижней челюсти, что ограничивает способность открывать рот и жевать.

*Органы дыхания:* отмечаются частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, отиты. Снижение слуха характерно для большинства пациентов.

*Органы зрения:* у взрослых пациентов развивается пигментный ретинит.

*Центральная нервная система:* характерна выраженная задержка речевого развития с бедной артикуляцией и малым запасом слов. Самостоятельная речь развивается редко, у части больных - полностью отсутствует. Постепенно развивается грубое нарушение психики, умственная отсталость (деменция). Расстройства поведения - важный патогномичный признак у пациентов с синдромом Санфилиппо. Больные гиперактивны, неуправляемы, эмоционально лабильны,

возможны внезапные вспышки раздражительности, гнева, плаксивость. Изменяется походка, нарушается координация. К 20 годам способность ходить теряется.

Нарушения сна встречаются практически у каждого пациента, беспокойство перед сном, частое пробуждение, сокращение длительности ночного сна, сомнамбулизм с приступами агрессии, раннее утреннее пробуждение, дневная сонливость.

По мере прогрессирования болезни появляются судороги.

Нарушения глотания отмечаются при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и в основном связаны с функционированием стволовых отделов головного мозга. Наблюдаются признаки псевдобульбарного или бульбарного параличей. Отсутствие правильной регуляции акта глотания приводит к забросу пищи, слюны в трахею и бронхиальное дерево и развитию вторичной инфекции в виде рецидивирующих аспирационных бронхитов и пневмоний. Это усугубляет дыхательные нарушения.

*Сердечно-сосудистая система:* сердце поражается редко, преимущественно при МПС III B. Имеются сообщения о сочетании синдрома Санфилиппо А со вторичным дефектом межпредсердной перегородки, обусловившим развитие суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии.

*Желудочно-кишечная система:* увеличение печени, увеличение селезенки. Часто наблюдаются пупочные и паховые грыжи, которые могут рецидивировать после хирургической коррекции. Склонность к эпизодической или хронической диарее. У пациентов наблюдаются пищевые расстройства, которые выражаются в тяге к несъедобным веществам.

## **ДИАГНОСТИКА**

Основными диагностическими критериями являются:

1. Характерный внешний вид пациента - особенности фенотипа.
2. Повышенная экскреция гепарансульфата с мочой.
3. Метакромазия лейкоцитов и фибробластов.
4. Пренатальная диагностика может быть выполнена для любой последующей беременности тех семей, которым уже диагностировали ребенка с болезнью Санфилиппо. На 12-14 неделе беременности из ворсинок хориона; амниоцентез обычно проводится на 14 - 16 неделе беременности.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Другие виды мукополисахаридозов, ганглиозидозы, аутизм, детский церебральный паралич.

## **ПРИМЕР ДИАГНОЗА**

*Мукополисахаридоз III A типа (синдром Санфилиппо тип A). Недостаточность митрального клапана, II ст. НК I. Задержка психоречевого развития. Системное недоразвитие речи I уровня. Поведенческие нарушения. Нарушение развития личности. Ротационный синдром genu valgum. Рентгенологические признаки coxa vara с двух сторон. ОД - миопия слабой степени. ОД - гиперметропия слабой степени. Анизометропия. Рецидивирующие носовые кровотечения. Смешанная тугоухость.*

## **ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ III 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. 1.

Таблица №1  
Частота проведения обследования детей с МПС III типа

Исследования	Перво-начальная оценка	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Один раз в 2 года
<b>Демографическая характеристика</b>	x			
<b>История болезни</b>	x			
<b>Общий вид</b>	x	x		
<b>Медицинский осмотр</b>	x	x		
<b>Оценка ЦНС</b>				
Компьютерная томография или МРТ головного мозга	x			x
Когнитивное тестирование (DQ/IQ)	x		x	
Скорость нервной проводимости/ ЭМГ	x			x
<b>Оценка слуха</b>				
Аудиометрия	x		x	
<b>Оценка зрения</b>				
Острота зрения	x		x	
Осмотр сетчатки глаза	x		x	
Исследование роговицы	x		x	
<b>Дыхательная система</b>				
ФВД	x		x	
<b>Исследование сна/полисомнография</b>	x		x	
<b>Обследование сердечно-сосудистой системы</b>				
Электрокардиограмма	x		x	
Эхокардиография	x		x	
<b>Опорно-двигательный аппарат</b>				
Рентгенографии скелета	x			x
<b>Желудочно-кишечный тракт</b>				
Объем селезенки	x			x
Объем печени	x			x
Длина, масса	x	x		
Окружность головы	x	x		
Артериальное давление	x	x		
Определение ГАГ	x	x		
Определение активности фермента	x			

*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.

Для предотвращения аспирационного поражения органов дыхания родителям или лицам, осуществляющим уход за больным МПС с нарушениями глотания, необходимо выполнение ряда рекомендаций:

- 1) частота кормлений должна быть не менее 8-10 р/сутки небольшими порциями;
- 2) положение больного при кормлении сидя или с приподнятым головным концом;
- 3) ежедневный дренажный массаж, проводимый несколько раз в день;
- 4) в случае грубого нарушения глотания регулярная санация верхних дыхательных путей с помощью электроотсоса;
- 5) кормление через зонд обязательно при течении бронхита/пневмонии;
- 6) постоянное применение зонда в случае грубого нарушения глотания, частых бронхо-легочных инфекций аспирационного генеза.

## ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время не существует патогенетического лечения МПС III типа. Трансплантация стволовых клеток не имеет достаточных данных для широкого применения (описано несколько случаев в США). Трансплантация костного мозга неэффективна.

Пациенты должны получать *симптоматическую терапию* в соответствии с выявленными нарушениями и жалобами.

- Лечение поведенческих нарушений проводится психоневрологом, обычно используются седативные средства, транквилизаторы, корректоры поведения. Выбор препарата, дозировка, длительность курса определяются индивидуально. Начинают прием данных препаратов под тщательным врачебным контролем в условиях круглосуточного / дневного стационара.
- При 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.
- При сообщающейся гидроцефалии показано вентрикуло-перитонеальное шунтирование.
- Сдавление спинного мозга приводит к необратимым неврологическим нарушениям, поэтому при появлении первых симптомов необходимо рассматривать вопрос о декомпрессирующей операции до появления выраженных нарушений.
- Пациентам с нарушением функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам ЭНМГ показана операция декомпрессии нервных стволов, которая приводит к быстрому стойкому улучшению функции. Частота рецидивов карпального тоннельного синдрома у пациентов с различными типами МПС неизвестна. Поскольку повторная компрессия медианного нерва вследствие рубцевания или отложения гликозаминогликанов возможна, пациентам необходимо постоянное наблюдение.
- Коррекция сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии проводится стандартными методами лечения принятыми в детской кардиологии. По показаниям решается вопрос о необходимости хирургической коррекции.
- При офтальмологических нарушениях проводится лечение по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании рекомендаций по лечению соответствующих нозологий.
- Ортопедическая коррекция нарушения осанки, тугоподвижности суставов с использованием нехирургических методов включает физиопроцедуры и применение ортопедических устройств. По показаниям осуществляют артроскопию, проводится хирургическая замена

тазобедренного или коленного сустава, исправление оси нижней конечности.

- Рецидивирующие отиты, частые респираторные заболевания верхних дыхательных путей требуют проведения симптоматической, антибактериальной терапии, по показаниям - хирургического вмешательства.

### **Активная иммунизация**

Частые респираторные инфекции обуславливают целесообразность проведения вакцинации против пневмококковой и гемофильной инфекций.

### **Анестезиологические пособия**

При проведении общей анестезии необходимо помнить о высоком риске компрессии спинного мозга вследствие нестабильности атлантоаксиального сустава. Короткая шея, ограничение подвижности нижней челюсти, увеличение языка, выраженная гипертрофия аденоидов и миндалин создают проблемы при проведении анестезиологического пособия, поэтому предпочтение следует отдавать местному или региональному обезболиванию. Пациент предварительно консультируется кардиологом, оториноларингологом, анестезиологом, невропатологом. Обязательно проведение полного кардиологического обследования, полисомнографии (для выявления степени дыхательных нарушений), при необходимости - эндоскопии носоглотки и компьютерной томографии легких. Оперативное вмешательство с анестезией необходимо проводить в крупных медицинских центрах, имеющих ОРИТ, так как интубация и последующая экстубация у таких пациентов может вызвать затруднения.

### **Реабилитация**

Пациенту с мукополисахаридозом III 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**

Больные умирают, не достигая возраста 30 лет, от присоединившихся инфекций.