

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ 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
Демографическая характеристика	x			
История болезни	x			
Общий вид	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	x			x
Оценка слуха				
Аудиометрия	x		x	
Оценка зрения				
Острота зрения	x		x	
Осмотр сетчатки глаза	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	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			

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.