

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

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

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

Баранов

2015 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЫ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЕ.....	3
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	3
ПРОФИЛАКТИКА.....	4
СКРИНИНГ.....	4
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	4
МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА.....	5
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	5
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	5
ЭТИОЛОГИЯ.....	5
ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МПС I ТИПА.....	9
ПРОГНОЗ.....	14

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ I 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. Пушкин 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

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1992-2013 гг. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов (**Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines**. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA; Pediatrics. 2009 Jan;123(1):19-29; **Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I**. Martins AM, Dualibi AP, Norato D et al. J Pediatr. Vol. 155, No. 4, Suppl. 2. October 2009), современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных с метаболическими болезнями.

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.

ПАТОГЕНЕЗ

Заключается в накоплении различных типов ГАГ, характеризуется соматической манифестацией в виде лицевого дисморфизма, гепатоспленомегалией, поражением сердца, дыхательной системы, изменениями скелета, неврологической симптоматикой, гематологическими и офтальмологическими изменениями. Вариабельность МПС определяется типом накапливаемого субстрата при недостаточной деградации ГАГ (гепарансульфата, кератансульфата, дерматансульфата).

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 ферментам и соответствующим генным дефектам и тяжести клинической симптоматики выделяют следующие типы мукополисахаридозов:

Таб

лица 1. Классификация
(номенклатура) МПС.

МП С	Тип	Синдром	Ген	Ферментный дефект	Хро- мо- сомн ая лока- ли- заци я	ОМІ М

I	МПС I H	Гурлер	IDUA	Дефицит альфа-L-идуронидазы	4p16.3	60701 4
	МПС I H/S	Гурлер-Шейе				60701 5
	МПС I S	Шейе				60701 6
II	МПС II	Хантера	IDS	Дефицит или отсутствие идуронат-2-сульфатазы Дефицит или отсутствие сульфоидуронат сульфатазы	Xq28	30990 0
III	МПС IIIA	Санфилиппо	SGSH	Дефицит гепаран-N-сульфатазы	17q25. 3	25290 0
	МПС IIIB		NAGLU	Дефицит N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы Дефицит N-ацетил-α-глюкозаминидазы	17q21. 2	25292 0
	МПС IIIC		HGSNAT	Дефицит гепаран-α-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы	8p11.2 1	25293 0
	МПС IIID		GNS	Дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы	12q14	25294 0
IV	МПС IVA	Моркио	GALNS	Дефицит галактозамин-6-сульфатазы	16q24/ 3	25300 0
	МПС IVB		GLB1	Дефицит β-галактозидазы	3p21.3 3	25301 0
VI	МПС VI	Марото-Лами	ARSB	Дефицит N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы	5q14.1	25320 0

VII	МПС	Слая	GUSB	Дефицит β-	7q21.1	253220
-----	-----	------	------	------------	--------	--------

	VII			глюкуронидазы	1	
IX	МПС IX	Недостаточность гиалуронидазы	<i>HYAL 1</i>	Дефицит гиалуронидазы	Зр21.31	601492

МУКОПОЛ ИСАХАРИДОЗ I ТИПА

Код МКБ-10

E 76.0 - Мукополисахаридоз I типа

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Наследственная лизосомальная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы и протекающая с различными клиническими проявлениями: задержкой роста, умственной отсталостью, поражением нервной системы, сердечно-легочными нарушениями, гепато-спленомегалией, множественными дизостозами, помутнением роговицы. Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации, а при тяжелом течении болезни - к летальному исходу.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Согласно ферментативным дефектам выделяют **3 типа** мукополисахаридоза I типа:

- **МПС I H синдром Гурлер;**
- **МПС I H/S синдром Гурлер-Шейе;**
- **МПС I S**

синдром Шейе.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

МПС I H синдром Гурлер встречается, по разным данным, с популяционной частотой 1:40 000 - 1:100 000 новорожденных.

МПС I H/S синдром Гурлер-Шейе встречается с популяционной частотой 1:40 000 - 1:100 000 новорожденных; **МПС I S синдром Шейе** - 1:100 000 новорожденных.

ЭТИОЛОГИЯ

Патология обусловлена гетерогенной группой мутаций в гене, кодирующем

лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу. Дефицит альфа-L-идуронидазы может привести к развитию различных фенотипов болезни, обуславливая отличия в тяжести симптоматики. В настоящее время выделяют три *фенотипа* болезни:

- синдром Гурлера (мукополисахаридоз I H - тяжелая форма),
- синдром Шейе (мукополисахаридоз I S - легкая форма),
- синдром Гурлера-Шейе (мукополисахаридоз I H/S- промежуточная форма).

Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Ген *IDUA*, кодирующий альфа-L- идурунидазу локализован в хромосомной области 4p16.3.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Мукополисахаридоз I H - т яжелая форма

Синонимы: синдром Гурлера, Пфаундлера-Гурлер синдром.

Основные клинические проявления: грубые черты лица, умственная отсталость, помутнение роговицы, тугоподвижность суставов.

Внешний вид. У новорожденного характерных проявлений не отмечают, симптоматика

чаще всего развивается на первом году (с 6 месяцев, иногда - позже, с 18 месяцев) и проявляется задержкой роста (максимальный рост составляет около 110 см), который полностью останавливается к 2-5 годам. При низком росте у детей отмечается пропорциональное телосложение, короткая шея, скафоцефалия, макроцефалия, грубые черты лица, пухлые губы, широкие ноздри, запавшая переносица, гипертелоризм глаз, маленькие редкие зубы, макроглоссия.

Также встречаются: гипертрихоз, гепатоспленомегалия, нарушение слуха, пупочная и/или паховая грыжи. На поздних стадиях у детей выявляют глухоту, слепоту и глубокую деменцию.

Костная система: широкая грудная клетка, уменьшение подвижности в крупных и мелких суставах, грудопоясничный кифоз с образованием горба. Ортопедические осложнения приводят к боли и неподвижности.

Центральная нервная система. При сдавлен и и спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантоаксиального сустава, отмечают: нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохранных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря.

При тяжёлой форме заболевания часто наблюдаются с удороги, что требует проведения оценки неврологического статуса. У пациентов со слабо выраженными клиническими признаками судорожный синдром встречается намного реже. Прогрессирование заболевания сопровождается генерализованными тонико-клоническими пароксизмами, которые обычно хорошо поддаются монотерапии антиконвульсантами.

Карпальный тоннельный синдром – частая нейропатия сдавления у пациентов в возрасте от 5 до 10 лет и взрослых. При отсутствии лечения может привести к необратимой контрактуре дистальных межфаланговых суставов, а также к нарушению или потере чувствительности первых трех пальцев и парезу мышц

тенара. К сожалению, пациенты редко сообщают о болевых ощущениях, пока не происходит потеря функции.

Поведенческие нарушения: регресс когнитивных функций наряду с тяжёлой потерей слуха, недостатком сна, вызванным обструктивным апноэ, оказывают существенное влияние на поведение ребенка. По мере нарастания когнитивного дефицита к гиперактивности и агрессивности присоединяются аутистические черты. Медикаментозная терапия, направленная на контроль разрушительного поведения, часто бывает неэффективной. Психомоторное развитие нормальное или отмечается умеренная умственная отсталость.

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов. Накопление ГАГ в миндалинах, надгортаннике, а также в трахее приводит к утолщению и сужению дыхательных путей и развитию обструктивного апноэ.

Органы зрения: помутнение и пигментная дегенерация роговицы, глаукома.

Сердечно-сосудистая система: характерно утолщение клапанов, сужение артерий, нарастающая ригидность миокарда, кардиомиопатии, артериальная гипертензия. С возрастом может развиться сердечная недостаточность.

Желудочно-кишечная система: гепатоспленомегалия.

Мукополисахарид оз тип I S - легкая форма

Синонимы: синдром Шейе, мукополисахаридоз тип V, поздняя болезнь Гурлера, клеточная метахромазия, Шпета - Гурлера синдром, синдром Улльяхриха-Шейе, дизостоз Моркио с помутнением роговицы, наследственная остеоартропатия с рецессивным

наследованием, поздняя форма болезни Пфаундлера-Гурлер, Шинца (Schinz) синдром.

Основные клинические проявления: широкий рот, пухлые губы, раннее помутнение роговицы.

Внешний вид. Первые признаки заболевания появляются в возрасте 3-5 лет. Больные гиперстенического телосложения с сильно развитой мускулатурой, черты лица грубые, характерен широкий рот с пухлыми губами, нижняя прогнатия. Утолщение и натяжение кожи на пальцах. Постепенно развивается ограничение движений в суставах верхних конечностей. Наиболее выраженными все симптомы болезни становятся к периоду полового созревания. Возможно повышенное оволосение, короткая шея.

Костная система: отмечается небольшая задержка роста. Множественный дизостоз в основном представлен тугоподвижностью и болезненностью суставов рук и стоп, формированием «когтистой лапы» и поллой стопы, вальгусной деформацией коленных суставов. Нередко развивается туннельный синдром карпальной области, который, наряду с тугоподвижностью, приводит к ограничению функции верхних конечностей.

Дисплазия лицевого черепа. Редко - врожденный щелкающий 1 палец.

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов. Возможно развитие обструктивных заболеваний дыхательных путей, ночные апноэ.

Органы зрения: отмечается раннее неравномерное помутнение роговицы. В дальнейшем, обычно после 30 лет, развивается глаукома, пигментная дистрофия сетчатки. Редко - отек диска зрительного нерва.

Центральная нервная система: психомоторное развитие нормальное или слегка замедленное. Возможно развитие синдрома запястного канала (карпальный туннельный синдром) вследствие сдавления срединного нерва, что сопровождается парестезиями в III- IV пальцах кисти и атрофией мышц тенара.

Сердечно-сосудистая система: характерны пороки аортального клапана, коарктация аорты, митральный стеноз.

Желудочно-кишечная система: отмечаются пахово-мошоночные и пупочные грыжи, нечасто - гепатоспленомегалия.

Клинически дифференцировать синдромы Шейе и Гурлера очень трудно. Ключевую роль в установлении диагноза играют биохимические исследования. При синдроме Шейе в моче пациентов в большом количестве выявляется дерматансульфат.

Мукополисахаридоз тип I H/S - промежуточная форма

Синонимы: Синдром Гурлер-Шейе.

Основные клинические признаки: тугоподвижность суставов, низкорослость, помутнение роговицы.

Внешний вид: первые симптомы болезни появляются к возрасту 3-8 лет. Характерны: скафоцефалия, макроцефалия, западающая переносица, пухлые губы, помутнение роговицы, микрогнатия, умеренный гипертрихоз, утолщение кожных покровов.

Костная система: на первом году жизни рост в пределах нормы, затем темпы роста снижаются, обуславливая низкорослость. Телосложение диспропорциональное. Умеренно

снижена подвижность в суставах, определяются дизостозы, килевидная грудная клетка, кифосколиоз, скафоцефалия, макроцефалия.

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов, гипертрофия небных миндалин. Возможно развитие обструкций дыхательных путей, стеноз гортани.

Органы зрения: помутнение роговицы.

Центральная нервная система: отмечается задержка темпов психоречевого развития, позже появляется глубокая деменция. Туннельный синдром - синдром запястного канала, сообщающаяся гидроцефалия. Характерно развитие пахименингита в шейном отделе, приводящего к сдавлению спинного мозга и последующей миелопатии.

Сердечно-сосудистая система: клапанные пороки сердца.

Желудочно-кишечная система: гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи.

Как и при большинстве рецессивных болезней клинический полиморфизм определяется остаточной активностью ферментов и определяет тяжесть течения и ранний дебют. В зависимости от возраста дебюта те или иные клинические проявления могут иметь различную степень выраженности (таблица 2).

Таб

лица 2. Выраженность клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС1.

Система	Симптом	Новорожд.	Младенцы	Дети	Подростки
Сердечно-сосудистая	Кардиомиопатия	-	+	+	+
	Коронарная болезнь сердца	-	+	+	+
	Утолщение створок клапанов	-	++	+++	+++
Центральная нервная	Нарушение поведения	-	-	±	-
	Цервикальная миелопатия	-	-	++	++
	Гидроцефалия	-	++	++	++
	Регресс развития	N	++	+++	±
	Судороги	-	±	±	-
	Нарушение глотания	-	+	+	+
Пищеварительная	Диарея	-	+	+	+
	Гепатоспленомегалия	-	++	+++	+++
Уши	Потеря слуха	-	±	+	+

	Рецидивирующий средний отит	-	++	++	++
Глаза	Помутнение роговицы	-	+	+++	+++
	Глаукома	-	±	+	-
	Дистрофия сетчатки	-	±	±	++
Скелетно-мышечная	Нестабильность атлanto-окципитального сочленения	-	±	+	+
	Туннельный карпальный синдром	-	±	++	++
	Грубые черты лица	-	++	+++	++
	Дисплазия тазобедренных суставов	-	+	++	++
	Множественный дизостоз	-	+++	+++	++
	Вальгусная деформация	-	±	±	±

	голеней				
	Грыжи	-	++	++	++
	Контрактуры суставов	-	++	+++	+++
	Кифоз	-	+	++	+
	Макроцефалия	-	+++	+++	++
Дыхательная	Обструктивное апноэ во сне				
	Обструкция верхних дыхательных путей				
Специальные лабораторные тесты	Альфаидуронидазы активность	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓

Дерматан сульфат в моче	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Гепаран сульфат в моче	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Общие ГАГ в моче	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑

ДИАГНОСТИКА

Основными диагностическими критериями являются:

1. Характерный внешний вид пациента - особенности фенотипа.
2. Повышенная экскреция дерматансульфата и гепарансульфата с мочой.
3. Снижение активности альфа-L-идуронидазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге.
4. Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *IDUA*, кодирующем альфа-L-идуронидазу.
5. Пренатальная диагностика рекомендована для любой последующей беременности в семьях,отягощенных хотя бы одним случаем МПС I.

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

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Другие виды мукополисахаридозов, ганглиозидозы, неинфекционные полиартриты.

ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МПС I 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. 3.

Табл
ица 3. Частота проведения обследования детей
с МПС I типа.

Исследования	Первоначал ьная 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	X		
Выносливость ¹	X	X		
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		

Наблюдение пациентов с МПС I включает выявление осложнений основного заболевания и сопутствующих состояний.

- Для диагностики обструктивного апноэ сна проводится полисомнография, которая позволяет определить характер дыхательных нарушений (исключить центральный генез, связь с гипертрофией аденоидов, сердечной недостаточностью или комплекс причин).
- Клиническая картина неврологических проявлений и результаты объективных методов обследования не всегда коррелируют. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентов с МПС не являются диагностически значимыми для определения когнитивного дефицита.

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.

- Стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) позволяет определить сдавление срединного нерва даже до появления симптомов и должна проводиться, начиная с возраста 4-5 лет, ежегодно.
- Регулярное проведение ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, суточного мониторинга артериального давления необходимо пациентам с данной патологией, так как с раннего возраста у них отмечаются сердечно-сосудистые нарушения.
- 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.
- При рентгенографии грудной клетки при МПС I Н определяется укорочение и

расширение диафизов трубчатых костей. Уплотнение и расширение турецкого седла, клювовидная форма тел позвонков.

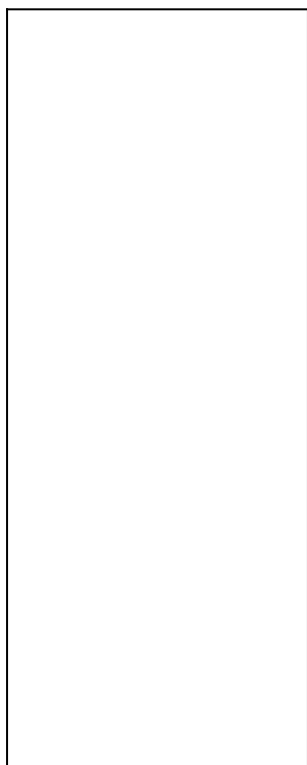
При рентгенологическом исследовании скелета детей с МПС IS выявляются те же изменения, что и при синдроме Гурлера, но менее выраженные. При рентгенографии тазобедренных суставов определяется дисплазия головки бедренной кости.

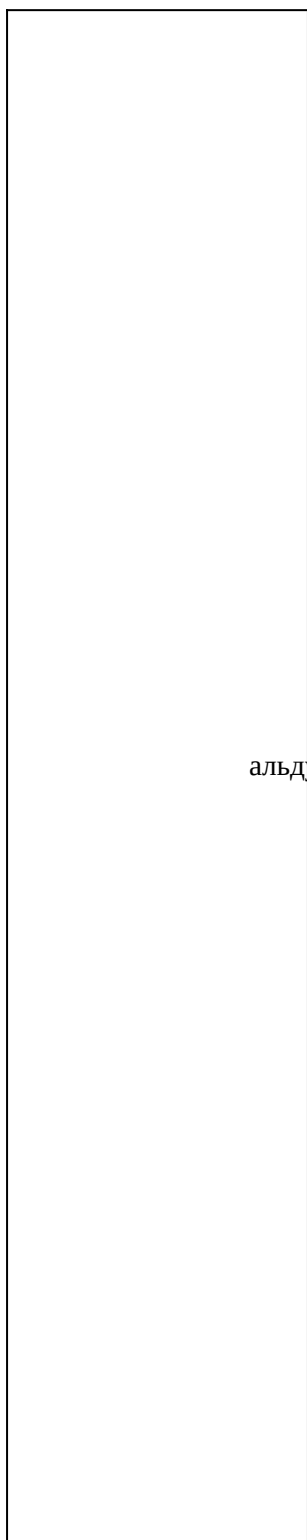
ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

1. *Мукополисахаридоз I типа синдром Гурлер-Шейе. Умственная отсталость лёгкой степени с недоразвитием речи 2 уровня. Дислalia. Кардиомиопатия вторичная. Недостаточность аортального клапана II степени, недостаточность клапана ствола легочной артерии и митрального клапана I степени. НК I-II степени. Дисплазия позвоночника, тотальная форма. Нестабильность краниального отдела позвоночника. Стеноз позвоночного канала без компрессии спинного мозга на уровне позвонков C1-C3. Воронкообразная деформация грудной клетки II ст. Кифосколиоз I- II ст. Spina bifida L4-L5-S1. Соха valga. Множественные контрактуры крупных и мелких суставов. Деформация голеностопных суставов. Соматическая задержка роста. Аденоиды II-III степени. Гипертрофия миндалин II степени. Диффузная кератопатия. Помутнение роговицы. Утолщение сетчатки. Уплотнение хрусталика. Пупочная грыжа.*
2. *Мукополисахаридоз I типа (Синдром Шейе). Нарушение осанки сколиотического типа. Остеохондропатия шейного отдела позвоночника. Контрактура коленных суставов. Контрактура лучезапястных суставов. Карпальный синдром с двух сторон. Состояние после оперативного лечения. Вторичная кардиомиопатия. Недостаточность митрального клапана. Миксоматоз створок митрального клапана. Парциальное нарушение когнитивных функций. OU гиперметропический астигматизм обратного типа, кератопатия, эпителиопатия 2-3 ст.*
3. *Мукополисахаридоз I типа (болезнь Гурлер). Шейный гиперлордоз. Правосторонний грудной сколиоз II-III степени. Килевидная деформация грудной клетки. Множественные контрактуры верхних и нижних конечностей. Вальгусная деформация нижних конечностей с вершиной на уровне коленных суставов. Плосковальгусная деформация стоп II степени. Кардиомиопатия вторичная. Миксоматоз створок митрального клапана, недостаточность митрального клапана 2 степени, недостаточность аортального клапана. НК I-II ст. Дисфункция синусового узла Экзофтальм, помутнение роговицы средней степени. Гиперметропия слабой степени. Птоз 1 ст. Темповая задержка речевого развития. Синдром запястного канала. Дизартрия. Пупочная грыжа.*



МПС1Н/5





альдуразим

ЛЕЧЕНИЕ

Рис. 1. Схема терапии МПС 1 типа.

1. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ).

Проводится ларонидазой (Альдуразим; код АТХ А16АВ05).

В 1 мл раствора содержится 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) ларонидазы. Это рекомбинантная форма человеческой альфа-L-идуронидазы, производимая с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре китайских хомячков. ФЗТ предназначена для восстановления уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных гликозаминогликанов и для предотвращения их дальнейшего накопления. После введения ларонидаза быстро выводится из системного кровотока и поглощается клетками, поступая в их лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы. Рекомендованный режим дозирования: еженедельное введение в дозе 100 ЕД/кг в виде в/в инфузии. Начальная скорость введения, составляющая 2 ЕД/кг/ч, при хорошей переносимости может постепенно увеличиваться каждые 15 мин, максимально до 43 ЕД/кг/ч. Весь необходимый объем раствора должен быть введен приблизительно в течение 3–4 ч. Препарат можно использовать перед трансплантацией костного мозга, непосредственно после нее, а также после трансплантации от гетерозиготного донора при неполном вытеснении клеток реципиента донорскими клетками.

2. **Трансплантация костного мозга** (ТКМ) проводится пациентам с МПС 1Н до достижения возраста двух лет при нормальных или субнормальных показателях развития ($DQ > 70$). Лучшие результаты получены при использовании стволовых клеток костного мозга HLA-совместимых родственных доноров или стволовых клеток пуповинной крови родственных доноров. ТКМ ведет к уменьшению размеров печени и селезенки, улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Помутнение роговицы уменьшается медленно, при этом, не исчезая полностью; сформированные изменения скелета, особенно позвоночного столба, также не купируются в полном объеме.

3. Симптоматическая терапия

- При сообщающейся гидроцефалии показано **вентрикуло-перитонеальное шунтирование**. Пациентам с МПС II типа с прогрессирующим увеличением желудочков по данным МРТ и/или подтвержденным повышением давления cerebro-спинальной жидкости более 25-30 см водного столба (18-22 мм рт. ст.).
- 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, необходимо продолжать наблюдение.

- Коррекция сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии проводится стандартными методами **консервативного лечения** принятыми в детской кардиологии. По показаниям решается вопрос о необходимости хирургической коррекции.
- 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 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, по показаниям - антибактериальной терапии, а также хирургического вмешательства. При снижении слуха – подбор и ношение слуховых аппаратов. Обструктивные апноэ во сне требуют применения оксигенотерапии.
- кариес и абсцессы – гигиена полости рта и экстракция зубов при необходимости.

Активная иммунизация

Частые респираторные инфекции обуславливают целесообразность проведения вакцинации пациентов 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 I типа физиотерапевтом и врачом-ЛФК разрабатывается индивидуальный 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, длительность – определяется тяжестью состояния и ответом на проводимые мероприятия.

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

Необходимо оказание всесторонней помощи (медицинской, психосоциальной и материальной) детям с неизлечимыми ограничивающими срок жизни заболеваниями. 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

Мукополисахаридоз I Н - тяжелая форма

В среднем продолжительность жизни пациентов составляет примерно 10 лет. Дыхательная и сердечная недостаточность, обструктивные процессы верхних

дыхательных путей и инфекции – усугубляют прогноз.

Мукополисахаридоз тип I S - легкая форма

Продолжительность жизни может быть не изменена и обуславливается фенотипическими проявлениями патологического процесса.

Мукополисахаридоз тип I H/S - промежуточная форма

Скорость прогрессирования заболевания занимает промежуточное положение между синдромами Гурлер и Шейе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muenzer J, Wraith J.E., Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics. 2009; 123(1):19-29;
2. Martins AM, Dualibi AP, Norato D et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. J Pediatr. 2009; 155(4);(2):32-46;
3. Thomas JA, Beck M, Clarke JTR, Cox GF Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. J Inherit Metab Dis (2010) 33:421–427.