

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ II 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 (**Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease.** Scarpa M, Almásy Z, Beck M; **Guidelines for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II) disease through the Life Saving Drugs Program** McGill J, Goldblatt J et al.).

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.

### Код 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 IIIС типа
- МПС IIID 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 тяжёлая формы)
- МПС VII синдром Слая
- МПС IX

## **МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА**

Синонимы: синдром Хантера, синдром Гунтера

### **Код МКБ10**

E 76.1 - Мукополисахаридоз II типа

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Наследственная лизосомальная болезнь накопления, характеризующаяся прогрессирующими психоневрологическими нарушениями, гепатоспленомегалией, сердечно-лёгочными расстройствами, костными деформациями.

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

МПС II типа встречается с популяционной частотой 1:140 000 - 1:156 000.

### **ЭТИОЛОГИЯ**

В основе болезни лежит дефицит или отсутствие фермента идуронат-2-сульфатазы (iduronate-2-sulfatase (I2S)).

Ген идуронат-2-сульфатазы картирован на длинном плече X-хромосомы, в локусе Xq 27.1-q28. Тип наследования болезни Хантера - рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Болезнью Хантера страдают, как правило, только мальчики, однако к настоящему моменту описано 5 случаев заболевания у девочек гетерозигот, связанных с инактивацией второй, нормальной, X-хромосомы или из-за структурных изменений хромосомы. Описан один случай у гомозиготной девочки, имеющей точечные мутации.

Выделено несколько значимых мутаций этого гена, чем объясняется наличие тяжелой и легкой форм заболевания, разных по своим клиническим проявлениям.

В литературе описано около 370 различных мутаций в гене идуронат-2-сульфатазы, около 80% из них составляют точечные мутации. Приблизительно 20% мутаций в этом гене составляют структурные aberrации. Тотальная делеция гена или делеции его отдельных экзонов связаны с тяжелым течением МПС II.

Степень проявления признаков зависит от спектра мутаций в гене (точечная мутация, тотальная делеция, делеция отдельных экзонов, нонсенс-мутации или мутации со сдвигом рамки считывания в последовательности нуклеиновых кислот).

### **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Клиническая картина болезни Хантера разнообразна. В настоящее время заболевание делится на тяжелую форму и умеренно-тяжелую, основанную на скорости прогрессирования поражения различных органов и систем. Однако, эта классификация достаточно условна.

*Основные клинические проявления:* грубые черты лица, задержка роста, тугоподвижность

суставов.

*Внешний вид пациента:* макроцефалия, макроглоссия, пухлые губы, короткая шея, контрактуры суставов, гипертрихоз, грыжи, позднее прорезывание зубов, отмечаются низкий рост волос на лбу, длинные густые ресницы и брови. С возрастом волосы становятся более жесткими, прямыми и светлыми (цвета соломы). После первого года жизни отмечается резкое отставание в росте, окончательный рост 120-150 см. Часто развивается непропорциональная карликовость.

*Кожные покровы:* для данной формы мукополисахаридоза характерно узелково-папулезное поражение кожи, преимущественно в области лопаток, наружных и боковых поверхностей плеч и бедер. Эти изменения обусловлены отложением липидов и гликозаминогликанов в дерме.

*Костная система:* отмечается деформация кисти по типу «когтистой лапы». Характерны кифоз, деформирующий остеоартроз тазобедренных суставов, множественные дизостозы, увеличение турецкого седла.

*Органы дыхания:* характерны частые респираторные заболевания; повторные отиты, часто приводят к прогрессирующей потере слуха; обструктивные заболевания дыхательных путей.

*Органы зрения:* пигментная дегенерация сетчатки, умеренно выраженное помутнение роговицы, которое зачастую может быть выявлено только при исследовании прозрачности сред с помощью щелевой лампы. У пациентов с тяжелой формой МПС II часто выявляется дистрофия сетчатки, приводящая к нарушению периферического и снижению сумеречного зрения. Возможен отек диска зрительного нерва, обусловленный повышением внутричерепного давления. Редко встречается глаукома.

*Центральная нервная система:* задержка психомоторного и речевого развития выражена с 1,5-3 лет. К 8 годам развивается тяжелая умственная отсталость. Характерно наличие судорог (особенно при тяжелой форме); ранними клиническими проявлениями судорожного синдрома могут быть простые абсансы с кратковременным угнетением или потерей сознания и сопутствующими двигательными или вегетативными расстройствами. У пациентов со слабо выраженными клиническими признаками судорожный синдром встречается намного реже. Появление судорог требует проведения оценки неврологического статуса. При прогрессировании заболевания часто наблюдаются генерализованные тонико-клонические пароксизмы, которые обычно хорошо поддаются монотерапии антиконвульсантами.

Нередко формируется сообщающаяся гидроцефалия, спастические пара- и тетрапарезы.

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

Описаны также случаи сдавления спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантоаксиального сустава. Симптомы могут включать нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохранных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря.

Карпальный тоннельный синдром – это частая нейропатия сдавления у пациентов в возрасте от 5 до 10 лет. В начальной стадии заболевания возникают онемение пораженной кисти, трудности выполнения тонких движений, снижение чувствительности пальцев кисти. Эти симптомы редко отмечаются ребенком и не расцениваются родителями как патологические. Позже появляются парестезии, чувство покалывания в кончиках пальцев кисти и со временем процесс может распространяться на предплечье и плечо. Пациенты редко сообщают о болевых ощущениях, пока не происходит потеря функции.

Нарушения глотания: костные изменения приводят к снижению подвижности нижней челюсти, что ограничивает способность открывать рот и жевать. Нарушения глотания отмечаются при

среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и связаны с функционированием стволовых отделов головного мозга. При нарушении их работы наблюдаются признаки псевдобульбарного или бульбарного параличей. Симптомы дебютируют 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.

*Поведенческие нарушения* - гиперактивность, расторможенность, агрессивность и упрямство, как правило, имеют место у детей со среднетяжелой и тяжелой формами мукополисахаридозов. Проблемы с поведением значительно влияют на повседневную жизнь ребенка и его социальную адаптацию. Появляясь на втором году жизни, они продолжают вплоть до 8 - 12 лет. Регресс когнитивных функций наряду с тяжелой потерей слуха, расстройством сна, особенно обусловленным 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. В дальнейшем прогрессирование нейродегенеративных изменений приводит к деменции, двигательным нарушениям, что нивелирует особенности поведения.

*Сердечно-сосудистая система:* характерно поражение клапанов сердца. Наиболее часто отмечается формирование порока митрального клапана, на втором месте поражение аортального, затем трикуспидального и клапана легочной артерии. Кардиомиопатия наблюдается гораздо реже, чем клапанные пороки.

*Желудочно-кишечная система:* вследствие ограничения объема движения нижней челюсти и затруднения разжевывания пищи, гипертрофии миндалин, макроглоссии развиваются нарушение акта глотания и слюнотечение. возможна диарея, связанная с накоплением ГАГ в нервных клетках пищеварительного тракта. С возрастом часто развиваются запоры. С ранних лет отмечается гепатоспленомегалия. Характерны пупочная и паховая грыжи.

## **ДИАГНОСТИКА**

**Алгоритм диагностики МПС II представлен на рисунке 1.**

Основными диагностическими критериями являются:

1. Характерный внешний вид пациента.
2. Повышенная экскреция дерматансульфата и гепарансульфата с мочой.
3. Снижение активности идуронат-2-сульфатазы в культуре фибробластов или изолированных лейкоцитов.
4. Возможна пренатальная диагностика посредством анализа ферментов при биопсии амниоцитов или ворсинок хориона.
5. Мутация в гене идуронат-2-сульфатазы.

Скрининг-тест: количественный и качественный анализ ГАГ в моче. Золотой стандарт для диагностики МПС II – выявление дефицита идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах, фибробластах или плазме. При семейном анамнезе заболевания следует проводить молекулярное генетическое тестирование на специфические мутации. Еще один метод - измерение активности фермента в сухом пятне крови.

Диагноз МПС II должен быть подтвержден биохимическим или генетическим анализом.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Проводится с другими типами муколипидозов, ганглиозидозом.

Основными отличительными чертами МПС II от синдрома Гурлер являются: прозрачная роговица, более медленное прогрессирование заболевания.

## ВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С МПС II

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 мес. - проходить обследование в многопрофильных стационарах. Длительность нахождения в стационаре / дневном стационаре 21-28 дней. Лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в табл. 1.

Таблица №1  
Частота проведения обследования у детей с МПС II типа

Исследования	Первоначальная оценка	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Один раз в 2 года
<b>Демографическая характеристика</b>	х			
<b>История болезни</b>	х			
<b>Оценка общего вида</b>	х	х		
<b>Клинический осмотр</b>	х	х		
<b>Оценка ЦНС</b>				
Компьютерная томография или МРТ головного мозга	х			х
Когнитивное тестирование (DQ/IQ)	х		х	
Скорость нервной проводимости/ ЭМГ	х			х
<b>Оценка слуха</b>				
Аудиометрия	х		х	
<b>Оценка зрения</b>				
Острота зрения	х		х	
Осмотр сетчатки глаза	х		х	
Исследование роговицы	х		х	
<b>Дыхательная система</b>				
ФВД	х		х	
<b>Исследование сна/полисомнография</b>	х		х	
<b>Обследование сердечно-сосудистой системы</b>				
Электрокардиограмма	х		х	
Эхокардиография	х		х	
<b>Опорно-двигательный аппарат</b>				
Рентгенографии скелета	х			х
<b>Желудочно-кишечный тракт</b>				
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	х			

фермента				
----------	--	--	--	--

*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.*

Наблюдение пациентов с МПС II 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.
- 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 атлантоаксиального сустава может быть выявлена при рентгенографии шейного отдела позвоночника с нагрузкой, однако для подтверждения компрессии спинного мозга вследствие утолщения его оболочек требуется проведение МРТ.

### **ПРИМЕР ДИАГНОЗА**

*- Мукополисахаридоз 2 типа (синдром Хантера). Вторичная дилатационная кардиомиопатия. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. НК II А степени. Задержка психоречевого развития. Особенности формирования познавательной деятельности, общая моторная неловкость. Контрактуры верхних конечностей. Сгибательные контрактуры коленных суставов. Функции нарушения суставов I степени. Эквинусная деформация стоп. Дисфункция билиарного тракта. Аденоидит. Аллергический ринит, персистирующая форма. Двусторонний средний экссудативный отит. Ангиопатия сетчатки.*

### **ЛЕЧЕНИЕ**

#### **1. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ).**

Для проведения ферментозаместительной терапии при МПС II типа применяют идурсульфазу (Элапраза; код АТХ А16АВ09).

Данный препарат является первым и единственным средством ферментозаместительной терапии синдрома Хантера на сегодняшний день. Это очищенная рекомбинантная форма фермента идуронат-2-сульфатазы, производимая на клеточной линии человека, способная обеспечить профиль гликозилирования, аналогичный природному ферменту. При удовлетворительной переносимости препарата ферментозаместительная терапия проводится постоянно, пожизненно, непрерывно в дозе 0,5 мг/кг один раз в неделю в виде внутривенной инфузии на протяжении 3 ч с максимальной скоростью введения до 40 мл/ч в условиях стационара. Время инфузий сокращать не следует.

ФЗТ позволяет значительно улучшить состояние пациентов, добиться уменьшения размеров селезенки и печени, увеличения показателей функции внешнего дыхания, снижения уровней ГАГ в моче. Препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер, поэтому инфузия проводится через периферический или центральный венозный доступ и контролируется медицинским персоналом. Лечение прекращается при развитии опасных для жизни нежелательных явлений.

*Побочные эффекты:* возможна анафилактическая реакция, зуд, крапивница, головная боль, повышение артериального давления, боли в животе, гипервозбудимость.

## **2. 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 церебро-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 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, антибактериальной терапии, по показаниям - хирургического вмешательства.

### **Активная иммунизация**

Частые респираторные инфекции обуславливают проведение вакцинации против пневмококковой и гемофильной инфекций.

### **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 II 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**

Смерть часто наступает в возрасте от 10 до 15 лет, и, как правило, в результате сердечных и респираторных осложнений, но описаны случаи смерти в 50-60 лет.



Рис. 1. Диагностика МПС II типа

