

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

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

2013 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	3
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	3
ПРОФИЛАКТИКА.....	3
СКРИНИНГ	3
КЛАССИФИКАЦИЯ	3
МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ VI ТИПА (МПС VI ТИПА).....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	4
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	4
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ.....	4
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА	4
ДИАГНОСТИКА	6
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	7
ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С МПС VI ТИПА	7
ПРИМЕР ДИАГНОЗА	8
ЛЕЧЕНИЕ	9
ПРОГНОЗ	11

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ VI ТИПА

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 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 (Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. Roberto Giugliani, Paul Harmatz, James E. Wraith).

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

E 76.0 - Мукополисахаридоз 1 типа

E 76.1 - Мукополисахаридоз 2 типа

E 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 IIIВ типа
- МПС IIIС типа
- МПС IIIД типа
- МПС IIIЕ 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 тяжелая формы)
- МПС VII синдром Слая
- МПС IX

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ VI ТИПА (МПС VI ТИПА)

Синоним: Синдром Марото — Лами

Код МКБ10

E 76.2 - Другие мукополисахаридозы

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Наследственная лизосомальная болезнь накопления, при которой недостаточность фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В) приводит к нарушению ступенчатой деградации глюкозаминогликана (ГАГ) дерматансульфата.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

МПС VI типа встречается с популяционной частотой 1:300 000. Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Недостаточность фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В) приводит к нарушению ступенчатой деградации гликозаминогликана (ГАГ) дерматансульфата. ГАГ накапливается внутри лизосом и обуславливает клиническую картину тяжелого хронического прогрессирующего заболевания. Недостаточность арилсульфатазы В обнаруживается во всех тканях, в том числе в культуре фибробластов. Ген, кодирующий фермент, локализуется в сегменте 5q13-q14.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Синдром Марото-Лами является клинически неоднородным заболеванием с точки зрения распространенности и скорости прогрессирования поражения различных органов и систем. Болезнь характеризуется отставанием в росте, изменениями со стороны органов зрения, огрубением черт лица, снижением слуха, тугоподвижностью в суставах, гепатоспленомегалией, постепенным развитием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

В литературе описаны случаи пациентов с выраженными физическими изменениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями в первый год жизни, однако иногда отмечается медленное прогрессирование болезни в течение многих десятилетий.

Прогрессирование заболевания: скелетные деформации, заболевания суставов, сердечно-легочные осложнения, слепота и компрессия спинного мозга приводит к инвалидизации пациента. В настоящее время выделяют 3 формы болезни: при тяжелой форме дебют заболевания происходит в возрасте 1-3 года, при среднетяжелой проявления начинают беспокоить с 6 лет, при легкой – после 20 лет.

Основными признаками болезни являются грубые черты лица при сохраненном интеллекте, тугоподвижность в суставах, помутнение роговицы.

Внешний вид пациента характеризуется отставанием в росте (90-100 см при быстром прогрессировании; максимальный – 150 см), диспропорциональным телосложением - карликовостью с укорочением туловища. Отмечается изменение формы лица - большой нос с запавшей переносицей, пухлые губы, маленькие зубы с широкими зубными промежутками, позднее прорезывание зубов, макроглоссия. Возможна глухота, пупочная грыжа, паховая грыжа, уплотнение и утолщение кожи, грубые волосы, умеренный гирсутизм. На поздних стадиях развивается глухота, слепота, деменция.

Костная система: наблюдаются множественные дизостозы, умеренная тугоподвижность практически во всех суставах, сгибательные контрактуры межфаланговых суставов и клешневидная деформация кисти. Изменения тазобедренных суставов (дисплазия головки бедренной кости, деформация эпифизов бедренных костей) ведет к прогрессирующей инвалидизации. Килевидная грудная клетка с широкими ребрами, дефект развития тел позвонков с передним переломом; X-образное искривление ног; при рентгенографии - точечные пястные кости.

Органы дыхания: в анамнезе пациентов с МПС VI типа частые респираторные инфекции (риниты, отиты). Гипертрофия миндалин и аденоидов, увеличение языка, утолщение надгортанника и голосовых связок, обуславливают развитие дыхательных нарушений разной степени тяжести, включая обструктивное апноэ сна. Особенности деформаций грудной клетки (жесткая грудная клетка в сочетании с кифосколиозом и поясничным лордозом) способствует развитию рестриктивных дыхательных нарушений.

Органы зрения: отмечается помутнение роговицы, связанное с ее утолщением и увеличением (мегалокорнеа), ретинопатия, изменения диска зрительного нерва, внутриглазная гипертензия, глаукома.

Центральная нервная система: интеллект и поведенческие реакции у больных с данной нозологией обычно не страдают, однако высок риск развития миелопатии шейного отдела позвоночника. Возможно развитие компрессии спинного мозга вследствие сопутствующих нарушений опорно-двигательного аппарата. Описаны случаи сдавления спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантаксиального сустава (сопровождаются нарушением походки, мышечной слабостью, неуклюжестью при сохраненных моторных навыках и дисфункцией мочевого пузыря).

Тяжелая форма болезни сопровождается открытой (сообщающейся) гидроцефалией, нарушениями резорбции спинномозговой жидкости (СМЖ), которые также вносят вклад в развитие неврологических нарушений

Признаки гидроцефалии зачастую появляются медленно и незаметно, и могут заключаться в изменении поведения, возникновении головной боли, нарушений зрения.

У пациентов с тяжелой формой заболевания часто наблюдаются судороги. Появление судорог требует проведения оценки неврологического статуса. При прогрессировании заболевания часто наблюдаются генерализованные тонико-клонические пароксизмы.

Карпальный тоннельный синдром – нейропатия сдавления у пациентов с различными видами МПС. При отсутствии лечения может привести к необратимой контрактуре дистальных межфаланговых суставов, а также к нарушению или потере чувствительности первых 3 пальцев и к парезу мышц тенара.

Костные изменения при МПС VI типа приводят к снижению подвижности нижней челюсти, что ограничивает способность открывать рот и жевать. Нарушения глотания отмечаются при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и, в основном, связаны с нарушением функционирования стволовых отделов головного мозга.

У пациентов наблюдаются признаки псевдобульбарного или бульбарного параличей. Симптомы debutируют с редких поперхиваний твердой пищей, развиваются постепенно и в конечном итоге приводят к грубому нарушению функции глотания или полному ее исчезновению. 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, являющиеся следствием отложения мукополисахаридов в верхних и нижних дыхательных путях.

Сердечно - сосудистая система: отмечается прогрессирующая дегенерация клапанов сердца с образованием стеноза (наиболее часто митральный и аортальный). Проявления сердечно-сосудистых нарушений отмечаются с раннего возраста. Большинство пациентов имеют, по крайней мере, один признак ко второму десятилетию жизни. Кардиомиопатия отмечается нечасто.

Желудочно-кишечная система: синдром раздраженного кишечника, гепатоспленомегалия.

ДИАГНОСТИКА

1. Повышенная экскреция дерматансульфата с мочой.

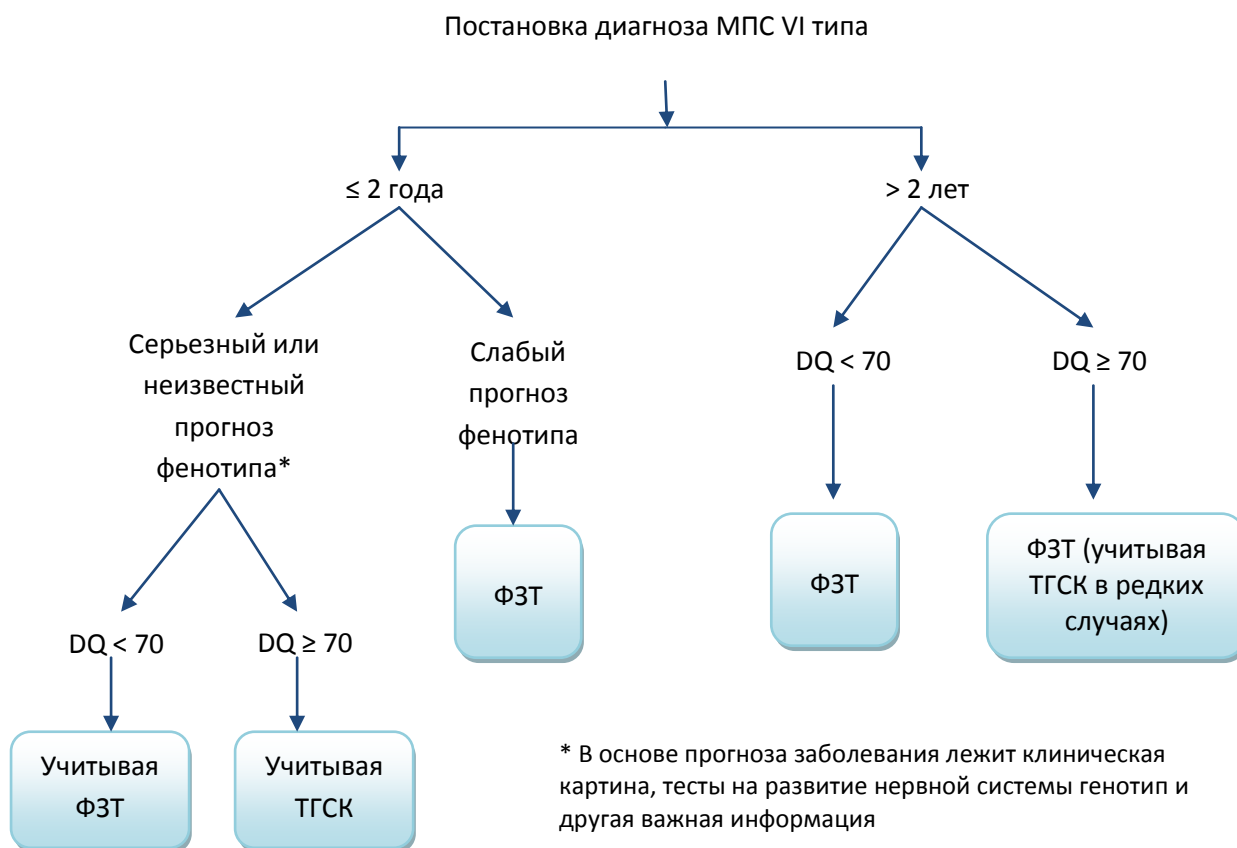
Высокие значения уровня ГАГ в моче коррелируют со значительным отставанием в росте и сниженной массой тела, а также выраженными клиническими параметрами, указывающими на быстрое развитие и тяжелое течение болезни. У пациентов с уровнем ГАГ, незначительно превышающим нормальный диапазон значений, проходит три-четыре десятилетия до развития клинических проявлений такой же степени выраженности. У взрослых больных выполняется 6-ти минутный тест ходьбы, для детей нормативные данные отсутствуют.

2. Снижение активности N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В) в культуре фибробластов или в изолированных лейкоцитах.

3. Исследование гена, кодирующего фермент арилсульфатазу В, локализуемого в сегменте 5q13-q14).

4. Для пренатальной диагностики используют амниоциты и клетки ворсин хориона.

Рис. 1
Алгоритм диагностики МПС VI типа



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.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина мукополисахаридоза VI типа достаточно патогномична. Дифференциальная диагностика проводится с другими типам мукополисахаридозов, ганглиозидозами.

ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С МПС VI ТИПА

Пациенты с данной нозологией должны постоянно находиться под наблюдением специалиста по месту жительства и 1 раз в 6 мес. проходить обследование в многопрофильных стационарах.

Лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в табл. 1.

Пациенты с МПС должны проходить скрининг на клинические и визуализационные признаки компрессии спинного мозга. Нестабильность атлантаксиального сустава может быть выявлена при рентгенографии шейного отдела позвоночника с нагрузкой, однако для подтверждения компрессии спинного мозга вследствие утолщения его оболочек требуется проведение МРТ.

Пациенты редко сообщают о болевых ощущениях, пока не происходит потеря функции. Проведение стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ) выявляет сдавление срединного нерва даже до появления симптомов и должно проводиться, начиная с 4-5 лет каждые 1-2 года.

Пациенты должны регулярно проходить обследования: ЭКГ (для исключения синусовой тахикардии), Эхо-КГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточный мониторинг артериального давления (у 25-35% больных развивается артериальная гипертензия).

Таблица 1
Наблюдение детей с МПС

Исследования	Перво-начальная оценка	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Один раз в 2 года
Демографическая характеристика	x			
История болезни	x			
Оценка общего вида	x	x		
Клинический осмотр	x	x		
Оценка ЦНС				
Компьютерная томография или МРТ головного мозга	x			x
Когнитивное тестирование (DQ/IQ)	x		x	

Скорость нервной проводимости/ ЭМГ	х			х
Оценка слуха				
Аудиометрия	х		х	
Оценка зрения				
Острота зрения	х		х	
Осмотр сетчатки глаза	х		х	
Исследование роговицы	х		х	
Дыхательная система				
ФВД	х		х	
Исследование сна/полисомнография	х		х	
Обследование сердечно-сосудистой системы				
Электрокардиограмма	х		х	
Эхокардиография	х		х	
Опорно-двигательный аппарат				
Рентгенографии скелета	х			х
Желудочно-кишечный тракт				
Объем селезенки	х			х
Объем печени	х			х
Длина , масса	х	х		
Окружность головы	х	х		
Артериальное давление	х	х		
Определение ГАГ	х	х		
Определение активности фермента	х			

Одной из сложных проблем у пациентов с МПС VI типа является синдром обструктивного апноэ. Для диагностики заболевания проводят полисомнографию, которая позволяет определить характер дыхательных нарушений, выявить их центральный генез или связь с гипертрофией аденоидов, сердечной недостаточностью или смешанный. Противопоказанием к использованию метода может стать негативное отношение ребенка к исследованию, избыточная двигательная активность до и/или во время ночного сна, а также острое респираторное заболевание с фебрильной температурой.

Таким образом, полное обследование для контроля состояния всех органов и систем проводится в зависимости от тяжести течения болезни 1-2 раза в год. Длительность нахождения в круглосуточном / дневном стационаре 21-28 дней.

Реабилитационные мероприятия (массаж, ЛФК, физиопроцедуры, психолого – педагогическая помощь) в условиях дневного стационара рекомендовано проводить 3-4 раза в году.

ПРИМЕР ДИАГНОЗА

Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото Лами).

Органическое поражение головного мозга, внутренняя гидроцефалия в стадии компенсации, состояние после наложения вентрикулоперитонеального шунта от 2007г. Слепота вследствие тотального помутнения роговицы обоих глаз и частичной атрофии зрительных нервов. Расходящееся косоглазие. Диспраксия походки и мелкой моторики рук. Интеллектуальная недостаточность. Сужение позвоночного канала в шейном отделе, компрессия спинного мозга в шейном отделе. Вторичная кардиомиопатия. Недостаточность митрального и аортального клапана. НК 2 степени. Синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Деформация позвоночника. Деформация грудной клетки. Сгибательные контрактуры локтевых и коленных

суставов. Деформация лучезапястных суставов. Плоскостопие комбинированное 2 ст. Аденоиды 2-3 степени. Гипоплазия зубной эмали. Пупочная грыжа.

ЛЕЧЕНИЕ

1. До недавнего времени единственным методом лечения была **трансплантация стволовых клеток гемопоэза (ТСКГ)**. Успешная трансплантация стволовых клеток может обеспечить физиологический уровень недостающего фермента на длительное время, однако она доступна не везде из-за отсутствия подходящих доноров и связана со значительной заболеваемостью и смертностью.

2. В настоящее время внедрена **ферментозаместительная терапия**, которая является наиболее безопасным видом лечения. Для ферментозаместительной терапии МПС VI применяется препарат Галсульфаза (Наглазим; код АТХ А16АВ08).

Галсульфаза — это рекомбинантная форма N-ацетилгалактозамина-4-сульфатазы человека. Препарат вводится в дозе 1мг/кг один раз в неделю в виде внутривенной инфузии в течение 4 ч в условиях стационара. 2,5% раствора вводят в течение первого часа, остальной объём (примерно 97,5%) в течение последующих 3 ч. Ферментозаместительную терапию в виде внутривенных инфузий проводят еженедельно пожизненно.

Возможно развитие таких нежелательных явлений, как ангионевротический отек, артериальная гипотензия, одышка, бронхоспазм, респираторный дистресс-синдром, крапивница, а также лихорадка, озноб, головная боль, сыпь, тошнота, рвота т.д. Первые недели введения препарата из-за риска возникновения неблагоприятных реакций в ответ на инфузию, пациентам назначаются антигистаминные препараты в сочетании жаропонижающими непосредственно перед инфузией. Интенсивность проявлений можно уменьшить при снижении скорости введения препарата или временном прекращении инфузии. При развитии тяжелых побочных реакций следует немедленно прекратить введение препарата и провести все необходимые мероприятия для купирования нежелательных явлений.

3. По показаниям проводится **хирургическое лечение** глаукомы, коррекция скелетных аномалий, хирургическое лечение карпального синдрома (рассечение стенки запястного канала и высвобождение срединного нерва), грыжесечение.

4. Симптоматическая терапия:

1) коррекция сердечно-сосудистой недостаточности и артериальной гипертензии проводится стандартными методами, принятыми в детской кардиологии. Необходимость кардиохирургической операции тщательно обсуждается на консилиуме специалистов.

2) неврологические нарушения - сообщающаяся (открытая) гидроцефалия, карпальный синдром, компрессия шейного отдела, требуют хирургического вмешательства. Наиболее эффективным методом лечения сообщающейся гидроцефалии является вентрикулоперитонеальное шунтирование. При появлении первых симптомов компрессии шейного отдела спинного мозга необходимо рассматривать вопрос о декомпрессирующей операции, поскольку сдавление спинного мозга приводит к необратимым неврологическим нарушениям.

3) лечение эпилепсии проводятся антиконвульсантами, однако дозы должны быть меньше среднетерапевтических для избегания нежелательных эффектов и двигательных нарушений.

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

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

5) стандарты офтальмологического лечения у больных с МПС не отличаются от здоровых

больных.

6) ортопедическая коррекция включает нехирургические методы коррекции нарушения осанки, тугоподвижности в суставах, физиотерапию и использование ортопедических устройств. Операции проводятся с целью декомпрессии спинного мозга или среднего нерва. При необходимости применяется артроскопия, эндопротезирование тазобедренного и/или коленного сустава и исправление оси нижней конечности. 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.

7) рецидивирующие отиты, частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей требуют проведения симптоматической, антибактериальной терапии, при необходимости хирургического вмешательства (аденотомия, тонзилэктомия и др.).

8) частые респираторные инфекции обуславливают проведение дополнительной активной иммунизации против пневмококковой и гемофильной инфекций.

Полное обследование пациентов с мукополисахаридозом VI типа рекомендуется проводить с частотой 1 раз в 6-12 месяцев, в зависимости от тяжести течения процесса. Длительность нахождения в стационаре / дневном стационаре 21-28 дней.

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, 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 VI 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

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

Продолжительность жизни примерно 30 лет. Основная причина смерти – осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.