

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ IV И VI ТИПОВ

Л.К. Михайлова, Т.В. Соколова, О.А. Полякова

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России, Москва, РФ

Мукополисахаридоз (МПС) — орфанная патология, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений и, в частности, развитием типичных скелетных изменений. Однако клиническая картина заболевания в раннем возрасте довольно скудная, что обуславливает постановку неправильного диагноза, а значит, и неправильное ведение пациентов, в том числе с неоправданными оперативными вмешательствами. Представлено описание ранних клинико-рентгенологических изменений, характерных для мукополисахаридоза IV и VI типов, позволяющих как можно раньше заподозрить развитие заболевания, провести необходимое обследование с обязательным подтверждением с помощью данных ДНК-диагностики и последующим назначением жизненно необходимой ферментозаместительной терапии. Ранняя диагностика и начало этиотропного лечения, свое-временная коррекция возникающих нарушений обеспечивают предупреждение фатальных осложнений.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, гликозаминогликаны, синдром Моркио, синдром Марото — Лами, диагностики, лечение, ферментозаместительная терапия.

Early Diagnosis and Treatment of Patients with Mucopolysaccharidosis IV and VI

L.K. Mikhailova, T.V. Sokolova, O.A. Polyakova

N.N. Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopaedics, Moscow, Russia

Mucopolysaccharidosis (MPS) is an orphan pathology characterized by polymorphism of clinical manifestations and development of typical skeletal changes. However in early childhood the clinical picture is not clear that leads to misdiagnosis and results in inadequate management of patients including unjustified surgical intervention. Early clinical and roentgenologic changes specific to mucopolysaccharidosis IV and VI that enable to suspect the pathology development, to perform required examination with compulsory confirmation by DNA testing results and prescribe vital enzyme replacement therapy as soon as possible are presented. Early diagnosis and initiation of etiotropic treatment and timely correction of the occurring pathology ensure prevention of fatal complications.

Key words: mucopolysaccharidosis, glycosaminoglycans, Morquio syndrome, Maroteaux-Lamy syndrome, diagnosis, treatment, enzyme replacement therapy.

Введение. Мукополисахаридоз (МПС) — заболевание, относящееся к 27-й группе лизосомных болезней накопления. В соответствии с международной классификацией дисплазий скелета 2015 г. выделено 6 типов и 12 подтипов МПС [1], обусловленных недостаточностью одного из лизосомных ферментов. В результате генетического дефекта теряется каталитическая активность одного из лизосомных ферментов, которые принимают участие в каскадных реакциях расщепления гликозаминогликанов (ГАГ), необходимых для поддержания нормального роста и гомеостаза тканей, происходит накопление ГАГ в больших количествах в лизосомах клеток, что приводит к необратимым изменениям всех систем организма [2].

Изменения со стороны костно-мышечной системы разной степени выраженности возникают при всех типах МПС, однако выраженные ортопедические проблемы чаще возникают у пациентов с мукополисахаридозами I, IV, VI типов [3, 4]. Подробно

описать особенности ранней диагностики и лечения МПС в целом и МПС I типа с его подтипами и возможностями этиотропного и патогенетического лечения в частности в одной статье невозможно, поэтому мы остановимся на МПС IV и VI типов.

Мукополисахаридоз IV типа (синдром Моркио) в 1929 г. впервые описали уругвайский педиатр L. Morquio и английский врач J. Brailsford [5]. Мукополисахаридоз VI типа как заболевание было описано в 1963 г. французскими педиатрами P. Maroteaux и E. Lamy (синдром Марото — Лами) [6]. Популяционная частота МПС IV типа составляет 1 на 76 000–1 420 000 живых новорожденных, МПС VI типа — 1 на 207 000–2 000 000. К сожалению, в России популяционная частота не определена. Тип наследования МПС IV и VI типов аутосомно-рецессивный [2, 4].

На заре изучения МПС хирургическое лечение проводилось редко — по витальным показаниям выполнялась декомпрессия спинного мозга,

а ортопедические операции сводились в основном к устранению genu valgum и фиксации в специальных шинах при синдроме карпального канала. Однако результаты данных операций нельзя было признать удовлетворительными [7]. С появлением препаратов для ферментозаместительной терапии (ФЗТ) при данных типах патологии [8] стало возможным замедлить развитие необратимых изменений со стороны органов и систем, снизить вероятность возникновения и степень выраженности осложнений, вызванных основным полиорганным заболеванием, а значит улучшить качество жизни пациентов. Несмотря на совершенствование методик оперативного лечения и способов анестезии, мы полагаем, что хирургическое лечение этим пациентам показано лишь по жизненным показаниям и в случае выраженного ограничения функций органов и систем. Раннее выявление, динамическое наблюдение и рациональное консервативное лечение позволят замедлить прогрессирование симптомов МПС и снизить потребность в операциях, сопряженных с высоким анестезиологическим риском.

В связи со сказанными выше целью исследования было дать характеристику ранних проявлений МПС, основываясь на данных литературы и собственном клиническом опыте.

С 2009 г. под нашим наблюдением в ЦИТО находится 21 пациент (19 семей), из них с МПС IV типа (синдром Моркио) 8 пробандов — по 4 женского и



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма таза пациентки с МПС IV типа.

a — возраст 2,5 года: правильная центрация головок бедер, *б* — возраст 6 лет: децентрация головок бедренных костей, нельзя исключить подвывих в обоих тазобедренных суставах.

мужского пола, с МПС VI типа (синдром Марото — Лами) 13 пациентов (9 пробандов, 4 сибса) — 8 женского пола, 5 мужского пола (5 человек с тяжелой формой МПС).

Клинические проявления

Интеллект у всех наблюдаемых нами пациентов с МПС IV и VI типов сохранен.

При рождении ребенка с МПС клинические проявления, как правило, нетипичны, однако у матерей всех 8 пациентов с МПС IV типа, наблюдаемых в ЦИТО, был отягощен акушерский анамнез: возникла угроза прерывания беременности, в 3 случаях был крупный плод (4,1, 4,6, и 4,15 кг). У матерей 9 из 13 пациентов с МПС VI типа беременность протекала на фоне токсикоза и отмечался крупный плод (более 4 кг). При рождении у детей с МПС выявляется слабость мышц брюшной стенки, расширенное пупочное кольцо (имело место у всех наших пациентов), нередко — паховые грыжи (у 5 пациентов с МПС VI типа, двум из которых выполнена герниопластика).

Первые признаки МПС возникали уже на первом году жизни: ограничение движений в тазобедренных и локтевых суставах, укорочение туловища в большей степени, чем конечностей. У всех наблюдаемых нами больных с МПС IV и VI типов в возрасте 1–6 мес жизни ортопеды диагностировали «дисплазию» тазобедренных суставов: выявляли ограничение отведения бедер до 35°, в связи с чем применяли отводящие шины — подушку Фрейка, шину Виленского. Однако в процессе лечения не удавалось добиться полного отведения бедер и формировалась деформация головок бедер и вертлужных впадин (рис. 1, 2).

Накопление ГАГ во всех мягкотканых структурах дыхательных путей характеризуется гипертрофией миндалин и аденоидов, сужением трахеи, бронхов, утолщением надгортанника и голосовых связок, увеличением языка, нередко приводящим к обструкции верхних дыхательных путей. Дети с МПС уже с первого года жизни отличаются высокой заболеваемостью воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей (ри-

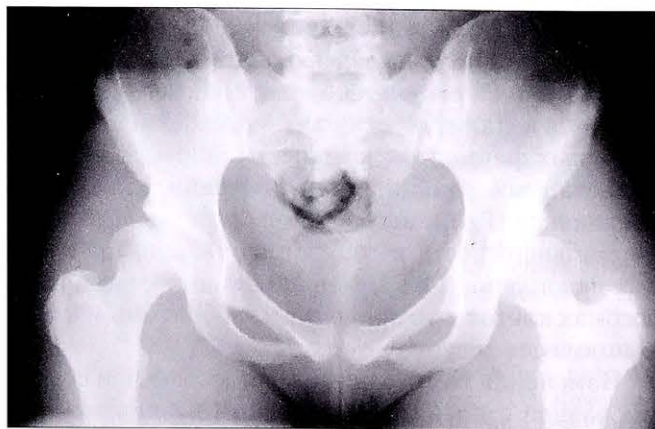


Рис. 2. Обзорная рентгенограмма таза пациента К. 6 лет с МПС VI типа.

Определяется децентрация головок бедренных костей.

ниты, синуситы, отиты, бронхиты, пневмонии) [3, 7, 9, 10]. Все наблюдаемые нами пациенты на первом году жизни болели ОРВИ до 8–12 раз, к трем годам у 80% выявлена гипертрофия аденоидов. В первые 3 года постепенно развивается снижение слуха, вызванное нарушением кондуктивного и нейросенсорного компонентов. Обструкция верхних дыхательных путей может приводить к апноэ во сне, клиническими признаками которого являются дыхание через рот, храп и беспокойный сон [8].

К году у 50% наших пациентов обнаруживали отставание в росте, усугубляющееся в процессе развития ребенка. Задержку роста с 2–3-летнего возраста наблюдали у всех пациентов, что должно было насторожить педиатра и ортопеда. Однако большинству наших пациентов диагноз МПС был установлен в возрасте 5–12 лет. В более раннем возрасте (3 года) диагноз установлен несколькими больным с тяжелым течением болезни и выраженными дизостозами. У 2 пациентов в раннем возрасте ошибочно диагностирована спондилоэпифизарная дисплазия, синдром Марото — Лами определен после 30 лет.

В возрасте 2–4 лет у всех детей с МПС по данным УЗИ брюшной полости определяли гепатоспленомегалию.

К третьему году жизни у больных выявляются прогрессирующие дизморфии лица [4, 7]: широкая переносица, гипертелоризм, утолщенные губы, макроглоссия, гиперплазия десен, патология зубов — широко расставленные, как бы «раздвинутые», с серым оттенком эмали, множественным кариесом (рис. 3). Отмечается уплотнение кожи, ногтей; волосы жесткие, сухие.

Все пробанды с синдромом МПС IV и VI типов, наблюдаемые нами, имели множественный дизостоз: скафоцефалию, дорсолюмбальный кифоз в результате уплощения тел позвонков, поясничный гиперлордоз. Килевидная деформация грудной клетки характерна для МПС IV типа и формируется уже на 3-м году (рис. 4) [3, 7, 9, 11, 12]. Характерны контрактуры в плечевых суставах: с возраста 1,5–2 лет дети не могут поднять руки над головой; разогнуть руку в локтевом суставе дети могут примерно до 150°, супинация ограничена до 50%. С 3–4 лет отмечается ограничение разгибания в коленных суставах до 160° и сгибания до 80°. Появляются контрактуры в голеностопных суставах в пределах 30° [13]. В связи со сгибательно-приводящими контрактурами в тазобедренном суставе, начиная с 2-летнего возраста у всех пациентов с МПС VI типа начинали формироваться варусные деформации голеней, к 5 годам достигающие 25°. При МПС IV типа подобную деформацию констатировали у 4 детей.

Для синдрома Моркио типичны мягкие кисти (легко сжимаются рукой врача), развитие локтевой или лучевой девиации кистей. При синдроме Марото — Лами форма кистей может быть различна: широкие, большие кисти с длинными пальцами, или, как в наших наблюдениях, короткие и



Рис. 3. Внешний вид пациентки И. с МПС VI типа в возрасте 3 (а) и 9 (б) лет.

Дизморфии лица, усугубляющиеся в процессе роста: широкая переносица, гипертелоризм, утолщенные губы, макроглоссия, гиперплазия десен, патология зубов.

широкие с деформированными и согнутыми пальцами с увеличенными межфаланговыми суставами. У детей 3–4 лет кисти плотные, не сжимаются рукой врача [14, 15].

Наибольшую угрозу жизни пациентам с МПС представляют стенозы позвоночного канала в шейном отделе ввиду риска развития миелопатии в результате нестабильности позвонков С1 и С2 при дисплазии зубовидного отростка [3, 16]. Клинически, в зависимости от возраста ребенка, миелопатия проявляется задержкой развития и потерей имевшихся ранее двигательных навы-

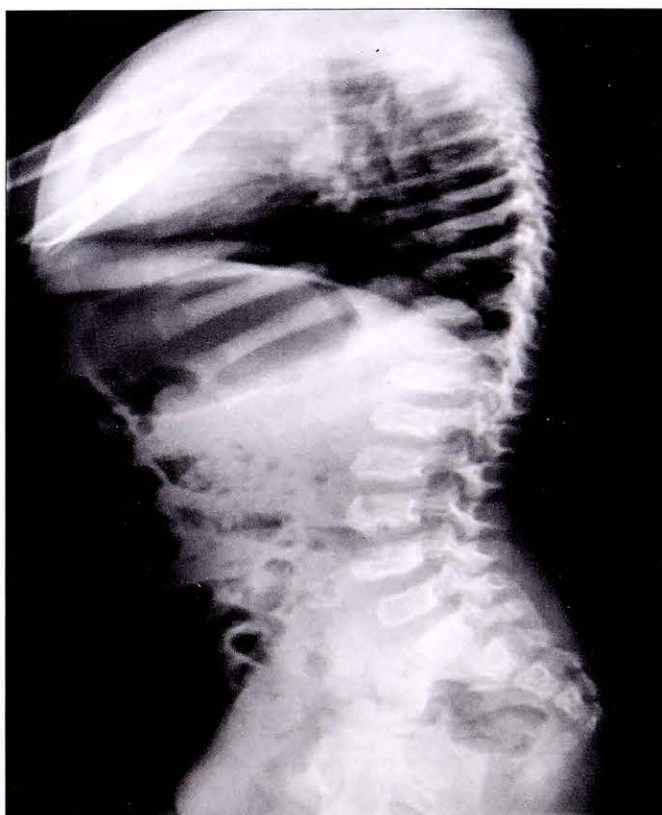


Рис. 4. Рентгенограмма позвоночника пациентки С. с МПС IV типа в возрасте 4 лет.

Килевидная деформация грудной клетки, деформация тел позвонков — платиспондилия, деформация костей таза.

ков. На 5–7-м году жизни формируется стеноз позвоночного канала, чаще — на уровне кранио-verteбрального перехода C0–C1–C2. Как правило, прогрессирующая компрессионная миелопатия у пациентов с МПС IV и VI типов поражает верхнешейный, реже — груднопоясничный отдел позвоночника [4, 7–9]. Причиной этих изменений являются прогрессирующее накопление ГАГ в твердой мозговой оболочке и поддерживающих связках и развивающийся стеноз позвоночного канала. Изначально компрессионная миелопатия шейного отдела позвоночника у наблюдаемых нами пациентов с МПС проявлялась в виде проводниковых симптомов при неврологическом обследовании, нарастала слабость в конечностях и постепенно развивалась спастическая параплегия и тетраплегия. Среди пациентов с МПС IV типа у 1 ребенка в возрасте 3 лет выявлен стеноз позвоночного канала на трех уровнях (шейный, грудной и поясничный отдел), у 1 пациента диагностирована spina bifida копчикового отдела. У 8 пациентов с МПС VI типа, наблюдающихся в ЦИТО уже с первого десятилетия жизни, диагностирован стеноз позвоночного канала на уровне C1–C2 с прогрессирующей миелопатией шейного отдела. С возрастом нарастает утомляемость, и уже к 8 годам большинство пациентов испытывает сложности при ходьбе, при приседании, ходят медленнее, не могут ходить на пятках, ограничены наклоны вперед. В связи с нарастанием клинических проявлений компрессионной миелопатии 3 больных МПС передвигались с помощью коляски со второго десятилетия жизни.

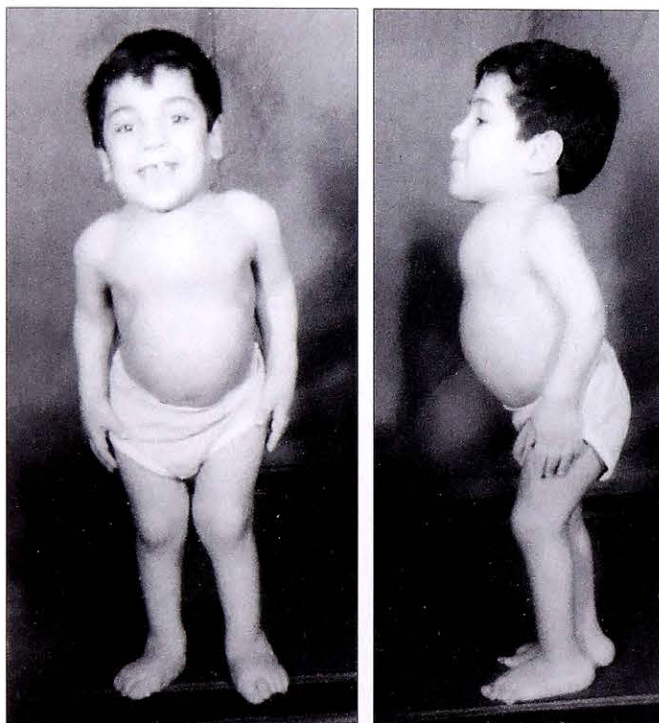


Рис. 5. Внешний вид пациента А. с МПС IV типа в возрасте 4 лет.

Рост 79 см. Килевидная деформация грудной клетки; гиперлордоз поясничного отдела; контрактуры в локтевых, тазобедренных, коленных суставах; формирующиеся сгибательные контрактуры в межфаланговых суставах кисти.

Дети с МПС IV типа ходят самостоятельно, без дополнительных средств опоры (рис. 5, 6).

С 7–8 лет у детей с МПС IV и VI типов возникает и постепенно нарастает недостаточность клапанов сердца, развивается вторичная гипертрофическая кардиомиопатия [7, 9, 17]. Приобретенные пороки сердца — вторичная кардиопатия с поражением атриовентрикулярных клапанов и клапана аорты сформировались у 7 наших пациентов с МПС VI типа.

Помутнение роговицы выявлено у 4 пробандов с МПС VI типа, у 2 взрослых пациентов развилась глаукома, из них одна была прооперирована в возрасте 26 лет.

Данные электрофизиологических исследований свидетельствуют о наличии у большинства пациентов с МПС прогрессирующего двустороннего синдрома запястного канала, зачастую в тяжелой форме, что приводит к нарушению функции хвата и опоры [18]. Двусторонний синдром запястного канала, вызванный компрессией срединного нерва в результате накопления ГАГ в тканях кистевого сустава, усугубляемый деформацией костей запястья, выявлен у 8 пациентов с МПС VI типа старше 10 лет.

Пациенты с МПС вырастают до 97–130 см. При медленном развитии заболевания у пациентов с миссенс-мутациями (точечная мутация, в результате которой измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту [19]), рост может достигать нижней границы нормы и у взрослых со-

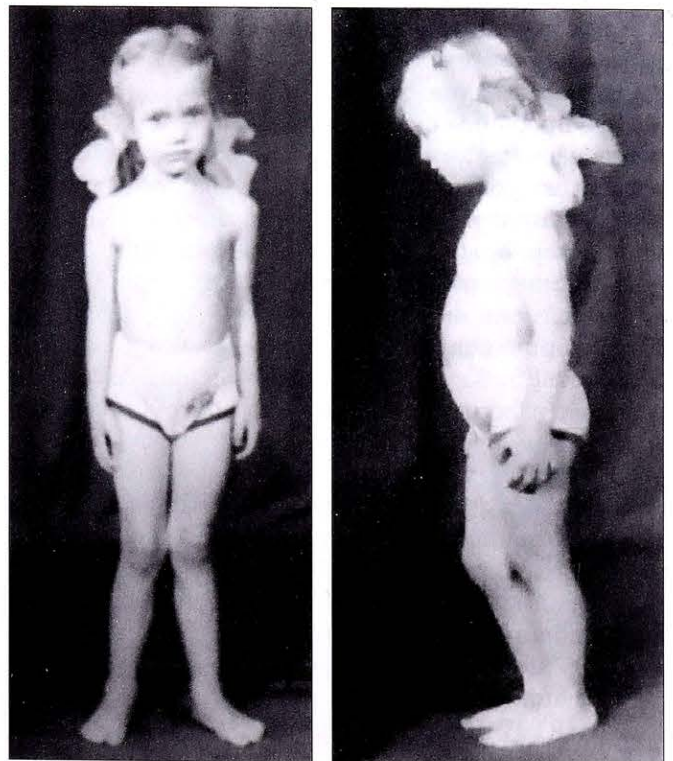


Рис. 6. Внешний вид пациентки В. с МПС VI типа в возрасте 4,7 года.

Рост 103 см. Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника; контрактуры в локтевых, тазобедренных, коленных суставах; формирующиеся сгибательные контрактуры в межфаланговых суставах кисти; вальгусная деформация коленных суставов.

ставлять 145–150 см. У наблюдаемых нами взрослых пациентов с синдромом Моркио рост составлял всего 97–98 см, у больных синдромом Марото — Лами — 123–152 см.

Рентгенологическая картина

Рентгенологические изменения появляются с первого года жизни и меняются в процессе роста ребенка. Характерны аномалии формы тел позвонков (гипоплазия зубовидного отростка С2-позвонка) деформации позвоночника, связанные с платиспондилией и мышечной гипотонией. Платиспондиллия — уплощение и расширение тел позвонков от С2 до L5 — рентгенологически выявляется уже в возрасте 2–4 лет [3, 4, 7].

Кифоз в грудопоясничном отделе выражен у пациентов с МПС IV. Определяются широкие ребра, короткие изогнутые ключицы, гипоплазия головок плечевых костей и варусная деформация плечевых костей в проксимальных отделах, дистальные эпифизы костей предплечья скошены друг к другу. Нередко у детей с МПС IV и VI типов наблюдается подвывих головки лучевой кости в локтевом суставе, что связано с укорочением и деформацией диафизов локтевых костей. На рентгенограммах кистей выявляется задержка формирования ядер окостенения. Пястные кости кистей укорочены и сужены — как бы «заострены» в проксимальных отделах [7, 14, 20, 21].

Как правило, к трем годам у пациентов наблюдаются изменения костей таза: «скошенность» вертлужных впадин, деформированные, уплощенные головки бедренных костей и вальгусная деформация шеек бедренных костей (см. таблицу) [17, 22–24].

Дифференциальный диагноз

Дифференцировать МПС приходится с эпифизарными дисплазиями; лизосомными болезнями накопления: муколипидозами, α -маннозидозом, МПС I, II, III и VII типов, множественной сульфатазной недостаточностью.

Клинически различить типы МПС не всегда возможно. Для подтверждения диагноза МПС и идентификации нозологической формы заболевания необходимо проведение лабораторной диагностики [8].

Фенотипически *муколипидоз* схож с МПС, однако для муколипидозов характерны нормальные показатели почечной экскрекции ГАГ.

Для *α -маннозидоза*, в отличие от синдромов Марото — Лами и Моркио, типичны высокие или средние показатели физического развития, тугоухость, снижение интеллекта. Тугоподвижность суставов и помутнение роговицы нехарактерны.

Спондилоэпифизарная дисплазия отличается от МПС отсутствием специфических изменений черт лица. Рентгенологически типичны запоздалые оссификации лобковых костей и обоих эпифизов бедренных костей, расширение и разрыхление ростковых зон в коленных, голеностопных, кистевых суставах, неоднородность центров оссификации, двояковыпуклые тела позвонков, позже формируются платиспондиллия [4, 8].

Для *множественной сульфатазной недостаточности* (множественный сульфатидоз, тип Аустина), клинически сходной с МПС, помимо снижения ферментативной активности арилсульфатазы В в лейкоцитах периферической крови, определяется низкая активность еще 6 сульфатаз. Характерны поражение белого вещества головного

Сроки возникновения клинических и рентгенологических признаков МПС IV и VI типов (собственные данные)

Признак	МПС IV типа	МПС VI типа
Нарушение интеллекта	Нет	Нет
Отставание в росте	С 2–3 лет	С 3–4 лет
Огрубление черт лица	С 1–1,5 лет	С 1–2 лет
Контрактура в тазобедренном суставе	С 2 мес	С 3 мес
Контрактуры плечевых, локтевых и лучезапястных и коленных суставов	С 1,5 лет	С 2,5 лет
Кисти	Мягкие, гиперподвижность межфаланговых суставов с 1,5 лет	Плотные, сгибательные контрактуры межфаланговых суставов с 2,5 лет
Уплощение стоп	С 5 лет	С 3 лет
Помутнение роговицы	С 3 лет	С 3 лет
Ретинопатия, отек зрительного нерва (у нескольких пациентов)	С 5 лет	С 10 лет
Атрофия зрительного нерва (у нескольких пациентов)	До 10 лет	До 10 лет
Миелопатия шейного отдела позвоночника	С 4 лет	С 3 лет
Тугоухость	После 10 лет	После 10 лет
Отиты и риниты	Первый год жизни	Первый год жизни
Приобретенные пороки сердца	До 10 лет жизни	После 10 лет
Рентгенологические признаки		
«Дисплазия» тазобедренного сустава, децентрация головок бедренных костей, расцениваемая как «подвывих»	2 мес	3 мес
Выраженная платиспондиллия	С 1,5 лет	С 2,5 лет
Кифоз, деформация грудной клетки	Килевидная с 1,5 лет	Бочкообразная с 2,5 лет

мозга — лейкодистрофия (по данным МРТ), ихтиоз, значительное снижение интеллекта; продолжительность жизни снижена, как и при МПС [4, 8].

Дисплазия Книста. Фенотипически дисплазия Книста схожа с МПС IV типа. Рост ребенка низкий, может появиться кифосколиоз, увеличивается поясничный лордоз, отмечаются увеличение суставов, множественные сгибательные контрактуры, болезненность при движении. Кисти с длинными и узловатыми пальцами, сгибание в них ограничено (особенно в пястно-фаланговых суставах), что отрицательно сказывается на функции кисти. Больные нередко имеют пупочную и паховые грыжи. Характерно измененное «плоское» лицо с мелкими глазницами и уплощенной переносицей, часто выявляют расщепление твердого неба, миопию, которая может сопровождаться отслойкой сетчатки, снижение слуха. Имеет место непропорциональная карликовость, укорочение конечностей за счет проксимальных отделов, деформации трубчатых костей. Рентгенологически ядра окостенения головок бедренных костей отсутствуют или поздно формируются. При электронной микроскопии хрящевой ткани выявляется нарушение организации коллагеновых волокон [4, 7].

Парастремматическая дисплазия. Фенотипически патология сходна с МПС. Отмечается резкая задержка роста. Данное заболевание характеризуется тяжелой асимметричной деформацией скелета. Рентгенологически выявляются платиспондиллия, кифосколиоз, асимметричная оссификация тел позвонков, генерализованный остеопороз, гипоплазия и отсутствие оссификации головок бедренных костей, укорочение и искривление длинных костей, асимметричная оссификация и деформация метафизов и эпифизов, с возрастом формируется плотное костное слияние последних [4, 7].

Метафизарные хондродисплазии. Тип Шмидта. Лицо обычно не изменено, иногда описывают выступающие лобные кости. Отмечаются снижение роста, деформация нижних конечностей соха vara и genu varum вследствие преобладающего роста малоберцовой кости [4, 7]. Рентгенологически выявляют нарушения оссификации метафизов, умеренные и больше выраженные во внутренних отделах. Контуры метафизов неровные со стороны ростковой пластинки, при этом контуры эпифизов остаются интактными. Длинные кости укорочены и искривлены. В позвоночнике изменения отсутствуют.

Лабораторная диагностика

При МПС происходит экскреция почками аминокислот и ГАГ с мочой. Биохимическая диагностика заключается в качественном и количественном определении ГАГ мочи, анализе их спектра в ходе электрофореза.

В крови иногда отмечают увеличение уровня холестераина, умеренную лейкопению, анемию. У 50% больных в лейкоцитах периферической крови можно обнаружить зернистость фиолетового цвета (при

окраске по Маю — Грюнвальду — Гимзе) — азурофильную зернистость Альдера, превышающую по величине зернистость эозинофилов. Зернистость Альдера рассматривают как результат отложения ГАГ в клетках [13].

Анализ активности фермента является ключевым этапом лабораторной диагностики. Определение активности других сульфатаз рекомендуется перед началом этиотропного лечения для исключения множественной сульфатазной недостаточности.

ДНК-диагностика МПС (молекулярно-генетический анализ мутаций в гене ARSB) является обязательным и заключительным этапом подтверждения диагноза. Этот этап необходим не только для проведения эффективного медико-генетического консультирования — без результатов этого исследования категорически противопоказано назначать патогенетическую ФЗТ. Кроме того, ДНК-диагностика показана в случаях неоднозначных результатов биохимических исследований и с целью проведения пренатальной или преимплантационной диагностики в семье [8, 13, 25]. При рождении в семье ребенка с МПС при последующих беременностях по согласованию с родителями целесообразно проведение антенатальной диагностики — биопсии ворсин хориона, что позволит установить, здоров ли плод. Необходимость выполнения биопсии объясняется супружеской паре в ходе медико-генетического консультирования.

Оценку двигательной активности пациента рекомендуется проводить по классической схеме с использованием шкал определения степени повреждения спинного мозга Frankel/ASIA [26], с оценкой мышечной силы по 5-балльной шкале Nerve Injury Committee [27], клинической оценкой мышечной спастичности по преодолению мышечного сопротивления пассивным движениям и наличию патологических рефлексов. Шкала спастичности Ashworth [28], 6-минутный тест с ходьбой (The Six-Minute Walk Test) применяются для оценки двигательных возможностей детей с МПС [29].

Лечение

Симптоматическая терапия. При наличии грыж пациентам с МПС выполняется герниопластика.

Санация хронических очагов инфекции носоглотки и полости рта проводится по мере обострения процессов.

Детям с МПС при нарушении отведения в тазобедренных суставах не показано лечение «дисплазии» тазобедренного сустава при помощи шин и сдерживающих двигательную активность фиксаторов, в связи с тем, что децентрация головок бедренных костей развивается из-за ее смещения мягкоткаными утолщенными структурами вертлужных впадин и головок бедренных костей.

Рекомендуется соблюдение ортопедического режима: ограничить время в положении «сидя», отдыхать в положении «лежа», так как при вер-

тикальной нагрузке быстро формируются кифозы грудного отдела в связи со сниженной двигательной активностью и нарушением мышечного тонуса. Рекомендовано применение реклинаторов в положении сидя, использование воротника типа Шанца по 15–20 мин до 6 ч в сутки с возраста 7–8 мес.

С трех лет детям с МПС при нарушениях осанки назначаем облегченный корсет; с целью коррекции осанки также используется лечение положением (различные виды «укладок»). Проводятся повторные курсы ЛФК, дыхательная гимнастика, статические и динамические дыхательные упражнения, упражнения, увеличивающие подвижность диафрагмы, грудной клетки и позвоночника, общеукрепляющие упражнения. Плавание, массаж мышц спины, живота, конечностей назначают курсами до 4 раз в год. Применяется физиотерапия: грязелечение, электрофорез лидазы на область пораженных суставов; парафинозokerитовые аппликации 2–3 курса в год [29].

Оперативное лечение ортопедической патологии в первую очередь показано при наличии комбинированного стеноза позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода и шейной миелопатии [3, 9, 17], выявляемой с помощью МРТ шейного отдела позвоночника и клинически проявляющейся снижением двигательной активности ребенка с МПС, что мы наблюдали у некоторых наших пациентов. Учитывая высокий анестезиологический риск при оперативных вмешательствах, пациентам с диагнозом МПС показано обследование у невролога, нейрохирурга, кардиолога, оториноларинголога, окулиста, проведение КТ легких, трахеи, ЭМГ. «Трудные» дыхательные пути у пациентов с МПС обуславливают необходимость применения при интубации оптической техники: фибробронхоскопа, ларингеального воздуховода, ларингоскопа.

Реконструктивные оперативные вмешательства на тазобедренных или коленных суставах не следует проводить до подросткового возраста в связи с неуклонным прогрессирующим течением основного заболевания. Исправление вальгусных деформаций голеней неэффективно при наличии даже незначительных сгибательно-приводящих контрактур в тазобедренных суставах.

Ферментозаместительная терапия. Наглазим (galsulfase) — первое специально разработанное лекарственное средство для лечения МПС VI типа, в РФ применяется с 2009 г. [4, 8]. Вимизим (elosulfase alfa) — препарат для лечения МПС IV типа, который в настоящее время проходит регистрацию в РФ.

Оптимальная доза galsulfase составляет 1 мг на 1 кг массы тела. Препарат вводится внутривенно, медленно (в течение 3–4 ч) с периодичностью 1 раз в неделю, пожизненно. Доказано, что galsulfase улучшает у больных МПС VI типа показатели тестов 12-минутной ходьбы и 3-минутного подъема по лестнице. Также зарегистрировано значительное снижение почечной экскреции ГАГ [8, 30].

Ферментозаместительную терапию получают 7 пациентов с МПС VI типа, возраст которых составляет 6, 12, 16, 17, 19 лет, 33 года, 41 год. Трех пробандам, у которых МПС выявлен сравнительно недавно (1, 2 и 3 года), ФЗТ не проводится — оформление назначения энзимотерапии требует продолжительного времени.

Заключение. Задачей ортопеда при подозрении на наличие у пациента МПС является проведение дифференциальной диагностики заболевания совместно с неврологом и педиатром уже в первые месяцы жизни ребенка и направление на консультацию генетика. Своевременная диагностика МПС обеспечивает условия для максимально раннего начала этиотропного лечения и проведения симптоматической терапии, что позволит снизить вероятность стремительного прогрессирования миелопатии, обеспечит возможность самообслуживания, социализации и обучения детей.

В связи с тем что заболевание затрагивает все органы и системы, пациент с МПС должен находиться под наблюдением сразу нескольких специалистов, частота обследования у которых в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2013) должна быть следующей [8]:

- ортопед, невролог, кардиолог 2–3 раза в год;
- офтальмолог, оториноларинголог 1 раз в 6 мес;
- рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в двух проекциях, ЭКГ, эхокардиография, функция внешнего дыхания, полисомнография — 1 раз в год;
- ЭНМГ конечностей по показаниям;
- МРТ шейного отдела позвоночника и краниоцервикального перехода 2 раза в год;

При необходимости частота обследований у профильных специалистов может быть увеличена.

Позднее выявление заболевания, отсутствие адекватного контроля состояния пациента могут привести к тому, что оперативное лечение будет выполняться не в плановом порядке, а по жизненным показаниям и будет сопряжено с высоким риском для жизни пациента.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Bonafe L., Cormier-Daire V., Hall C., Lachman R., Mortier G., Mundlos S. et al. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 Revision Lysosomal storage diseases with skeletal involvement. 2015.
2. Новиков П.В. Лизосомные болезни накопления — актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 59 (4): 4–9 [Novikov P.V. Lysosomal storage diseases: The topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2014; 59 (4): 4–9 (in Russian)].
3. Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашникова О.В., Часных В.Г. и др. Скелетные проявления при мукополисахаридозах различных типов. Гений ортопедии. 2014; 2: 81–90 [Buchinskaya N.V., Kostik M.M., Chikova I.A., Isupova E.A., Kalashnikova O.V., Chasnykh V.G., et al. Skeletal manifestations for mucopolysaccharidosis of different types. Geniy ortopedii. 2014; 2: 81–90 (in Russian)].
4. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование:

- Атлас-справочник. 3-е изд. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2007 [Kozlova S.I., Demikova N.S. Hereditary syndromes and medical-genetic counselling. Atlas-Reference book. 3rd Ed. Moscow: Tovarishchestvo yauchnykh izdaniy KMK; 2007 (in Russian)].
- Morquio L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. Bull. Soc. Pediat. 1929; 27: 145–52.
 - Maroteaux P., Leveque B., Marie J., Lamy M. A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B. Presse Med. 1963; 71: 1849–52.
 - Волков М.В., Меерсон Е.М., Нечволодова О.Л., Самойлова Л.И., Юкина Г.П. Наследственные системные заболевания скелета. М.: Медицина; 1982; 231–70 [Vol'kov M.V., Meerson E.M., Nechvolodova O.L., Samoilo'va L.I., Yukina G.P. Hereditary systemic skeletal diseases. Moscow: Meditsina; 1982; 231–70 (in Russian)].
 - Новиков П.В., Семьякина А.Н., Воинова В.Ю., Захарова Е.Ю., Воскобова Е.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза типа VI. М.; 2013; 22 [Novikov P.V., Semyachkina A.N., Voinova V.Yu., Zakharova E.Yu., Voskobo'va E.Yu. Federal clinical recommendations on diagnosis and treatment of mucopolysaccharidosis IV. Moscow; 2013; 22 (in Russian)].
 - Михайлова Л.К., Нечволодова О.Л., Колесов С.В., Кулешов А.А., Корышков Н.А., Полякова О.А. Изучение мукополисахаридозов в ЦИТО. В кн.: Сборник работ Всероссийской научно-практической конференции «Приоровские чтения» и конференции молодых ученых. М.; 2015: 110–3 [Mikhailova L.K., Nechvolodova O.L., Kolesov S.V., Kuleshov A.A., Koryshkov N.A., Polyakova O.A. Study of mucopolysaccharidosis at ЦИТО. In: Proc. All-Rus. Scient. Pract. Conf. "Priorov's readings" and Conf. Young Scientists. Moscow, 2015: 110–3 (in Russian)].
 - Михайлова Л.К., Кулешов А.А., Аржакова Н.И., Соколова Т.В., Швачка И.В., Полякова О.А. Лечение пациента с мукополисахаридозом VI типа Марото — Лами (ошибки и осложнения). В кн.: Сборник работ Всероссийской научно-практической конференции «Приоровские чтения» и конференции молодых ученых. М.; 2015: 113–6 [Mikhailova L.K., Kuleshov A.A., Arzhakova N.I., Sokolova T.V., Shvachka I.V., Polyakova O.A. Treatment of patients with Maroteaux-Lamy mucopolysaccharidosis VI (mistakes and complications). In: Proc. All-Rus. Scient. Pract. Conf. "Priorov's readings" and Conf. Young Scientists. Moscow, 2015: 113–6 (in Russian)].
 - Писарюк А.С., Лазарев П.В., Лобжанидзе Т.В., Шаваров А.А. Мукополисахаридоз VI типа: множественные висцеральные поражения и лечение Наглазимом. Клиническая фармакология и терапия. 2014; 23 (3): 76–81 [Pisaryuk A.S., Lazarev P.V., Lobzhanidze T.V., Shavarov A.A. Mucopolysaccharidosis VI: multiple visceral involvement and the treatment with Naglazyme. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2014; 23 (3): 76–81 (in Russian)].
 - Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. et al., eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill; 2001: 3421–52.
 - Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. М.: Триада-Х; 2004 [Barashnev Yu.I., Bakharev V.A., Novikov P.V. Diagnosis and treatment of congenital and hereditary diseases in children. Moscow: Triada-X; 2004 (in Russian)].
 - Меерсон Е.М. Клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность основных форм наследственных системных заболеваний скелета. Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1984: 228–68 [Meerson E.M. Clinical polymorphism and genetic heterogeneity of the main forms of hereditary systemic skeletal diseases. Dr. med. sci. Diss. Moscow; 1984: 228–68 (in Russian)].
 - Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани: Руководство для врачей. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2009 [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Manual for physicians. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2009 (in Russian)].
 - Horovitz D.D., Magalhães Tde S., Pena e Costa A., Carelli L.E., Souza e Silva D., de Linhares e Riello A.P., Llerena J.C. Jr. Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis. Mol. Genet. Metab. 2011; 104: 295–300.
 - Moller J.H., Hoffman J.I.E., eds. Pediatric Cardiovascular Medicine. Wiley&Sons; 2012.
 - Кульпанович А.И., Жевнеронок И.В., Хмель Р.Д., Гусина А.А., Гусина Н.Б. Особенности неврологических нарушений у пациентов с мукополисахаридозом VI типа. В кн.: Сб. научных трудов «Проблемы детской неврологии». Вып. 3. Минск: БелМАПО; 2006: 107–13 [Kul'panovich A.I., Zhevneronok I.V., Khmel' R.D., Gusina A.A., Gusina N.B. Peculiarities of neurologic disorders in patients with mucopolysaccharidosis VI. In: Problems of child neurology. Collected transactions. Issue 3. Minsk: BelMAPO; 2006: 107–13 (in Russian)].
 - Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. т. 2. М.: Мир; 1993: 98 [Marry R., Grenner D., Meyers P., Roduell V. Human biochemistry. V.2. Moscow: Mir; 1993: 98 (in Russian)].
 - Wiedemann H.R. A further microcephaly-small stature-retardation syndrome. In: Wiedemann H.R., Grosse K.R., Dibbern H., eds. An atlas of characteristic syndromes: a visual aid to diagnosis for clinicals and practising physicians. St. Louis: Year Book Med. Publ. (2nd ed.): 1985: 114–5. Note: Translation of Das charakteristische Syndrom. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1982.
 - Spranger J.W., Langer L.O. Jr, Wiedemann H.R. Bone dysplasias: An atlas of constitutional disorders of skeletal development. Philadelphia: WB Saunders; 1974.
 - Maroteaux P., Leveque B., Marie J., Lamy M. A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B. Presse Med. 1963; 71: 1849–52.
 - Lachman R. Taybi and Lachman's radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias. 5th ed. Mosby; 2006.
 - Босин В.Ю., Ватолин В.Ю., Нечволодова О.Л., Михайлов М.К., Филиппкин М.А. Рентгенодиагностика в педиатрии: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1988 [Bosin V.Yu., Vatolin V.Yu., Nechvolodova O.L., Mikhailov M.K., Filippkin M.A. Roentgendiagnosis in pediatrics. Manual for physicians. Moscow: Meditsina; 1988 (in Russian)].
 - Бахмани И.В. Пренатальная диагностика мукополисахаридоза. Фундаментальные исследования. 2010; 3: 13–4 [Bakhman I.V. Prenatal diagnosis of mucopolysaccharidosis. Fundamental'nye issledovaniya. 2010; 3: 13–4 (in Russian)].
 - American Spinal Injury Association/ International Medical Society of Paraplegia. International Standards for Neurological and Functional classification of Spinal Cord Injury, revised 1992. Chicago: ASIA/IMSOP; 1992.
 - Compston A. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier; 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. Brain 2010; 133 (10): 2838–44.
 - Белова А.Н. Нейрореабилитация: Руководство для врачей. М.: Антидор; 2003 [Belova A.N. Neurorehabilitation. Manual for physicians. Moscow: Antidor; 2003 (in Russian)].
 - Епифанов В.А. Лечебная физическая культура: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006 [Epifanov V.A. Exercise therapy. Textbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2006 (in Russian)].
 - Swiedler S.J., Beck M., Bajbouj M., Giugliani R., Schwartz I., Harmatz P. et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). Am. J. Med. Genet. A. 2005; 134: 144–50.

Сведения об авторах: Михайлова Л.К. — доктор мед. наук, профессор, консультант научно-поликлинического отделения ЦИТО; Соколова Т.В. — канд. мед. наук, врач-невролог; Полякова О.А. — врач травматолог-ортопед, аспирант ЦИТО. Для контактов: Михайлова Людмила Константиновна. 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10, ЦИТО. Тел.: 8 (495) 450–09–27. E-mail: cito-uchsovet1@mail.ru.