

**СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

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

**2013 г.**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ .....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	3
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ .....	3
ПРОФИЛАКТИКА.....	3
СКРИНИНГ .....	3
КЛАССИФИКАЦИЯ .....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	4
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ .....	4
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ.....	4
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ.....	4
ДИАГНОСТИКА .....	5
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	6
ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МПС IV ТИПА.....	6
ЛЕЧЕНИЕ .....	7
ПРОГНОЗ .....	9

## **КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ IV 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 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 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 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 б-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 передается по аутосомно-рецессивному типу.

МПС IVA тяжёлая форма, ген GALNS локализован в сегменте 16q24.3. МПС IVB - лёгкая форма, ген в сегменте 3q21.33. Важно отметить, что мутация гена б-галактозидазы 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 грудной клетки.

*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:* в случае компрессии спинного мозга помимо мышечной гипотонии отмечается поражение пирамидной системы, что может привести к параплегии. При грубых изменениях позвоночника возникают условия для компрессии каудального отдела спинного мозга, развития вялых парезов ног. Интеллект не нарушен или умеренно снижен. Характерно снижение слуха, с возрастом развивается глухота.

*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. Оценка активности ферментов в плазме или лейкоцитах крови, культуре фибробластов кожи
4. Исследование ДНК
5. Для пренатальной диагностики используют амниоциты и клетки ворсин хориона

## 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. 1.

Таблица 1

Частота проведения обследования детей с МПС IV 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>Клинический 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</b>				

<b>аппарат</b>				
Рентгенографии скелета	<b>x</b>			<b>x</b>
<b>Желудочно-кишечный тракт</b>				
Объем селезенки	<b>x</b>			<b>x</b>
Объем печени	<b>x</b>			<b>x</b>
Длина, масса	<b>x</b>	<b>x</b>		
Окружность головы	<b>x</b>	<b>x</b>		
Артериальное давление	<b>x</b>	<b>x</b>		
Определение ГАГ	<b>x</b>	<b>x</b>		
Определение активности фермента	<b>x</b>			

*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.*

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 неровные; головки бедренных костей уплощены.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

*Ферментозаместительная терапия* разрабатывается.

Перспективный метод лечения мукополисахаридозов – *генная терапия*.

Очень важно симптоматическое лечение.

- Коррекция сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии проводится стандартными методами лечения принятыми в детской кардиологии. По показаниям решается вопрос о необходимости хирургической коррекции.
- В настоящее время эффективной терапии неврологических осложнений нет.
- При развитии гидроцефалии, сдавлений спинного мозга, нестабильности атлanto-аксиального сочленения и туннельных невропатиях показано хирургическое вмешательство. Другие хирургические процедуры могут включать аденотомию, тонзилэктомию, грыжесечение.
- 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 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.

### **Анестезиологические пособия**

При проведении общей анестезии необходимо помнить о высоком риске компрессии спинного мозга вследствие нестабильности атлантаксиального 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, 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 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.