



МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ

Ассоциация медицинских генетиков

2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА	4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	7
КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	9
Период новорожденности	9
Детство	9
Подростковый и взрослый возраст	11
Сердечно-сосудистая система	12
Опорно-двигательный аппарат	15
Нервная система	21
Офтальмологические изменения	23
Система ЛОР-органов	27
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА	29
БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	29
Определение гликозаминогликанов	29
Определение активности фермента	30
ДНК-ДИАГНОСТИКА	31
ЛЕЧЕНИЕ	31
ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	31
ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МПС	32
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при МПС I	33
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при МПС II	34
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при МПС IV	35

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при МПС VI	35
СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ	36
МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С МПС.....	36
Приложение 1. СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ	39
Приложение 2. СВЯЗАННЫЕ ДОКУМЕНТЫ	42
Приложение 3. АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МПС	43
Приложение 4. СХЕМА МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С МПС, ОРГАНИЗАЦИЯ И ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.....	44
Приложение 5. УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МПС	45
Приложение 6. ЭТАПЫ МАРШРУТИЗАЦИИ И ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С МПС В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ.....	47

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Гликозаминогликаны

Мукополисахаридоз

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Ферментозаместительная терапия

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАГ – гликозаминогликаны

КТ – компьютерная
томография

ЛБН – лизосомные болезни
накопления

МПС – мукополисахаридоз

МРТ – магнитно-резонанс-
ная томография

ССС – сердечно-сосудистая
система

ТГСК – трансплантации гемо-
поэтических стволо-
вых клеток

УЗИ – ультразвуковое
исследование

ФВД – функция внешнего
дыхания

ФЗТ – ферментозамести-
тельная терапия

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМГ – электронейромиогра-
фия

Эхо-КГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Лизосомные болезни накопления (ЛБН) – группа наследственных моногенных заболеваний, связанных с нарушением функции лизосом.

Мукополисахаридозы (МПС) – группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов, приводящих к поражению органов и тканей. Обусловлены данные заболевания мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул.

Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) – лечение, заключающееся во введении препарата (рекомбинантного фермента) пациентам с наследственным дефектом метаболизма.

Множественный дизостоз – прогрессирующая костная дисплазия.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – пересадка гемопоэтических стволовых кроветворных клеток костного мозга.

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) – группа наследственных болезней обмена веществ, обусловленных накоплением гликозаминогликанов (ГАГ) в органах и тканях, вследствие мутаций в генах, кодирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул. Накопление частично деградированных ГАГ в лизосомах приводит к гибели клеток и тканей и сопровождается нарушением функции органов и систем. В зависимости от дефекта лизосомного фермента, принимающего участие в каскадных реакциях расщепления ГАГ и определяющего развитие основных клинических проявлений болезни выделяют 11 типов МПС (таблица 1).

Таблица 1

Классификация мукополисахаридозов

МПС	Подтип	Синдром	Ген	Ферментный дефект	Локус	ОМIM
I	МПС IH	Гурлер	IDUA	Дефицит альфа-L-идурунидазы	4p16.3	607014
	МПС IH/S	Гурлер-Шейе				607015
	МПС IS	Шейе				607016
II	МПС II	Хангера	IDS	Дефицит идуронат-2-сульфатазы	Xq28	309900
III	МПС IIIA	Санфилиппо	SGSH	Дефицит гепаран-N-сульфатазы	17q25.3	252900
	МПС IIIB		NAGLU	Дефицит N-ацетил-α-глюкозаминидазы	17q21.2	252920
	МПС IIIC		HGSNAT	Дефицит гепаран-α-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы	8p11.21	252930
	МПС IIID		GNS	Дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы	12q14	252940
IV	МПС IVA	Моркио	GALNS	Дефицит галактозамин-6-сульфатазы	16q24/3	253000
	МПС IVB		GLB1	Дефицит β-галактозидазы	3p21.33	253010
VI	МПС VI	Марото-Лами	ARSB	Дефицит N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаз	5q14.1	253200
VII	МПС VII	Слая	GUSB	Дефицит β-глюкуронидазы	7q21.11	253220
IX	МПС IX	Недостаточность гиалуронидазы	HYAL1	Дефицит гиалуронидазы	3p21.31	601492

Суммарная частота МПС в мире составляет примерно 1:25000 новорожденных, в зависимости от популяции, частота определенных типов МПС может различаться.

Заболевания данной группы отличаются мультисистемным поражением и прогрессирующим течением, что в конечном итоге приводит к тяжелой инвалидизации больного и сокращению продолжительности жизни. Ранние клинические проявления МПС характеризуются значительным разнообразием: задержкой роста, огрубением черт лица, задержкой психомоторного и речевого развития, умственной отсталостью, поражением нервной системы, сердечно-сосудистыми нарушениями, гепатоспленомегалией, скелетной дисплазией и множественными дизостозами, офтальмологическими изменениями и патологией ЛОР-органов.

Ранняя диагностика и своевременная медицинская помощь больным МПС – ферментозаместительная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, позволяет контролировать течение болезни, добиться оптимального клинического эффекта, предупредить развитие ранней инвалидизации и сохранить качество жизни пациентов.

В нашей стране нередки случаи, когда между первыми симптомами болезни и установленным диагнозом МПС проходит от 3 до 10 лет, что не позволяет применить высокоэффективные методы лечения пациентов. Диагноз МПС устанавливают на стадии выраженных нарушений, хронической патологии ЛОР-органов и сердечно-легочной системы, необратимых изменений опорно-двигательного аппарата, утраты возможности вести нормальный образ жизни и рождения здоровых детей в семье.

С 1 января 2019 г. во исполнение Федерального закона от 3 августа 2018 г. № 299-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Постановления Правительства РФ от 26 ноября 2018 г. № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемо-

литико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации», все больные мукополисахаридозом I, II и VI типов обеспечиваются препаратами ФЗТ за счет средств федерального бюджета.

Данные методические рекомендации по ранней диагностике МПС, созданные в рамках образовательной программы «Орфанные болезни», позволяют врачам различных специальностей – педиатру, отоларингологу, неврологу, офтальмологу, кардиологу, пульмонологу, травматологу-ортопеду, хирургу-ортопеду, врачу УЗИ-диагностики на основании сочетания ранних симптомов (фенотипических признаков) выявить группу риска по МПС и направить пациента на медико-генетическую консультацию к врачу-генетику и/или направить образцы биологического материала в медико-генетическую лабораторию для лабораторного подтверждения диагноза.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Большинство заболеваний из группы МПС имеют аутосомно-рецессивный тип наследования, за исключением МПС II типа, который наследуется по X-сцепленному рецессивному типу.

При аутосомно-рецессивном типе наследования родители, являющиеся гетерозиготными носителями мутации, имеют 25% вероятность рождения больного ребенка, независимо от пола; 50% составляет вероятность рождения ребенка с гетерозиготным носительством мутаций без симптомов заболевания и 25% – рождения здорового ребенка неносителя мутаций МПС.

При X-сцепленном рецессивном типе наследования (МПС II типа) риск рождения больного ребенка зависит от генетического статуса женщины. Если женщина является носителем мутации (при МПС II типа – это 2/3 матерей), риск рождения больного сына составляет

50%. У больного мужчины все дочери будут здоровыми носителями, сыновья – здоровы. В литературе есть описания случаев гонадного мозаицизма при МПС II типа.

Таким образом, важным аспектом медико-генетического консультирования пациента (семьи) при подозрении на МПС является сбор семейного анамнеза, анализ родословной и выполнение биохимического и молекулярно-генетического тестирования. При МПС II типа в родословной больного часто выявляются родственники мужского пола по материнской линии с установленным диагнозом МПС либо имеющие клинические проявления МПС.

При выявлении больных МПС необходимо предложить семье обследовать младших сестер и братьев больного ребенка с целью установления диагноза на стадии минимальных клинических проявлений, а иногда и в доклинической стадии.

В случае высокого риска рождения ребенка с МПС в семье, наличия больного кровного родственника или установленного носительства известной мутации МПС у одного из супругов, врач-генетик обязан информировать будущих родителей о рисках и рекомендовать проведение дородовой диагностики или использование методов преимплантационной генетической диагностики в ходе применения репродуктивных технологий (ЭКО) для наступления беременности.

Пренатальная (дородовая) диагностика проводится в семьях, имеющих повышенный риск рождения больного МПС ребенка. Определение рисков целесообразно осуществить в ходе медико-генетического консультирования еще до наступления беременности.

Врач-генетик также информирует будущих родителей, о том, что молекулярно-генетического исследование плода возможно только в случае установленной известной мутации в семье. Молекулярно-генетическая диагностика МПС у плода проводится на сроке 10-14 недель беременности после биопсии ворсин хориона, на сроке 16-20 недель беременности после амниоцентеза. Биохимический анализ активности фермента у плода также может быть выполнен в биопате ворсин хориона.

В настоящее время для диагностики МПС не существует специфических ультразвуковых маркеров плода кроме неиммунной водянки, встречающейся и при ряде других заболеваний.

При подозрении на МПС у пациента всем врачам-специалистам рекомендовано:

- уточнить диагноз МПС с применением биохимических и молекулярно-генетических методов обследования.

При установленном диагнозе МПС в семье в ходе медико-генетической консультации рекомендовано провести:

- анализ родословной с целью поиска других больных МПС членов семьи;
- определение генетического статуса ближайших родственников больного;
- определение рисков рождения больного ребенка в семье и, при необходимости, тактики пренатальной диагностики.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Период новорожденности

Новорожденные с МПС имеют, как правило, обычный фенотип и ничем не отличаются от здоровых детей. Иногда эти дети крупные к сроку гестации (имеют бóльшую массу, чем новорожденные того же срока), но уже с первых месяцев может проявиться задержка физического развития.

Специфические симптомы МПС появляются после периода новорожденности, на 2-3 месяце жизни, наиболее выражены клинические проявления МПС на первых годах жизни.

Детство

Установлено, что для всех болезней из группы МПС характерно прогрессивное течение с постепенным нарастанием тяжести клинической симптоматики и максимальной интенсивностью в препубертатном и пубертатном периодах развития ребенка. В первые месяцы жизни ребенка патологические симптомы МПС могут быть едва заметными и не несут специфического характера, поэтому остаются без внимания родителей, неонатологов,

педиатров и врачей других специальностей, или нередко объясняются другими менее значимыми и не патогномичными причинами.

В таблице 2 суммированы ранние клинико-диагностические признаки мукополисахаридозов I, II и VI типов (синдромы Гурлер, Хантера и Марото-Лами).

Таблица 2

Ранние клинико-диагностические признаки мукополисахаридозов

Клинические симптомы	Сроки появления
Трудности грудного вскармливания	первые недели жизни
«Огрубление» черт лица: запавшее переносье, увеличение полноты губ и надбровных дуг; гипертелоризм глаз, низко посаженные ушные раковины	3-4 месяц
Короткая шея	5-6 месяц
Увеличение размеров головы (мегалоцефалия)	5-7 месяц
Потеря эластичности кожи и ее утолщение	7-8 месяц
Увеличение объема живота вследствие диффузной мышечной гипотонии и гепатоспленомегалии (от 2-3 до 5-6 см)	7-9 месяц
Формирование грыж: пупочной, паховой, пахово-мошоночной	до 6-8 месяца. Часто бывают на 1-х месяцах жизни и сразу после рождения
Кифоз грудного и поясничного отделов позвоночника	8-10 месяц
Задержка темпов психомоторного развития	3-6 месяц
Увеличение размеров языка	6-7 месяц
Врожденный вывих тазобедренных суставов	с рождения
Небольшое ограничение разгибания межфаланговых и крупных суставов	с 9-11 месяцев жизни; в тяжелых случаях бывают с 3-4 месяцев жизни (интерпретируются как повышение мышечного тонуса)
Снижение темпов роста тела, относительно возрастных норм	с 12 месяцев
Нарушение сна, апное во сне	7-10 месяц
Рецидивирующие риносинуситы, отиты	7-8 месяц
Визуальные признаки помутнения роговицы	9-10 месяц
Снижение слуха	9-10 месяц
Гиперактивность	10-12 месяц
Гипертрофия глоточной и небных миндалин	с 6 месяцев

Данные, приведенные в таблице 2 демонстрируют, что первые признаки МПС проявляются уже в первые месяцы жизни ребенка; по мере роста и развития больного МПС количество симптомов и их тяжесть постепенно нарастают, вовлекая в патологический процесс практически все жизненно важные органы и системы организма. Самыми ранними симптомами заболевания являются трудности грудного вскармливания (в частности обусловленные особенностями строения носоглотки – запавшее переносье, узкие носовые ходы, затрудняющие дыхание ребенка во время акта сосания), которые вынуждают родителей обращаться к врачам различных специальностей.

Перечисленные в таблице 2 ранние симптомы болезни относятся, в основном, к наиболее тяжелым типам МПС: синдромам Гурлер и Хантера. Более легкие формы заболевания (клинические варианты I типа МПС – синдромы Гурлер-Шейе и Шейе, легкая форма синдрома Хантера и синдром Марото-Лами) могут формировать клиническую симптоматику существенно позже, имея широкий диапазон дебюта от второго полугодия жизни ребенка до 2-3 летнего и даже 5-6 летнего возрастов.

Выявление у ребенка сочетания (комбинации) даже 1-2 симптомов, суммированных в таблице 2, позволяет врачу-специалисту отнести пациента к группе риска по МПС и является основанием для:

- направления пациента на медико-генетическую консультацию к врачу-генетику;
- направления образца биологического материала (моча и сухие пятна крови) в медико-генетическую лабораторию для биохимического анализа на содержание ГАГ и их фракций в моче и определение активности лизосомных ферментов (гидролаз) в пятнах крови.

Подростковый и взрослый возраст

МПС характеризуются вариабельным возрастом манифестации и скоростью прогрессирования заболевания. При мягких формах болезнь прогрессирует достаточно медленно и симптомы заболевания могут оставаться незамеченными длительное время вплоть до взрослого возраста. Например, карпальный тоннельный синдром может быть диагностирован уже на поздних стадиях развития,

на этапе необратимой контрактуры дистальных межфаланговых суставов с нарушением или потерей чувствительности пальцев и парезом мышц тенара. Поздняя диагностика обусловлена тем, что дети могут не предъявлять жалобы на болевые ощущения в кисти. Стеноз позвоночного канала, помутнение роговицы, гидроцефалия и другие проявления МПС также могут быть длительно не диагностированными, поэтому требуют проведения специализированных функциональных исследований и мониторинга эффективности лечения.

Мукополисахаридозы – мультисистемные заболевания, и врачи любой специальности могут столкнуться с необходимостью исключения этих болезней.

Сердечно-сосудистая система

Распространённость и тяжесть сердечно-сосудистой патологии среди пациентов с МПС составляет 60-90%. Особенно часто она встречается при МПС, протекающих с нарушением катаболизма дерматансульфата (МПС I, II и VI). Патология дыхательной системы и пороки развития скелета, ограничивающие объем возможной физической активности, часто маскируют сердечно-сосудистую недостаточность и затрудняют раннюю диагностику кардиологической патологии у больных МПС.

Развитие сердечно-сосудистых нарушений является следствием прогрессирующей инфильтрации ГАГ миокарда, клапанов сердца, стенок коронарных сосудов и проводящей сосудистой системы.

Кардиоваскулярные проявления при МПС:

- патология клапанов сердца;
- кардиомиопатия;
- артериальная гипертензия;
- легочная артериальная гипертензия;
- нарушение ритма и проводимости;
- патология коронарных сосудов сердца.

Наиболее часто у пациентов с МПС диагностируется патология клапанного аппарата сердца, протекающая с регургитацией и/или стенозом

клапанов. В большинстве случаев выявляется поражение митрального и аортального клапанов, реже трикуспидального и легочного. Изменения могут стать гемодинамически значимыми на более поздних стадиях болезни. Поражение клапанов левой половины сердца (митрального и аортального) протекает тяжелее. Часто створки митрального клапана значительно утолщены, подклапанный аппарат представлен укороченными сухожильными хордами и толстыми сосочковыми мышцами, что приводит к дисфункции и малоподвижности створок. Отложения кальцификатов обычно возникают в области кольца митрального клапана. Аортальный клапан имеет сходную картину прогрессирующего утолщения и дисфункции. Эти патологические изменения выражаются в регургитации (недостаточности) и/или стенозе, что можно легко идентифицировать при помощи эхокардиографии с доплеровским исследованием. Утолщение клапанов сердца в сочетании с их дисфункцией отмечается более чем у 80% пациентов с МПС I, II, VI типа (включая медленно прогрессирующие формы), реже при МПС III и IV типов.

У детей с МПС артериальная гипертензия отмечается реже (у 20% больных), чем патология клапанного аппарата сердца. Примерно с такой же частотой выявляется кардиомиопатия. У 10-20 % пациентов диагностируется легочная гипертензия, редко – дилатация восходящей аорты.

Важно отметить, что накопление ГАГ в стенках коронарных сосудов сопровождается диффузным сужением просвета коронарных артерий. Процесс может начаться в течение первого года жизни, а к 5 годам возможно развитие полной обструкции. Внезапная смерть от обструкции коронарной артерии может произойти как во время эпизода острой респираторной инфекции, так и во время колебаний артериального давления.

По данным отдельных исследователей, сердечная недостаточность наблюдается в течение первых недель жизни у пациентов с синдромом Гурлер, хотя у большинства детей не отмечается никакой кардиальной симптоматики. При физикальном обследовании выявляются сердечные шумы, однако их отсутствие не исключает поражения сердца.

Инфильтрация ГАГ проводящей системы сердца может стать причиной развития потенциально летальной аритмии (полной блокады сердца) и потребовать установки постоянного пейсмейкера.

Своевременная диагностика патологии сердечно-сосудистой системы пациентов с МПС может быть затруднена по разным причинам. Следует отметить, что физикальный осмотр часто затруднен из-за выраженных дыхательных нарушений, снижения интеллекта, множественных дизостозов и контрактур конечностей, затрудняющих измерение артериального давления и частоты пульса, короткая шея препятствует оценке шума над сосудами шеи.

Обследование

При обследовании из неинвазивных методов приоритетными являются электрокардиограмма (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ). Эти универсальные, достаточно простые в использовании и экономически эффективные инструментальные методы дают возможность оценить анатомические и функциональные особенности сердца больных МПС и выявить нарушения со стороны проводящей системы. Использование доплеровского сканирования при ЭхоКГ позволяет оценить параметры гемодинамики. Проводить исследования необходимо не реже 1 раза в год.

Методы магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) применяются ограничено из-за необходимости седации и с осторожностью при наличии имплантированных устройств. Данные методы не используются в плановом порядке у детей.

Мониторинг показателей гемостаза является необходимым лабораторным исследованием у пациентов с МПС.

Полиморфная клиническая картина обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению и широкое использование симптоматической терапии у пациентов с МПС, в том числе применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков и антикоагулянтов. Коррекция сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии проводится с использованием рекомендованных методов лечения детской кардиологии. По показаниям решается вопрос о необходимости хирургической коррекции порока сердца или постановка кардиостимулятора.

Ранняя диагностика МПС и своевременное начало патогенетической терапии позволяют избежать формирования пороков сердца и сердечно-сосудистой недостаточности.

Детским кардиологам рекомендовано направить пациента на консультацию к врачу-генетику и/или на лабораторную диагностику МПС при наличии следующих показаний:

- недостаточность и/или стеноз митрального клапана;
- недостаточность и/или стеноз аортального клапана;
- недостаточность митрального и аортального клапанов сердца (а также трикуспидального и легочного клапанов);
- кардиомиопатия у детей неизвестной этиологии.

Опорно-двигательный аппарат

Задачей ортопеда при первичном обследовании ребенка первых месяцев жизни и подозрении на МПС является сопоставление ортопедических и неортопедических признаков болезни.

При всех типах МПС имеет место прогрессирующая патология суставов, специфика и скорость ее прогрессирования различаются при различных типах болезни. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (ОДА) обусловлены как первичными нарушениями со стороны суставного хряща и соединительно-тканых структур суставов, так и патологией костной ткани. Ведущими звеньями патогенеза суставных изменений у больных МПС I, II, III, VI и VII типов является прогрессирующий апоптоз хондроцитов, гиперплазия синовиальной оболочки и воспалительная деструкция сустава, как следствие активации воспалительных каскадов с выбросом провоспалительных цитокинов и дерматансульфата – прямого медиатора апоптоза хондроцитов.

Артропатия при МПС I, II, VI и VII типов носит прогрессирующий характер с ограничением подвижности во всех суставах с формированием типичного спектра контрактур при отсутствии выраженных признаков локального и системного воспаления. При МПС III типа артропатия менее выраженная, имеет схожие изменения. При МПС IV типа прогрессирующая артропатия сопровождается гипермобильностью

мелких суставов с картиной скелетной дисплазии: гипермобильность суставов кисти с ульнарной ее девиацией, значительная разница в амплитуде активных и пассивных движений, снижение силы схвата.

Клиническое обследование опорно-двигательного аппарата при МПС включает: основную диагностику; планирование дальнейшего, в том числе динамического, обследования и наблюдения; лечение и оценка его эффективности. Ортопедические симптомы, которые могут быть выявлены у ребенка с МПС на первом году жизни, суммированы в таблице 3.

Ограничение разгибания в локтевых суставах и ограничение отведения в тазобедренных суставах. Особенность контрактур при МПС в том, что они не жесткие, а пружинящие, но не дающие возможности ни полного разгибания в локтевых суставах, ни полного отведения бедра в положение Лоренц 1 до ровной поверхности стола. У здорового младенца при мышечной дистонии (младенческий сколиоз) как правило, разгибание в локтевом суставе ограничено с одной стороны и отведение бедра также ограничено с этой же стороны. При пальпации мышц у ребенка с МПС мышцы мягкие (при дистонии более плотные).

В процессе лечения «дисплазии» тазобедренных суставов у больных МПС нет положительной динамики при УЗИ обследовании, нет полного отведения бедер.

Тотальный кифоз грудного и поясничного отделов. При осмотре здорового ребенка первого года жизни в положении «присаживания» определяется тотальный кифоз грудного и поясничного отделов позвоночника, который исправляется в положении лежа на животе и при поднимании ног младенца вверх. У ребенка с МПС при выполнении аналогичных манипуляций наблюдается стойкое кифозирование позвоночника на уровне Th11-Th12, L1-L2. В области вершины кифоза пальпируются остистые отростки позвонков, формирующих кифоз. При повышенном мышечном тоне у ребенка кифоз всегда исправляется в положении на животе при поднимании ног, а в положении на боку кифоз может определяться.

Клиническое обследование ОДА при МПС

Симптомы	Описание	Значение
Задержка двигательного развития	Позднее освоение ребенком двигательных навыков (сидения, самостоятельной ходьбы), неловкость, неуклюжесть	Клинические проявления, особенно при отсутствии осложненного перинатального анамнеза, являются основанием для мониторинга и дополнительных обследований пациента
Нарушение походки	«Утиная» походка – раскачивание корпуса при ходьбе; «тройное сгибание» – согнутые коленные и тазобедренные суставы, наклон корпуса вперед; частые падения	Могут быть связаны как с ограничением амплитуды движения в суставах (контрактуры), так и с вторичной миопатией (слабость средних ягодичных мышц)
Низкая толерантность к нагрузкам	Дети плохо переносят нагрузки, в том числе – повседневные, часто просятся на руки и нуждаются в отдыхе	Совокупный эффект поражения ОДА и других органов и систем, нередко интерпретируемый как основание для обращения к ортопеду
Нарушение со стороны пояса верхних конечностей	Ограничение активного и пассивного отведения в плечевых суставах	Ранний и характерный симптом, часто не получающий своевременной интерпретации (отражает как мышечные, так и суставные нарушения)
Нарушения мелкой моторики	Дети с трудом манипулируют как крупными, так и мелкими предметами, затруднен кистевой хват и селективный контроль движений	При МПС I, II, VI и VII – проявления сочетания артропатии мелких суставов, стеноза карпального канала и стенозирующего лигаментита; при МПС IV – следствие мышечной слабости и деформации лучезапястного сустава
Деформация позвоночника	Кифоз груднопоясничного отдела; сколиоз	Носят прогрессирующий характер и могут существенно влиять на прогноз течения заболевания
Грудная клетка	«Бочкообразная» форма, килевидная деформация	Выявляются рано и требуют дифференциальной диагностики (в первую очередь – с рахитом)
Патология тазобедренных суставов	Прогрессирующий подвывих и вывих бедра	Нарастающая сгибательно-приводящая контрактура; болевой синдром
Деформации кистей	При МПС I, II, VI и VII – «когтистая лапа»; при МПС IV – ульнарная девиация и разболтанность суставов	Синдром карпального канала у детей наиболее часто встречается при МПС и должен быть основанием для детального обследования
Деформации стоп	У детей младшего возраста могут быть умеренные вальгусные деформации; у подростков возможны прогрессирующие каво-варусные деформации	В младшем возрасте – компенсаторная установка; каво-варусные деформации отражают прогрессирование невропатии и артропатии

Сгибательные контрактуры мелких суставов конечностей.

При многих типах МПС у детей первого года жизни развиваются сгибательные контрактуры в пястнофаланговых и межфаланговых суставах симметрично в обеих кистях, обусловленные сдавлением срединного нерва, формируется так называемая «когтистая» кисть. В литературе описаны случаи рассечения карпальной связки у детей до года.

Рентгенологическое исследование больным МПС проводится с целью постановки синдромального диагноза, оценки динамики патологии ОДА, планирования оперативных вмешательств, оценки эффективности лечения и оценка рисков (таблица 4).

Таблица 4

Тяжесть рентгенологических нарушений при МПС

Тип	Тяжесть	Типичный возраст больного
МПС IН (синдром Гурлер)	+++	1 – 2 года
МПС IS (синдром Шейе)	+	Различный (детский) возраст
МПС II	++	2 – 4 года
МПС III	+ / ++	Ранний детский возраст
МПС IV	+ / ++ / +++	1 – 3 года
МПС VI	++	2 – 4 года
МПС VII	+ / ++ / +++	Младший детский возраст

ХАРАКТЕРНЫЕ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПРИ МПС:

Множественный дизостоз: череп

- Макроцефалия
- Утолщение костей свода
- «Матовое стекло»
- Удлиненное турецкое седло (в форме J)

Множественный дизостоз: грудная клетка

- Платиспондиллия
- Фестончатость задних отделов тел позвонков
- Клювовидные передние отделы
- Клиновидность
- Широкие ключицы
- Широкие ребра («веслообразные»)

Множественный дизостоз: таз

- Широкие крылья подвздошных костей
- Диспластичные вертлужные впадины
- Вальгусные деформации проксимальных отделов бедренных костей

Множественный дизостоз: кисти

- Уменьшение карпального угла
- Короткие широкие пястные кости
- Короткие широкие фаланги
- Истонченные основания II-IV пястных костей

Множественный дизостоз: особенности МПС IV

- Нормальная толщина костей свода черепа
- Гипоплазия зубовидного отростка
- Выраженная платиспондиллия
- Вальгусная деформация нижних конечностей
- Деформация эпифизов

«СВЕТОФОР»

Ортопедических проявлений при МПС:



Угрожающие жизни

- Цервикальный стеноз
- Инфантильный сколиоз

Ведущие к потере возможности передвижения

- Множественные прогрессирующие контрактуры
- Стеноз грудно-поясничного отдела

Нарушающие качество передвижения

- Подвывихи и вывихи суставов
- Осевые деформации конечностей
- Тоннельный синдром

Выявление у ребенка ранних клинических (рентгенологических) признаков МПС, сочетания 1-2 «подозрительных» симптомов (поражение скелета по типу множественного дизостоза, х-образная деформация нижних конечностей, деформацию грудной клетки, задержку роста), позволяет врачу-специалисту отнести пациента к группе риска по МПС, и является основанием для:

- направления пациента на консультацию к врачу-генетику;
- направления образца биологического материала (моча и сухие пятна крови) в медико-генетическую лабораторию, для биохимического анализа на содержание ГАГ, их фракций в моче и определение активности лизосомных ферментов (гидролаз) в пятнах крови, проведения своевременной клинико-лабораторной верификации диагноза МПС и назначения патогенетической терапии.

Нервная система

Одним из самых частых ранних клинических проявлений поражения нервной системы при МПС является нарушение динамики психоречевого развития. Данный симптом характерен для тяжелого течения МПС I, II типов, МПС III и VII типов. При МПС IV и VI типов интеллект больных всегда сохранен. Динамика психоречевого развития переменчива, зависит от типа МПС и скорости прогрессирования болезни. При тяжелом течении МПС I, II типов, а также при МПС III типа, задержка психоречевого развития может наблюдаться с конца первого, начала второго года жизни. При более мягком течении МПС I и II типов психоречевое развитие может соответствовать возрасту до 2-4 лет, а затем остановиться и перейти в стадию регресса. В некоторых случаях развитие ребенка идет замедленными темпами, а затем имеющиеся навыки регрессируют. При МПС II, III типов интеллектуальные нарушения могут сопровождаться нарушением поведения: гиперактивностью, моторной расторможенностью.

Прогрессирующая сообщающаяся гидроцефалия в раннем возрасте является наиболее частым симптомом при тяжелом течении МПС I типа (синдром Гурлер) и крайне редко встречается при мягких формах МПС I типа и других формах МПС. Клиническими проявлениями данного состояния являются рвота, беспокойство, острая потеря зрения и нистагмические движения глазных яблок. На МРТ головного мозга верифицируется картина активной гидроцефалии, по данным офтальмоскопии – отек дисков зрительных нервов. При отсутствии лечения хроническая внутричерепная гипертензия у больных с синдромом Гурлер приводит к снижению остроты зрения вплоть до полной слепоты и к усугублению задержки психоречевого развития.

Туннельный синдром карпальной области имеет место у пациентов с синдромами МПС I, II и VI типов. У большинства больных дебют клинических проявлений в виде гипотрофии мышц, деформации кисти, онемения и парестезии в кистях рук, как правило, возникает в возрасте старше 3-4 лет. Однако, при тяжелом течении болезни и грубом дизостозе, снижение скорости проведения по срединному нерву при проведении стимуляционной электронной миографии может регистрироваться и в раннем возрасте.

У пациентов с МПС IV и VI типов не выявляется неврологической симптоматики в раннем возрасте. Основной неврологический симптом – шейная миелопатия в результате нестабильности позвонков или компрессии спинного мозга твердой мозговой оболочкой на уровне шейного отдела позвоночника, которая является типичной для МПС I, IV, VI типов (гораздо реже МПС II типа в более позднем возрасте). Пациентам с данными типами МПС показано проведение МРТ головного и шейного отдела спинного мозга ежегодно с момента постановки диагноза. Это связано с рядом особенностей анестезиологического пособия при проведении поднаркозных манипуляций и оперативных вмешательств у пациентов с МПС, например, таких как значительные затруднения или невозможность проведения классической интубации. Незнание анатомических особенностей атланта-окципиального сочленения и шейного отдела позвоночника при проведении общей анестезии с переразгибанием шейного отдела позвоночника может привести к компрессии спинного мозга и последующим осложнениям вплоть до летального исхода. «Золотым стандартом» у больных с МПС I, II, IV и VI типов является проведение интубации под эндоскопическим контролем.

Детским неврологам рекомендовано направить пациента на консультацию к врачу-генетику и/или на лабораторную диагностику МПС при наличии:

- нарушений динамики психоречевого развития: замедлении, остановке, утере ранее приобретённых навыков;
- регресса интеллектуального развития;
- гидроцефалии и изменений формы черепа, особенно сопровождающихся нарушением зрения;
- нарушений поведения.

Данные симптомы должны сопровождать один или несколько признаков поражения других систем (грыжи, шумное носовое дыхание, частые риниты, отиты, скелетная патология, тугоподвижность суставов, пороки клапанной системы сердца, помутнение роговицы).

Офтальмологические изменения

Офтальмологические патологические изменения, такие как амблиопия, косоглазие и аномалии рефракции диагностируются у больных МПС всех типов, особенно часто у больных МПС I, VI и VII типов. При офтальмологическом обследовании выявляются изменения в склере, роговице, трабекулярной сети угла передней камеры глаз, сетчатке и зрительном нерве, требующие проведения своевременной коррекции для повышения зрительных функций.

Диагностика офтальмологической патологии у пациентов с МПС может быть существенно затруднена и требует дифференцированного подхода с учетом индивидуальных особенностей больного – возраста, наличия выраженной светобоязни, помутнения роговицы, наличия задержки психоречевого развития и/или умственной отсталости, поведенческих расстройств, что может потребовать проведения обследования в условиях медикаментозного сна.

При исследовании зрительных функций у больных МПС выявляется патология рефракции: миопия, гиперметропия, астигматизм. Накопление ГАГ в роговице приводит к изменениям роговичной кривизны и, как следствие, к развитию астигматизма. Накопление ГАГ в склере является причиной уменьшения осевой длины глаза и развития гиперметропии у пациентов с МПС. Инфильтрация ГАГ внутриглазных мышц способствует развитию первичного расходящегося косоглазия вследствие повышенного внутричерепного давления у детей с МПС. Оценка бинокулярной функции и подвижности глаз у детей с МПС включает оценку баланса мышечного аппарата органа зрения с помощью теста на покрытие и/или теста с призмой.

Острота зрения, если это возможно, проверяется вдаль и вблизи, с использованием проектора знаков, а также таблиц Сивцева–Головина, Орловой, колец Ландольта и т.д. Во всех случаях рекомендуется контрольное исследование рефракции в условиях циклоплегии (циклопенталат и/или тропикамид) с мониторингом динамики внутриглазного давления.

Объективная автоматическая рефрактометрия проводится у детей больных МПС, способных выполнить команду офтальмолога и неподвижно фиксировать взгляд на мишени в аппарате в течение

нескольких секунд. У детей дошкольного возраста традиционная ретиноскопия является золотым стандартом, однако, проведение этого исследования сильно затруднено при помутнении роговицы.

Исследование щелевой лампой у больных МПС позволяет обследовать оптические среды глаз и оценить прозрачность роговицы, глубину передней камеры, прозрачность хрусталика и стекловидное тело. Фотографирование рекомендовано для оценки прогрессирования помутнения роговицы.

Изменения в роговице. Помутнение роговицы при МПС обусловлено накоплением гранул желто-серого цвета, состоящих из гликозаминогликанов, которые накапливаются во всех слоях роговицы со смещением коллагеновых фибрилл в строме. Чрезмерное накопление ГАГ в роговице влияет на размер кератоцитов и нарушает сеть коллагеновых фибрилл в строме, вызывая помутнение роговицы. Помутнение роговицы у больных МПС прогрессирует диффузно и медленно с последующим нарушением зрительных функций. Помутнение роговицы может быть первоначально бессимптомным или проявляться светобоязнью. Помутнение роговицы затрудняет обследование хрусталика и заднего сегмента глаза (стекловидное тело и сетчатка). Согласно данным литературы, помутнение роговицы встречается у больных с МПС I, IV, VI и VII типа и не встречается при III типе заболевания.

Рекомендуется оценивать степень помутнения роговицы в баллах:

- 1 – роговица без помутнений
- 2 – слабое помутнение (радужка и сетчатка визуализируется)
- 3 – помутнение роговицы мешает четкой оценке радужки и глазного дна
- 4 – детали радужки и глазного дна не визуализируются

Степень помутнения может быть переменной в рамках даже одной формы МПС. Оценку данного критерия должен проводить офтальмолог.

Изменения в передней камере глаза. Накопление ГАГ во влаге передней камеры глаза сопровождается повышением внутриглазного давления и развитием открытоугольной глаукомы или узкоугольной глау-

комы (накопление ГАГ по периферии роговицы, радужной оболочке и цилиарном теле). Глаукома наблюдается у больных МПС I, II и VI типов.

Измерение внутриглазного давления. У больных МПС внутриглазное давление может быть ложно высоким. Повышенные цифровые показатели внутриглазного давления могут быть обусловлены утолщением и жесткостью роговицы из-за модифицированной стромальной архитектуры и скоплений ГАГ в лизосомах. Толщина роговицы может быть измерена с помощью пахиметрии или оптической когерентной томографии (ОКТ).

Офтальмоскопия у больных МПС проводится под медикаментозным мидриазом, позволяет обследовать диск зрительного нерва (отек, атрофию), изменения сетчатки и калибра сосудов сетчатки. Помутнение роговицы может препятствовать визуализации заднего сегмента глаза и затруднять их обследование. При офтальмоскопии в начальных стадиях болезни видны изменения, затрагивающие только сосудистое русло сетчатки, в дальнейшем патологические изменения затрагивают пигментный эпителий сетчатки и хориоидею (вплоть до хориоретинальной атрофии).

Дегенерация сетчатки. Отложение ГАГ в эпителиальных клетках сетчатки и в слое фоторецепторов приводит к потере прогрессирующих фоторецепторов. Дебют дегенерации сетчатки клинически проявляется в виде гемеропии (нарушении темновой адаптации). Патология сетчатки наиболее часто диагностируется при МПС I, II и III типа и иногда при IV типе, но не характерна для VI типа.

Отек диска и атрофия зрительного нерва. Накопление ГАГ приводит к утолщению склеры и сдавлению зрительного нерва, отеку диска и развитию атрофии зрительного нерва. Атрофия также может быть обусловлена прямым накоплением ГАГ в клетках ганглия. Другая причина атрофии зрительного нерва – глаукоматозное поражение.

Периметрия (исследование полей зрения) у больных МПС также позволяет выявить патологические изменения в сетчатке. Эти изменения находятся в прямой зависимости от структурных изменений сетчатки и характеризуются постепенным сужением полей зрения вплоть до трубчатых. Выбор методики обследования зависит от возраста и интеллектуальных способностей пациентов. Изменения

полей зрения связаны с ангиопатией, атрофией зрительного нерва, дегенерацией сетчатки и глаукомой. Оценку значительных дефектов можно получить с помощью простых методов сравнения, это обследование легко сможет провести окулист, невролог и педиатр. Врач-специалист обращается к ребенку и привлекает его внимание, а затем рукой с предметом водит медленно с дальней периферии. Ребенок с нормальным полем зрения совершит очень быстрое движение головы или саккадическое (скачкообразные) движение глаз в направлении руки с предметом врача-специалиста.

Электрофизиологические исследования выполняется больных МПС с целью изучения функционального состояния органа зрения. Наиболее информативными являются исследование зрительно вызванных потенциалов и электроретинография. Первое исследование используется для функциональной оценки зрительного нерва, второе – при патологических изменениях сетчатки

Ультразвуковое исследование глаз (офтальмоэхография) проводится у больных МПС во всех случаях, когда помутнение роговицы препятствует обследованию глазного яблока. Офтальмоэхография дает возможность структурной оценки и определения передне-заднего (осевого) размера глаза с помощью ультразвукового А/В-скана. С помощью ультразвуковой биомикроскопии (UBM) и оптической когерентной томографии проводится корректное обследование трабекулярной сети угла передней камеры и других структур переднего отрезка глаза.

Врачам-офтальмологам рекомендовано направить пациента на консультацию к врачу-генетику и/или на лабораторную диагностику МПС пациентов при наличии признаков/изменений, представленных в таблице 5.

Система ЛОР-органов

Одной из частых сопутствующих патологий у больных МПС является поражение ЛОР-органов, однако в настоящее время корреляции между специфическими симптомами и типом МПС не выявлено.

Офтальмологические показания для исключения МПС

<i>КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ</i>			
Метод диагностики	Структура	Признак	Степень важности признака
Биомикроскопия	Роговица	Помутнение роговицы (1-4 балла)	+++
	Передняя камера	Нарушение прозрачности влаги	++
	Склера	Первичное уплотнение	+
Гониоскопия	Угол передней камеры	Отложения ГАГ в трабекулярной сети	++
Офтальмоскопия	Диск зрительного нерва	Отек	+++
		Атрофия	+++
	Сетчатка	Отложение ГАГ в пигментном эпителии и/или фоторецепторах, и/или хороидеи	++
<i>ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ</i>			
Методика	Изменения		Степень важности изменений
Пахиметрия	Утолщение толщины роговицы		+++
Офтальмотонометрия	Повышение показателей внутриглазного давления (с учетом толщины роговицы)		+++
Периметрия	Изменение полей зрения в соответствии с пораженной структурой		++
Электрофизиологическое исследование (ЗВП, ЭРГ)	Изменения в соответствии с поражениями		++

Дебют частых воспалительных заболеваний уха, горла и носа у пациентов с МПС приходится на ранний детский возраст (средний возраст 2 года), в отличие от здоровых детей, страдающих заболеваниями ЛОР-органов с началом посещения дошкольного учреждения.

На первый взгляд, жалобы, с которыми родители ребенка с МПС обращаются к оториноларингологу (ЛОР-врачу), выглядят «обыкновенными». Следует обратить особое внимание на то, что у ребенка с МПС довольно часто отмечается сочетанное поражение ЛОР-органов – снижение слуха, рецидивирующие острые средние отиты, остановка дыхания во сне, многократные эпизоды острых респираторных инфекций (ОРИ), постоянное затруднение носового

дыхания, риниты, задержка психоречевого развития с патологией других органов и систем.

Поражение органа слуха у больных МПС обусловлены нарушением вентиляции среднего уха, в результате чего развиваются рецидивирующие острые средние отиты и обострения экссудативных средних отитов.

Тугоухость у больных МПС в период ранних клинических проявлений болезни обусловлена поражением звукопроводящей системы. К прогрессирующему снижению и потере слуха у больных МПС приводят частые инфекции верхних дыхательных путей, экссудативный средний отит, рецидивирующие эпизоды острого среднего отита, аденотонзиллярная гипертрофия, дисфункция евстахиевой трубы. По мере роста ребенка появляется сенсоневральный компонент. Большинство пациентов с МПС на момент окончательной диагностики заболевания имеют смешанную тугоухость.

Носовое дыхание у больных МПС часто затруднено. Ринит носит хронический характер с частыми обострениями. Местная симптоматическая терапия малоэффективна, с кратковременным положительным результатом.

Носоглотка больных МПС имеет значительно меньший поперечный размер по сравнению со здоровыми детьми вследствие накопления ГАГ. Аденоиды, как правило, гипертрофированы, следствием чего у детей с МПС отмечаются частые аденоидиты, осложняющиеся отитами и синуситами. Также часто имеет место синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).

Гортань. Патологические изменения гортани у больных МПС, основным симптомом которых является огрубление голоса, обусловлены утолщением голосовых складок, увеличением и отечностью черпаловидных хрящей, что приводит к несмыканию голосовых складок при фонации.

Врач-оториноларинголог должен насторожиться при наличии ЛОР-патологии, трудно поддающейся стандартному лечению в сочетании с патологией других органов и систем. Например, рецидивирующий острый средний отит, экссудативный отит, гипертрофия аденоидов при наличии пупочной или паховой грыжи, деформации кистей, гарголизма.

Врачам-оториноларингологам рекомендовано направить пациента на медико-генетическую консультацию к врачу-генетику и/или лабораторную диагностику МПС в следующих случаях:

- сочетание частых заболеваний глотки и аденономии или адено-тонзиллотомии в анамнезе;
- кратковременный положительный эффект или его отсутствие после хирургического вмешательства на ЛОР-органах;
- отсутствие эффекта от консервативного лечения экссудативного отита;
- сочетание рецидивирующих ЛОР-заболеваний с другими соматическими заболеваниями;
- сочетание частых ЛОР-заболеваний с прогрессирующей задержкой психоречевого развития.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

БИОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагностика МПС, как и большинства наследственных болезней обмена веществ, базируется прежде всего на биохимических тестах, а молекулярно-генетические исследования дополняют биохимическую диагностику, выявляя первичный генетический дефект. Во многих случаях это важно для анализа генотип-фенотипических корреляций, проведения пренатальной диагностики и определения тактики лечения.

Определение гликозаминогликанов

При всех МПС происходит накопление ГАГ. В тканях человека идентифицировано 9 типов ГАГ, различающихся по своей первичной структуре, по типу связывания с белком и распределением по тканям.

Количественный и качественный анализ ГАГ применяется для первого этапа диагностики МПС.

Для количественного анализа ГАГ наиболее чувствительным и специфичным является спектрофотометрический анализ с димети-

леновым синим (DMB). Необходимо отметить, что количество ГАГ – возраст-зависимый показатель. У детей экскреция ГАГ более высокая, с возрастом она снижается. Этот тест может давать ложноотрицательные результаты при некоторых МПС (МПС IV и при легких формах МПС I, VI). Поэтому сочетание количественного и качественного анализа строго рекомендуется при проведении анализа ГАГ.

Качественный анализ ГАГ проводят с применением тонкослойной хроматографии или электрофореза. Для этих тестов необходимо предварительное выделение ГАГ. Для разных форм МПС характерен свой профиль ГАГ. Одно из основных ограничений метода – трудности в детекции кератансульфата при МПС IV типа, что приводит к ложноотрицательным результатам. Следует обратить внимание, что у детей раннего возраста и при мягких формах МПС экскреция патологических ГАГ не выражена, и результаты трудны для однозначной интерпретации даже специалистами с большим опытом. Второе ограничение метода – невозможность применить его для широкомасштабных скрининговых исследований, так как сбор и последующая транспортировка образцов мочи в лабораторию затруднительна.

Недавно был описан подход к одновременному и качественному, и количественному определению разных ГАГ с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS). Положительным преимуществом метода является высокая чувствительность, что позволяет определять ГАГ в моче, плазме, цереброспинальной жидкости и даже в пятнах высушенной крови. Одно из ограничений – трудности точного определения кератансульфата в биологических жидкостях (кроме мочи). Это новый метод в ближайшее время может заменить другие подходы к определению ГАГ и возможно будет применен не только для мониторинга лечения, но и для проведения скрининговых обследований на МПС.

Определение активности фермента

Золотым стандартом диагностики ЛБН, и в том числе МПС, является определение активности ферментов.

Активность ферментов определяют в лейкоцитах, плазме крови и культуре кожных фибробластов. В настоящее время радиоактив-

ные субстраты не применяются, так как были синтезированы искусственные флюориметрические субстраты. Для МПС I, II, III, IV, VI, VII типов возможно определение активности ферментов в пятнах высушенной крови.

ДНК-ДИАГНОСТИКА

ДНК-диагностика крайне необходима для верификации диагноза, идентификации женщин-носительниц в семье, проведения пренатальной диагностики и, конечно, изучения генотип-фенотипических корреляций.

Крайне редко, даже после проведения всех молекулярно-генетических исследований, выявить мутацию не удастся, в таких ситуациях диагноз должен базироваться на клинических и биохимических данных.

ЛЕЧЕНИЕ

ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

ФЗТ эффективно корригирует недостаточность фермента, однако препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер и не способны остановить прогрессирование неврологических нарушений и развитие необратимых нейрокогнитивных изменений центральной нервной системы (ЦНС) у больных МПС. Препараты, применяемые для лечения больных МПС, приведены в таблице 6.

Эффективность терапии во многом зависит от того, насколько своевременно она была назначена и начата.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МПС

Патогенетическая основа применения ТГСК при МПС сходная – донорские стволовые клетки проникают через ГЭБ и дают начало клеткам глии, способным вырабатывать недостающий фермент, с последующим захватом его окружающими клетками.

Препараты, применяемые для лечения мукополисахаридозов

Заболевание	Препарат, показания к применению, режим дозирования
МПС тип I	<p>Препарат ларонидаза (Альдуразим, Санофи), зарегистрирован в странах Европы, США, России. Применяется для лечения экстраневральных нарушений при МПС I. Показан для коррекции мягких форм МПС I (синдромах Гурлер-Шейе и синдроме Шейе).</p> <p>Для лечения синдрома Гурлер, с выраженными неврологическими осложнениями, менее эффективен, поскольку фермент не проникает через гематоэнцефалический барьер. Режим дозирования 100 Ед/кг, внутривенно микроструйно, еженедельно</p>
Мукополисахаридоз тип II	<p>Препарат идурсульфазы (Элапраза, Шайер) зарегистрирован в странах Европы, США, России для лечения мукополисахаридоза тип II (болезнь Хантера). Показан для коррекции легких и средних по тяжести форм заболевания. Режим дозирования 0,5 мг/кг внутривенно микроструйно, еженедельно.</p> <p>Препарат идурсульфазы бета (Хантеразы, Грин Кросс Корпорейшн) зарегистрирован в Корее, России для лечения мукополисахаридоза тип II (болезнь Хантера). Показан для коррекции легких и средних по тяжести форм заболевания. Режим дозирования 0,5 мг/кг внутривенно микроструйно, еженедельно.</p>
Мукополисахаридоз тип IVA	<p>Препарат элосульфазы-альфа (Вимизим, Биомарин), зарегистрирован в странах Европы, США, России для лечения мукополисахаридоза тип IVA. Показан для коррекции всех форм заболевания. Режим дозирования 2 мг/кг внутривенно микроструйно, еженедельно.</p>
Мукополисахаридоз тип VI	<p>Препарат галсульфазы (Наглазим, Биомарин) зарегистрирован в странах Европы и США, России для лечения мукополисахаридоза тип VI (синдром Марото-Лами). Клинические испытания продемонстрировали улучшение многих показателей при этом заболевании. Режим дозирования 1 мг/кг внутривенно микроструйно, еженедельно</p>

Однако, кинетика клеточной миграции, дифференцировки, секреции и распределения фермента может различаться между разными типами МПС.

В настоящее время аллогенная ТГСК в сочетании с пре-, интра- и посттрансплантационным введением ларонидазы (ФЗТ) является «золотым стандартом» лечения больных МПС IИ (синдромом Гурлер). Также данный подход к лечению применяется с разной эффективностью и при других формах МПС.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при МПС I

Целью ТГСК при МПС IИ (синдром Гурлер) является улучшение нейрокогнитивного статуса пациента посредством коррекции недостаточности фермента α -L- идуронидазы в ЦНС.

Впервые в мире успешная ТГСК пациенту с синдромом Гурлер была проведена в 1980 г. В настоящее время выполнено более 600 ТГСК, за период с 2000 по 2017 годы – 470 ТГСК. Впервые в России ТГСК пациенту с диагнозом МПС I типа была выполнена в 2004 году в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы (РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ).

Существует прямая корреляция между возрастом пациента на момент ТГСК и возможностью дальнейшего нормального развития его центральной нервной системы (нейрокогнитивное и интеллектуальное развитие). Возраст проведения ТГСК до 9 месяцев жизни ассоциирован с наилучшими результатами (больные МПС показывают нормальное когнитивное развитие). Проведение ТГСК в возрасте до 2-х лет позволяет ожидать улучшения когнитивной функции, рецептивной и экспрессивной речи, а также адаптивного поведения больных с МПС.

В последние годы общая выживаемость пациентов с МПС II после проведенной ТГСК значительно увеличилась с 60,8% до 85,2%. Проведение ТГСК от родственного HLA 10/10 совместимого донора показывает лучшие результаты. Применение миелоаблативных бусульфан-содержащих режимов кондиционирования снижает риск отторжения трансплантата и персистенции смешанного химеризма, а также обеспечивает так называемый ЦНС-«engraftment» – дифференциацию гемопоэтических клеток в клетки глии с последующим синтезом недостающего фермента в ЦНС и скорую коррекцию неврологического статуса у пациентов с синдромом Гурлер.

Клиническая эффективность ТГСК также зависит и от других факторов. Наличие прогрессирующих органических нарушений, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы, может серьезно повысить риски развития тяжелых осложнений при ТГСК. С целью достижения максимального терапевтического эффекта ТГСК в терапии пациентов с синдромом Гурлер (МПС II) крайне важна ранняя междисциплинарная реабилитация больных с учетом возможных посттрансплантационных осложнений, а также имеющихся сопутст-

вующих патологических изменений органов и систем, прежде всего коррекция клапанных изменений сердца, ортопедических и нейрокогнитивных нарушений.

На сегодняшний день общепринятым является продолжение ФЗТ в течение 3 месяцев после ТГСК до момента полного восстановления нормального уровня собственного фермента – α -L-идуронидазы. Рекомендуемые сроки контроля уровня α -L-идуронидазы – 3 мес, 6 мес, 9 мес, 12 мес, 18 мес, 24 мес после ТГСК. При смешанном химеризме сроки могут меняться в меньшую сторону для определения показаний к проведению ФЗТ.

Спустя несколько месяцев после эффективной ТГСК и восстановления нормального уровня α -L-идуронидазы у больных МПС отмечается улучшение нейрокогнитивного статуса и регресс симптомов поражения органов и систем. Нормальный уровень α -L-идуронидазы у больных МПС с удовлетворительным химеризмом позволяет контролировать течение болезни и поддерживать нормальное качество и продолжительность жизни.

Таким образом, лечащим врачам пациентов с МПС IН рекомендовано:

- максимально раннее проведение ТГСК всем пациентам с МПС IН (синдром Гурлер) при DQ/ IQ (Digital Intelligence/Intelligence Quotient) более 70 и отсутствии противопоказаний по соматическому статусу;
- применение миелоаблативного кондиционирования с включением бусульфана;
- ФЗТ до ТГСК и в течение 3-х месяцев после ТГСК (до восстановления нормального уровня собственного фермента);
- ранняя междисциплинарная реабилитация после ТГСК.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при МПС II

Несколько больших клинических исследований, посвященных ТГСК при МПС II проведены японскими учеными. Их позиция довольно однозначна, что ТГСК показана пациентам с МПС II типа. Она позволяет стабилизировать неврологические симптомы и для тяжелых форм болезни предотвратить развитие выраженных не-

врологических нарушений. В работе A.Tanakaetal., период наблюдения за 21 пациентом с МПС II типа составил $9,6 \pm 3,5$ лет. Авторы подчеркивают, что положительный эффект ТГСК был наиболее выраженным в случаях выполнения больным операции на ранних стадиях развития болезни, до формирования атрофических процессов головного мозга и с незначительным повреждением клапанов сердца. На этом основании исследователи делают вывод, что ТГСК для пациентов с МПС II должна быть широко показана на ранних стадиях болезни.

Высокий риск данного оперативного вмешательства, отсутствие четких положительных доказательств влияния ТГСК на нервную систему и генотип-фенотипические корреляции, не позволяют рекомендовать ТГСК у больных с МПС II в качестве первой линии терапии, как, например, при синдроме Гурлер. Однако, вполне вероятно, что для пациентов раннего возраста с тяжелой мутацией, например, с полной делецией гена, вопрос о ТГСК может быть обсужден с родителями больного и решен положительно.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при МПС IV

Опыт применения ТГСК при МПС IV также довольно ограничен, однако в ряде работ показана эффективность данного подхода для лечения данной формы МПС. При тяжелых формах заболевания, выявленных в раннем детстве, следует обсудить с родителями данный терапевтический подход

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при МПС VI

ТГСК при МПС VI, в связи с редкостью заболевания, применяли лишь в отдельных случаях, однако, при тяжелых формах болезни данный подход к лечению может быть рассмотрен как дополнение или альтернатива ФЗТ. При тяжелых формах заболевания, выявленных в раннем детстве, следует обсудить с родителями данный терапевтический подход.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Симптоматическая терапия и реабилитация являются важной составляющей частью эффективного лечения пациентов с МПС. Симптоматическая терапия и реабилитация осуществляется в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями и включает в себя лечение (в том числе оперативное) симптомов заболевания, проведение физиотерапевтических и реабилитационных мероприятий, а также психолого-педагогическую коррекцию.

При оперативном лечении особое внимание уделяется анатомическим особенностям пациента, которые часто требуют индивидуального подхода при выборе тактики анестезиологического пособия. При интубации следует помнить о возможной нестабильности атлanto-аксиального сочленения, тугоподвижности нижней челюсти, гипертрофии миндалин и аденоидов.

Физиотерапевтическое лечение включает массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры, такие как магнитотерапия, термотерапия, ударно-волновая терапия, метод биологической обратной связи и др.

Включение психолого-педагогической коррекции в комплекс восстановительных и реабилитационных мероприятий обеспечивает дополнительную оценку динамики психического развития как одного из важных показателей состояния здоровья, повышает эффективность терапевтических вмешательств, способствует успешной адаптации и социализации пациента.

МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С МПС

Данная маршрутизация пациентов с МПС будет способствовать ранней диагностике болезни на стадии ранних клинических проявлений и/или на доклиническом этапе, позволит своевременно назначить ФЗТ и выполнить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в раннем детском возрасте (до 2 лет).

По мнению экспертов порядок маршрутизации пациентов с МПС в РФ включает следующие этапы:

1. Раннее выявление пациентов с подозрением на МПС на 1 году жизни.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 28.11 2007 г. № 307 «О стандарте диспансерного (профилактического) наблюдения ребенка в течение первого года жизни», в 1 месяц и 1 год жизни ребенка в регионах РФ на 1 и 2 уровнях оказания первичной медико-санитарной помощи детям (районные, городские, региональные медицинские организации) возможно выявление пациентов с клиническими симптомами МПС и направление их к врачу-генетику и/или на лабораторную верификацию диагноза (клинические критерии приведены в **таблице 2**).

2. Скрининг групп риска для выявления пациентов с МПС.

Проведение селективного скрининга и лабораторной верификации диагноза МПС биохимическими и молекулярно-генетическими методами с использованием мощностей федеральных медицинских организаций России на 2 и 3 уровнях оказания первичной и специализированной медицинской помощи.

3. Установление клинико-лабораторного диагноза и назначение терапии.

Верификация типа МПС на основании лабораторных и клинических данных позволяет назначить ФЗТ и инициировать ТГСК с использованием мощностей федеральных медицинских организаций России на 2 и 3 уровнях оказания специализированной медицинской помощи больным МПС.

4. Внесение данных о пациенте в Федеральный регистр, оформление и подача (защита) заявки на ФЗТ в департамент лекарственного обеспечения Минздрава РФ.

Главный внештатный специалист (генетик, педиатр, терапевт и т.д.) региона в соответствии с региональными приказами вносит данные

о пациенте в Федеральный регистр и готовит документы для подачи заявки в МЗ РФ.

5. Проведение ФЗТ, ТГСК и диспансерное наблюдение больных МПС.

Начало лечения с оценкой его эффективности на 1 и 2 уровнях оказания первичной медико-санитарной помощи детям и взрослому населению (районные, городские, региональные медицинские организации).

Направление на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и лечение сопутствующих патологических нарушений в федеральную медицинскую организацию России 3 уровня оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи больным МПС (детям и взрослому населению).

6. Медико-генетическое консультирование и, в случае необходимости, пренатальная диагностика на 2 уровне оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению (районные, городские, региональные учреждения здравоохранения).

7. Аудит оказания медицинской помощи (Аудит) пациентам с МПС.

Работа в Аудите координируется ФГБНУ «МГНЦ» и Ассоциацией медицинских генетиков. Доступ для работы в Аудите получает главный внештатный специалист МЗ РФ или Департамента здравоохранения региона по медицинской генетике, член Ассоциации медицинских генетиков.

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

№	ФИО	регион	учреждение	должность	уч. степень	специальность
1	Фисенко Андрей Петрович	Москва	ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ	директор	д.м.н.	врач-педиатр (высшая категория)
2	Кузнецова Людмила Михайловна	Москва	ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ	заведующий отделением психоневрологии и психосоматической патологии	д.м.н.	врач-невролог (высшая категория)
3	Подклетнова Татьяна Владимировна	Москва	ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ	с.н.с. лаборатории редких наследственных болезней у детей	к.м.н.	врач-невролог
4	Вашакмадзе Нато Джумберовна	Москва	ФГБУЗ «ЦКБ РАН»	главный научный сотрудник	к.м.н.	врач-педиатр, врач-кардиолог
5	Геворкян Анаит Казаровна	Москва	ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ	главный врач КДЦ	к.м.н.	врач-педиатр (высшая категория), врач-организатор здравоохранения
6	Савостьянов Кирилл Викторович	Москва	ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ	заведующий лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии	к.б.н.	
7	Суханова Нателла Вахтанговна	Москва	ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ	врач-офтальмолог		врач-офтальмолог, врач-педиатр
8	Полунина Татьяна Андреевна	Москва	ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ	заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области	к.м.н.	врач-оториноларинголог (высшая категория)
9	Зеленкова Ирина Валерьевна	Москва	ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ	и.о. заведующего отделением восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области		врач-оториноларинголог

10	Журкова Наталья Вячеславовна	Москва	ФГАУ «НИИЦ здоровья детей» МЗ РФ	с.н.с. лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии	к.м.н.	врач-генетик
11	Кулев Сергей Иванович	Москва	ФГБУ «Медико-генетический научный центр»	директор	Чл.-корр. РАН, д.м.н.	врач-генетик
12	Захарова Екатерина Юрьевна	Москва	ФГБУ «Медико-генетический научный центр»	заведующий лабораторией наследственных болезней обмена	д.м.н.	врач-лабораторный генетик
13	Байдакова Галина Викторовна	Москва	ФГБУ «Медико-генетический научный центр»	ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена	к.б.н.	
14	Семенова Наталья Александровна	Москва	ФГБУ «Медико-генетический научный центр»	старший научный сотрудник НКО	к.м.н.	врач-генетик (высшая категория)
15	Кадышев Виталий Викторович	Москва	ФГБУ «Медико-генетический научный центр»	с.н.с. лаборатории генетической эпидемиологии	к.м.н.	врач-офтальмолог (высшая категория), врач-генетик
16	Тюменцева Елена Станиславовна	Москва	ФГБУ «Медико-генетический научный центр»	заведующий отделом ОМП	д.м.н.	врач-педиатр (высшая категория), врач-генетик
17	Репина Светлана Афанасьевна	Москва	ФГБУ «Медико-генетический научный центр»	врач-генетик		врач-генетик, врач-организатор здравоохранения
18	Николаева Екатерина Александровна	Москва	ФГБУ «НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева	руководитель отделения клинической генетики	д.м.н.	врач-генетик (высшая категория)
19	Семячкина Алла Николаевна	Москва	ФГБУ «НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева	г.н.с. отделения клинической генетики	д.м.н.	врач-генетик (высшая категория)

20	Михайлова Светлана Витальевна	Москва	РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ	заведующий отделением	д.м.н.	врач-невролог (высшая категория), врач-педиатр
21	Скоробогатова Елена Владимировна	Москва	РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ	заведующий отделением трансплантации костного мозга	д.м.н.	врач-гематолог, врач-анестезиолог-реаниматолог
22	Пристанкова Екатерина Андреевна	Москва	РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ	заведующий отделением гематологии и химиотерапии № 1		врач-гематолог (первая категория), врач-анестезиолог-реаниматолог
23	Печатникова Наталья/Леонидовна	Москва	ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»	руководитель Городского Центра орфанных и других редких заболеваний у детей и подростков		врач-невролог
24	Кенис Владимир Маркович	Санкт-Петербург	ФГБУ "НИДЮИ им.Г.И. Турнера" МЗ РФ	заместитель директора	д.м.н.	врач-травматолог-ортопед (высшая категория)
25	Михайлова Людмила Константиновна	Москва	ФГБУ "НМИЦ ЦИТО им. Н.Н. Приорова" МЗ РФ	ученый секретарь	д.м.н.	врач-травматолог-ортопед (высшая категория)
26	Рябых Сергей Олегович	Курган	ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ	руководитель научной клинико-экспериментальной лаборатории	д.м.н.	врач-травматолог-ортопед
27	Очирова Полина Вячеславовна	Курган	ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ	врач травматолог-ортопед	к.м.н.	врач-травматолог-ортопед

СВЯЗАННЫЕ ДОКУМЕНТЫ

1. Федеральный закон от 03.08.2018 г. № 299-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
2. Постановление Правительства РФ от 26.11.2018 г. №1416 ««О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей, а также о признании утратившими силу некоторых актов Правительства РФ»
3. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 г. №917н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 28.04.2007 г. №307 «О стандарте диспансерного (профилактического) наблюдения ребенка в течение первого года жизни»
5. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 г. № 791н «Об утверждении Стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе II типа»
6. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 г. № 834н «Об утверждении Стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе VI типа»
7. Приказ Минздрава России от 9 ноября 2012 г. № 790н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозах III, IV и VII типов»
8. Приказ Минздрава России от 11.10.2018 г. № 696н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе I типа»
9. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 14.06.2016 г. № 500 «Об организации проведения селективного скрининга»

АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МПС



МПС – мукополисахаридоз;
 ГАГ – гликозаминогликаны;
 ЛБН – лизосомные болезни накопления.

СХЕМА МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С МПС, ОРГАНИЗАЦИЯ И ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ



МПС – мукополисахаридоз; ФМО – федеральная медицинская организация; КР – клинические рекомендации; СОМП – стандарты оказания медицинской помощи; ФЗТ – ферментозаместительная терапия; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С МПС

Верификация диагноза лабораторными методами

Региональные медицинские организации:

- ГКУЗ «Медико-генетический диагностический центр», Санкт-Петербург
- ГБУЗ КДЦ «Охрана здоровья матери и ребенка» Свердловской области, Екатеринбург

Федеральные медицинские организации:

- ФГБНУ «МГНЦ», Москва
- ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва
- НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск

Специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь, в том числе контроль ФЗТ

Федеральные/региональные медицинские организации:

- РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
- ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва
- НИКИ Педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва
- ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева 1-го МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

Выполнение ТГСК:

- РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

– НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Хирургическое лечение:

- ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург
- ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган
- ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва
- ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева», Москва

ЭТАПЫ МАРШРУТИЗАЦИИ. ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С МПС В УЧРЕЖДЕНИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

В соответствии с Федеральным законом от 03.08.2018 № 299-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» больные мукополисахаридозом I, II и VI типов будут обеспечены препаратами ферментозаместительной терапии за счет средств федерального бюджета.

Согласование маршрутизации пациентов с МПС позволит развить программу по ранней диагностике больных МПС и решить важную государственную задачу – на стадии ранних клинических проявлений и/или на доклиническом этапе, установить диагноз МПС, назначить ферментозаместительную терапию и выполнить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в раннем детском периоде до 2 лет. Следствием успешно выполненной трансплантации (ТГСК) во всем мире является наилучший контроль течения МПС и прогноз продолжительности и качества жизни больных МПС.

Четкое понимание этапов и правил преемственности оказания медицинской помощи больным МПС (пациентам с подозрением на МПС) на территориальном/региональном (1 и 2 уровень) и федеральном (2 и 3 уровень) уровнях, включая первичную медико-санитарную, специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь, позволит лечащему врачу выбрать оптимальный путь для диагностики и лечения больных МПС детей и взрослых.

Маршрутизация содержит перечень региональных и федеральных медицинских организациях России, оказывающих консультативно-диагностическую помощь, выполняющих биохимическую, молекулярно-генетическую лабораторную диагностику МПС, принимающих больных МПС на лечение, включая инициацию и проведение ферментозаместительной терапии, лечение сопутствующей патологии (нарушения опорно-двигательного аппарата, пороков сердечно-сосудистой системы, патоло-

гии ЛОР-органов и органов зрения), и трансплантацию гемопоэтических клеток (ТГСК). Однако, оказание медицинской помощи пациентам не должно быть ограничено только данными учреждениями и должно осуществляться максимально приближено к месту проживания пациента.

1. Установление клинического диагноза/верификация в территориальном/региональном центре

При подозрении на МПС, выявлении у пациента ранних клинических признаков МПС, даже при наличии 1-2 «подозрительных» симптомов в различных сочетаниях, включая задержку роста (физического развития), огрубение черт лица, изменения кожного покрова и жесткости волос, частые респираторные инфекции и отиты, поражение глаз, задержку психомоторного и речевого развития, умственную отсталость, поражения нервной и сердечно-сосудистой систем с формированием пороков, гепатоспленомегалию, скелетную дисплазию и деформацию опорно-двигательного аппарата, множественные дизостозы, офтальмологическую и ЛОР-патологию врачу-специалисту следует:

- направить пациента на медико-генетическую консультацию к врачу-генетику;
- направить образец его биологического материала (моча и сухие пятна крови) в медико-генетическую лабораторию, для биохимического анализа на содержание ГАГ, их фракций в моче и определение активности лизосомных ферментов (гидролаз) в пятнах крови.

Региональный уровень

Клиническую диагностику (медико-генетическое консультирование) пациентов (семей) проводят врачи-генетики всех Медико-генетических консультаций (центров) и Перинатальных центров (городские, районные, межрайонные).

Лабораторную биохимическую и молекулярно-генетическую верификацию выполняют в настоящее время следующие региональные лаборатории:

- ГКУЗ «Медико-генетический диагностический центр», Санкт-Петербург;
- ГБУЗ КДЦ «Охрана здоровья матери и ребенка» Свердловской области, Екатеринбург;
- Московский центр неонатального скрининга ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва.

Лечащий врач может обратиться к Главному внештатному специалисту департамента здравоохранения по медицинской генетике в своем регионе (ФО) и запросить Перечень учреждений здравоохранения региона, выполняющих клинико-лабораторную верификацию МПС.

2. Верификация диагноза МПС лабораторными методами

Региональный уровень

На сегодняшний день лишь в нескольких крупных территориальных/региональных медико-генетических консультациях (центрах) есть возможность провести лабораторную биохимическую и молекулярно-генетическую верификацию МПС – это Санкт-Петербург, Екатеринбург и Москва.

Федеральный уровень

Другие территории и субъекты РФ имеют возможность провести лабораторную биохимическую и молекулярно-генетическую верификацию МПС в федеральных медицинских организациях 2 и 3 уровня, расположенных в Томске и Москве. Поэтому в настоящее время проведение подтверждающей ДНК-диагностики и поиск мутаций при МПС проводится федеральными медицинскими организациями, обладающими клинико-диагностическими лабораторными возможностями и специалистами экспертного уровня:

- ФГБНУ «МГНЦ», Москва;
- ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва;
- НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, Томск.

3. Оформление квоты и направления на госпитализацию в федеральную медицинскую организацию

Региональный уровень

После лабораторной верификации диагноза МПС биохимическими и молекулярно-генетическими методами на 2 и 3 уровнях оказания первичной медико-санитарной помощи на территориальном/региональном уровне лечащий врач готовит первичные медицинские документы, оформляет квоту и направление на госпитализацию больного МПС в специализированное отделение федеральной медицинской организации 3 уровня оказания специализированной медицинской помощи для оформления заключения врачебной комиссии (консилиума врачей) / выписки из **федеральной (региональной) медицинской организации** по вопросу назначения патогенетической терапии.

4. Первичная госпитализация в федеральную медицинскую организацию

Федеральный уровень

В федеральной медицинской организации на 3 уровне оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи больным устанавливают клинико-лабораторный диагноз МПС с верификацией нозологической единицы (типа) болезни, проводят обследование и лечение согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания помощи, производят расчет потребности и назначают препарат ферментозаместительной терапии (ФЗТ), решают вопрос о целесообразности и сроках трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), оформляют заключение врачебной комиссии (консилиума врачей)/ выписки из федеральной медицинской организации:

- РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;
- ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва;
- НИКИ Педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва;
- ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

- Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е. М. Тареева 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва.

Главные внештатные специалисты Минздрава РФ по медицинской генетике в Федеральных округах, руководство федеральной медицинской организации обязано способствовать минимизации сроков госпитализации больного МПС для обеспечения своевременной диагностики болезни на этапе ранних проявлений, назначения ФЗТ и проведения ТГКС до 2 летнего возраста (МПС IN типа, синдром Гурлер), профилактики необратимых изменений в центральной нервной системе, сохранения нормальных нейрокогнитивных и интеллектуальных функций.

5. Регистрация пациента в Федеральном Регистре и Аудите оказания Медицинской помощи. Заявка на ФЗТ

6. Утверждение заявки на ФЗТ в МЗ РФ. Закупка и распределение ФЗТ в регионы РФ

Федеральный уровень

Экспертная комиссия Минздрава России с участием врачей-генетиков на основании первичных медицинских документов, заключения врачебной комиссии (консилиума врачей)/ выписки из федеральной (региональной) медицинской организации по вопросу назначения патогенетической терапии рассматривает Заявки на препараты ФЗТ, обсуждает с главными внештатными специалистами департаментов здравоохранения по медицинской генетике и руководителями департаментов по лекарственному обеспечению в регионах РФ, дает заключение по распределению потребности ФЗТ среди больных МПС в регионах РФ.

Департамент лекарственного обеспечения Минздрава РФ проводит централизованные закупки препаратов ФЗТ, производит их распределение и транспортировку в регионы.

Департаменты лекарственного обеспечения в регионах РФ обеспечивают распределение и выдачу препаратов ФЗТ среди больных МПС.

В настоящее время для утверждения Заявки на ФЗТ для лечения больных МПС в МЗ РФ необходимо актуальное ежегодное заключение врачебной комиссии (консилиума врачей) / выписка из федеральной (региональной) медицинской организации по вопросу назначения патогенетической терапии.

7. Оформление Квоты на госпитализацию в федеральную медицинскую организацию (инициация ФЗТ, выполнение ТГКС и оценка ее эффективности, коррекция и хирургическое лечение сопутствующей патологии органов и систем). Диспансерное наблюдение, мониторинг и коррекция сопутствующих нарушений органов и систем больного МПС

Региональный уровень

На 1 и 2 уровнях оказанию первичной медико-санитарной помощи больному МПС (ребенку и взрослому) основной задачей лечащего врача после получения заключения врачебной комиссии (консилиума врачей) / выписки из федеральной медицинской организации является:

- регистрация больного МПС в региональном сегменте и Федеральном регистре пациентов с орфанными болезнями Минздрава РФ;
- оформление Заявки на ФЗТ в департамент лекарственного обеспечения Минздрава РФ (оформление выписки с обязательным указанием актуальных антропометрических данных, результатов генетического исследования и активности ферментов, даты проведения ТГКС и данных, подтверждающих ее эффективность). Если пациент (законный представитель) отказывается от получения патогенетической терапии (ФЗТ и ТГКС), отказ должен быть оформлен письменно и нотариально заверен;
- диспансерное наблюдение больных МПС, мониторинг и коррекция сопутствующих патологических нарушений органов и систем. Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика на 2 уровне оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению;

- оформление квоты и направление больного МПС в федеральную медицинскую организацию 3 уровня для оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, включая инициацию ФЗТ, выполнение ТГКС, хирургическое лечение сопутствующих патологических нарушений органов и систем (сердечно-сосудистой, нервной, опорно-двигательного аппарата, ЛОР-органов и органов зрения и т.д.).

8. Инициация и контроль эффективности ФЗТ. Выполнение и контроль эффективности ТГКС. Хирургическое лечение сопутствующих нарушений органов и систем у больных МПС

Федеральный уровень

Ежегодные повторные госпитализации больных МПС в федеральную медицинскую организацию 3 уровня оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи предусмотрены для регулярного обследования и лечения пациентов (не реже 1 раз в год) согласно клиническим рекомендациям и стандартам оказания помощи, для оценки эффективности и коррекции потребности в препаратах ФЗТ, выполнения и контроля эффективности ТГКС, хирургического лечения сопутствующих нарушений органов и тканей, с оформлением заключения врачебной комиссии (консилиума врачей)/выписки из федеральной медицинской организации и рекомендаций для наблюдения и продолжения лечения по месту жительства.

Федеральные медицинские организации со специализированными гематологическими отделениями, выполняющие ТГКС:

- РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;
- НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачёвой ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург.

Федеральные медицинские организации со специализированными хирургическими (ортопедические и кардиологические) отделениями:

- ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнева» Минздрава России, Санкт-Петербург;
- ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. Акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган;
- ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва;
- ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;
- ФГБУ «ННПЦССХ им. А.Н. Бакулева», Москва.

Проведение консультаций специалистов федеральных медицинских организаций с применением телемедицинских технологий позволяет в короткие сроки решить вопрос и организовать госпитализацию больных МПС в специализированное отделение для своевременного хирургического лечения.

Региональный уровень

Если у больного МПС подтверждается контролируемое течение болезни на фоне ФЗТ после эффективно выполненной ТГКС, пациент может наблюдаться в Региональных медицинских организациях.

В случае невозможности достигнуть контролируемого течения болезни лечащий врач обязан решить вопрос о госпитализации больного в федеральную медицинскую организацию для оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи на 3 уровне.

Федеральный регистр больных орфанными болезнями и Аудит оказания медицинской помощи больным МПС

Регистрация пациентов в Федеральном регистре позволяет анализировать заболеваемость и определять потребность в терапии в регионах РФ.

Аудит оказания медицинской помощи является научно-практическим проектом. Работа в Аудите координируется ФГБНУ «МГНЦ». Доступ для работы в Аудите получает главный внештатный специалист МЗ РФ или Департамента здравоохранения региона по медицинской генетике, член Ассоциации медицинских генетиков. Анализ данных Аудита оказания медицинской помощи больным МПС дает возможность научного анализа клинико-генетической структуры патологии органов и систем больных МПС; позволяет оценить распространенность, заболеваемость, выживаемость и смертность больных МПС; проанализировать объем, качество и доступность медицинской помощи в регионах РФ; определить маршрутизацию пациентов с момента постановки диагноза до определения исходов болезни; оценить отдаленные результаты различных видов патогенетической терапии (эффективность и безопасность ФЗТ и ТГСК по клиническим и лабораторным данным в процессе динамического наблюдения); оценить своевременность и эффективность хирургического лечения сопутствующих патологических нарушений органов и систем. Анализ данных Аудита позволяет главному внештатному специалисту Минздрава РФ по медицинской генетике и регионе, Федеральном округе и РФ получить статистику оказания медицинской помощи каждому пациенту (визиты, потребность в ФЗТ и т.д.), быстро сформировать выписки по пациентам для оформления Заявки на ФЗТ в МЗ РФ.

Методические рекомендации разработаны и утверждены Экспертным советом от 9-10 ноября 2018 г. в рамках Образовательной программы «Орфанные болезни» для врачей различных специальностей с целью ранней диагностики, своевременного назначения патогенетической терапии и лечения сопутствующей патологии у больных МПС.