

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

О.А. Полякова*, Л.К. Михайлова, Ю.Е. Садовская, Е.С. Тырцева, А.С. Суюндукова
ФГБУ «Детский медицинский центр» УД Президента РФ, Москва

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS IN CHILDREN

O.A. Polyakova *, L.K. Mikhailova, Y.E. Sadovskaya, E.S. Tyrtseva, A.S. Suyundukova
Children's Medical Center of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: beresklett@gmail.com

Аннотация

Вопросы ранней диагностики и профилактики выходят на передовые рубежи в клинической амбулаторной практике и имеют не только большое медицинское, но и социально-экономическое значение. Препятствием к своевременному выявлению мукополисахаридоза (МПС) являются: редкость нозологии, отсутствие патогномичных признаков, прогрессирующий клинический патоморфоз с высокой клинической вариабельностью, недостаточная осведомленность о редких орфанных болезнях у широкой медицинской общественности. Целью исследования было создание панели клинических симптомов, повышающих выявляемость МПС на ранних сроках манифестации заболевания. Задачи исследования: провести анализ служб первичного выявления МПС, возраста и сроков установления диагноза; систематизировать нарушения по возрасту и клинической симптоматике, а также выделить ортопедические маркеры различных типов МПС в эволюционном аспекте. Нами разработана и апробирована в условиях Детского медицинского центра диагностическая панель для раннего выявления МПС. Основной клинический спектр симптомов МПС, включая неспецифичные на начальных этапах, с помощью которых следует расширить алгоритм диагностики и можно заподозрить мукополисахаридоз, представлен в диагностической панели.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, МПС, орфанное заболевание, дизостоз, ранняя диагностика МПС.

Abstract

The severity of the problem of the rare orphan pathology of mucopolysaccharidosis (MPS) is related, first of all, to the expansion of the possibilities of effective treatment methods. Issues of early diagnosis and prevention becomes of utmost importance in clinical outpatient practice and are not only of great medical and socio-economic significance. Obstacles to timely detection of MPS include rarity of the disorder, lack of pathognomonic signs, progressive clinical pathomorphism with high clinical variability, lack of awareness of rare orphan diseases in the broader medical community. The study goal was to create a panel of clinical symptoms that increase the detection of MPS in the early stages of disease manifestation. The study objectives were to analyze the services for primary diagnosis of MPS, age and timing of diagnosis; and systematize manifestations by age and clinical symptoms, as well as identify orthopedic markers of various types of MPS in the evolutionary aspect. We have developed and tested a diagnostic panel for the early detection of MPS in the Children's Medical Center settings. The main clinical spectrum of MPS symptoms, including non-specific ones in the initial stages, which may be used to expand the diagnostic algorithm and suspect mucopolysaccharidosis in the diagnostic panel.

Key words: mucopolysaccharidosis, MPS, orphan disease, dysostosis, early diagnosis of MPS.

Ссылка для цитирования: Полякова О.А., Михайлова Л.К., Садовская Ю.Е., Тырцева Е.С., Суюндукова А.С. Трудности диагностики мукополисахаридоза в детском возрасте. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 57-66.

Актуальность проблемы орфанных болезней в нашей стране возросла в связи с бурным развитием новых методов лечения на ранних сроках заболевания. Орфанные заболевания — редкие заболевания, затрагивающие небольшую часть популяции, которые встречаются с определенной частотой, жизнеугрожающие или хронические прогрессирующие заболевания, без лечения приводящие к смерти и инвалидизации пациента. Не существует единого, широко применяемого определения редких заболеваний, по-

рог отнесения патологии к орфанной болезни широко варьирует по разным странам и колебания составляют от 11 500 до 12 500 населения страны [1]. Мукополисахаридоз (МПС) — орфанное, полиморфное, непрерывно прогрессирующее заболевание с дебютом на первых месяцах или в первой декаде жизни. Современное название патологии — «мукополисахаридоз» — вошло в литературу с 1952 г. благодаря исследованиям G. Brante, выделившего из печени больных фракцию, содержащую гексозамин и уро-

новую кислоту, являющиеся гликозаминогликанами (ГАГ), что и определило общепринятое клиничко-биохимическое наименование этой группы болезней.

Аутосомно-рецессивный тип наследования означает, что «дефектный» ген был унаследован от обоих родителей и при этом не содержится в половых (X и Y) хромосомах, и вероятность того, что родится ребенок с МПС, составляет 25%. Даже если родители не болеют, а являются носителями, то у них могут появиться как здоровые дети, так и нездоровые. Первые признаки заболевания могут проявиться как в младенчестве, так и в подростковом возрасте. Если в семье уже был случай МПС, родителям необходимо обязательно обратиться в центр планирования беременности для прогноза рождения здорового ребенка. Пренатальная диагностика проводится путем измерения активности идуронат-2-сульфатазы в биоптате ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности или определения спектра ГАГ в амниотической жидкости на 20–22-й неделе беременности. Диагноз подтверждается скрининг-тестом мочи, когда обнаруживается повышенный уровень ГАГ. Для пренатальной диагностики используется метод культуры фибробластов. Классифицируют МПС по типу патологически измененного лизосомного фермента обмена гликозаминогликанов и по тяжести клинической симптоматики выделяют 15 подтипов (табл. 1) [2 – 8].

Возросшая острота проблемы редких орфанных заболеваний обусловлена прежде всего расширением возможности эффективных способов лечения – с 2005 г., когда появился первый ферментзаместительный препарат для лечения МПС. Таким образом, вопросы ранней диагно-

стики и профилактики выходят на передовые рубежи в клинической амбулаторной практике и имеют не только большое медицинское, но и социально-экономическое значение. В настоящее время стали доступны высокотехнологические способы диагностики МПС: молекулярно-генетические методы, энзимодиагностика, радиологические методы (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), которые обеспечили возможность ранней верификации МПС и применения высокоэффективных методов лечения (трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ферментзаместительная терапия). На сайте Минздрава РФ размещены стандарты и клинические рекомендации по диагностике и лечению МПС тип 1, МПС тип 2. В случае позднего выявления болезни в зависимости от типа МПС и соответственно при отсутствии таргетной терапии пациенты неизбежно погибают до 20-летнего возраста [9]. Выбор таргетной программы помощи зависит от типа МПС. Изучение генофенотипических корреляций и естественного течения заболевания крайне актуально для создания в дальнейшем алгоритмов мультидисциплинарного ведения пациентов [10].

По данным EURORDIS (Европейского союза организаций больных редкими заболеваниями) более 75% редких наследственных болезней манифестируют в раннем возрасте, в 65% случаев приводят к тяжелым инвалидизирующим расстройствам, часто имеют неблагоприятный прогноз. Диагностируют МПС поздно. Препятствием к своевременному выявлению МПС являются ряд факторов: редкость нозологии, отсутствие патогномичных признаков, прогрессирующий клинический патоморфоз с высокой

Таблица 1

Классификация мукополисахаридозов

Тип МПС	Дефектный фермент	Частота МПС в популяции
МПС 1-го типа – синдром Гурлер, синдром Гурлер-Шейе, синдром Шейе	α-L-идуронидаза	1 на 100 тыс. человек
МПС 2-го типа – синдром Хантера	Идуронат-сульфатаза	1 на 110 – 132.5 тыс. человек
МПС 3-го типа – синдром Санфилиппо	1. Гепаран-N-сульфатаза (A) 2. αN-ацетилглюкозаминидаза (B), 3. Ацетил-CoA-глюкозаминидацетилтрансфераза (C) 4. N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза (D)	1 на 100 – 200 тыс. человек
МПС 4-го типа – синдром Моркио типы А и В	N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (A)	1 на 76 – 216.4 тыс. человек
	β-галактозидазы (B)	Очень редко
МПС 6-го типа – синдром Марото – Лами	Арилсульфатаза В	1 на 43.3 – 1505 тыс. человек
МПС 7-го типа – синдром Слая	β-глюкуронидаза	Очень редко
МПС 9-го типа	Гиалуронидаза	Очень редко

клинической вариабельностью, недостаточная осведомленность о редких орфанных болезнях широкой медицинской общественности; клиническая гетерогенность МПС определяется не экзогенными факторами, а типами мутационных повреждений гена.

Тяжесть течения МПС зависит от интенсивности накопления ГАГ в тканях, лабораторным маркером которого служит уровень экскреции ГАГ с мочой. Вместе с тем при одном и том же типе МПС выявляется различная степень тяжести течения заболевания, не имеющая линейной зависимости от сроков начала заместительной терапии (рис. 1, 2).

У пациентов с МПС формируется типичный фенотип Гурлер, который наблюдается при многих заболеваниях, связанных с патологией лизосомальных ферментов.

Фенотип Гурлер:

- Грыжа передней брюшной стенки.
- Гротескные черты лица.
- Помутнение роговицы.
- Глухота.
- Множественный дизостоз.
- Умственная отсталость.
- Тугоподвижность в суставах.
- Висцеромегалия.

На КТ и МРТ головного мозга выявляют вен-трикуломегалию и пониженную плотность белого вещества полушарий, множественные кисты лучистого венца, мозолистого тела, гиппокампа; в области гипоталамуса часто выявляется кистозный арахноидит, вызывающий сообщающуюся гидроцефалию; расширение пространства Вирхова—Робена; гипоплазию зубовидного отростка, атлантаксиальную нестабильность, бульбоспинальную компрессию, в ряде случаев приводящую к квадриплегии. Поражение периферической нервной системы пациентов с МПС 1, 6-го типов сопровождается двусторонним туннельным синдромом вследствие компрессии срединного нерва в результате теносиновиального отложения мукополисахаридов. Нарушение функции срединного нерва, по мнению К. White и соавт. (2011), чаще встречается в возрасте 5 – 10 лет и у взрослых пациентов [11,12].

Цель исследования: создание панели клинических симптомов, повышающих выявляемость МПС на ранних сроках манифестации заболевания.

Задачи исследования: 1) провести анализ служб первичного выявления МПС, возраста и сроков установления диагноза; 2) систематизировать нарушения по возрасту и клинической симптоматике; 3) выделить ортопедические маркеры различных типов МПС в эволюционном аспекте.

Дизайн исследования: моноцентровое исследование клинических признаков МПС у пациен-

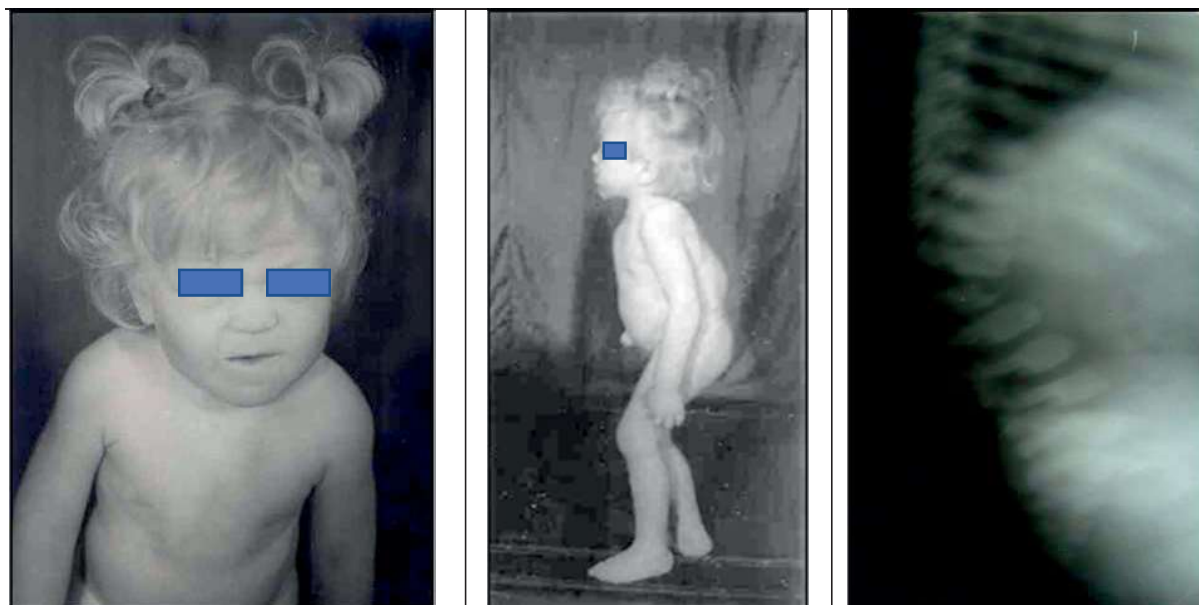


Рис. 1. Внешний вид пациентки 3. в 2,5 года с диагнозом: МПС 1, синдром Гурлер: множественный дизостоз: контрактуры в локтевых, тазобедренных, коленных суставах, пупочная грыжа, макроцефалия, выраженные лицевые дизморфии (выступающие лобные бугры, широкие скулы, запавшая переносица, гипертелоризм, короткие носовые ходы с «вывернутыми» ноздрями, полуоткрытый рот, утолщенные губы), типичные рентгенологические изменения (платиспондилия, клиновидная деформация Th 12 позвонка, патологический кифоз позвоночника).

тов детского возраста на репрезентативном клиническом материале. Уровень доказательности – 4 (по UK Oxford версия 2009).

Материалы и методы

Работа основана на результатах обследования и лечения 63 пациентов (34 женского пола, 29 мужского пола). В группу вошли пациенты, возраст которых на момент начала наблюдений составлял от 8 мес до 45 лет (средний возраст 6,7 года). Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от типа МПС: мукополисахаридоз 1-го типа – 33 пациента, мукополисахаридоз 4-го типа – 15 пациентов, мукополисахаридоз 6-го типа – 15 пациентов. Критериями включения в группу являлись типы МПС 1, 4, 6 (табл. 2). При обследовании пациентов использованы клинический, лабораторный, инструментальные и лучевые методы. Клиническое обследование пациентов включало антропометрию, ангулометрию, функциональные тесты. Лучевые и инструментальные методы диагностики: рентгенография, КТ, МРТ, УЗИ, нейрмиография. При выявлении признаков, сходных с МПС, применяли лабораторные исследования: биохимический анализ крови, анализ мочи на наличие гликозаминогликанов. Диагноз МПС верифицировали генетически. Полученный комплекс данных подвергался статистической обработке.

Статистическая значимость различных значений для бинарных и номинальных показателей определялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0.05. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Исследование проводилось путем выборочного статистического наблюдения, в клинической картине ведущими клиническими проявлениями были нарушения опорно-двигательной и нервной систем.

Результаты

На 1-м уровне амбулаторно-поликлинической помощи педиатры, хирурги, ортопеды, неврологи, кардиологи фиксировали подозрение на системное заболевание и для уточнения наличия или генеза системного заболевания пациентов направляли в учреждения 3-го уровня – специализированные консультативно-диагностические центры: в Российской детской клинической больнице ФГБОУ ВО РНИМУ им Н.И. Пирогова, Морозовской детской городской клинической больницы, клинике ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им Е.М. Тареева, НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова и других учреждениях, где дифференцировали патологию и диагностировали клинически МПС. Лабораторное подтверж-

Таблица 2

Общая характеристика пациентов с МПС типов 1, 4, 6

Возраст	МПС1 (n=33)	МПС4 (n=15)	МПС6 (n=15)	Всего	Уровень P (df=2)
До 3 лет	20 (60.6%)	4 (26.7%)	1 (6.7%)	25	0.0009
С 3 до 7 лет	7 (21.2%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)	17	0.5566
С 7 до 12 лет	1 (3.0%)	6 (40.0%)	9 (60.0%)	16	<0.0001
Старше 12 лет	5 (15.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5	0.0847
Итого пациентов ...	33	15	15	63	

Таблица 3

Распределение случаев выявления МПС у пациентов разного возраста по типу лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), в котором патология заподозрена

Возраст	Число случаев, абс.	Доля случаев, %	Заподозрен МПС в ЛПУ по месту жительства	Заподозрен МПС в профильном ЛПУ	Заподозрен МПС ортопедом
До 3 лет	30	39 %	9	21	3
С 3 до 7 лет	22	29 %	15	7	9
С 7 до 12 лет	18	24 %	15	3	10
Старше 12 лет	6	8 %	3	3	1
Всего ...	76	100%	42	34	23

дение за-
болева-
ния вы-
полнили
в ФГБНУ

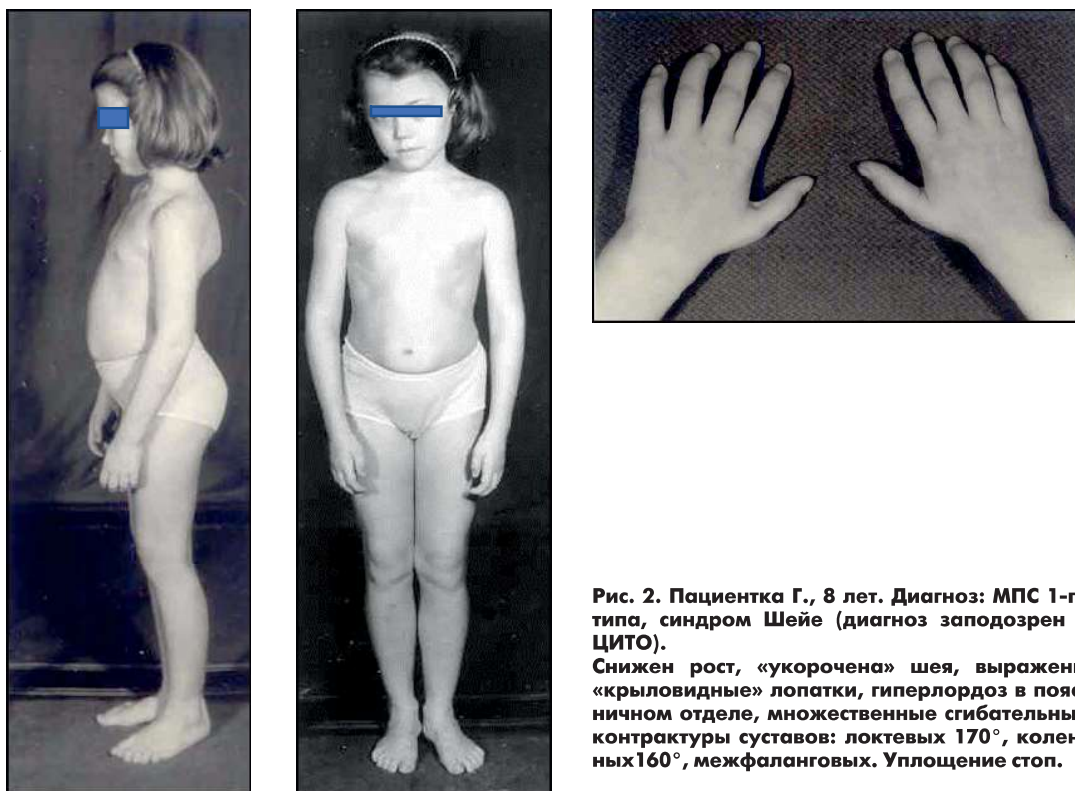


Рис. 2. Пациентка Г., 8 лет. Диагноз: МПС 1-го типа, синдром Шейе (диагноз заподозрен в ЦИТО).

Снижен рост, «укорочена» шея, выражены «крыловидные» лопатки, гиперлордоз в поясничном отделе, множественные сгибательные контрактуры суставов: локтевых 170°, коленных 160°, межфаланговых. Уплотнение стоп.

Таблица 4

Клинические проявления МПС в различные возрастные периоды

Синдромы МПС	МПС1 (n=33)	МПС4 (n=15)	МПС6 (n=15)	Всего	Уровень P (df=2)
Выявление до 3 лет					
Низкий рост	18 (54.5%)	5 (33.3%)	0 (0.0%)	23	0.0013
Отягощенный дородовой анамнез: крупный плод	5 (15.2%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	11	0.8797
Частые респираторные инфекции	33 (100.0%)	15 (100.0%)	15 (100.0%)	63	1.0000
Лицевые дизморфии	33 (100.0%)	12 (80.0%)	8 (53.3%)	53	0.0002
Кардиопатия	21 (63.6%)	11 (73.3%)	12 (80.0%)	44	0.4904
Гипертрихоз	23 (69.7%)	9 (60.0%)	12 (80.0%)	44	0.4904
Грыжи передней брюшной стенки различной локализации	22 (66.7%)	5 (33.3%)	6 (40.0%)	33	0.0549
Кифоз патологический грудопоясничного отдела	21 (63.6%)	0 (0.0%)	6 (40.0%)	27	0.0002
Другие формы множественного дизостоза	19 (57.6%)	1 (6.7%)	4 (26.7%)	24	0.0020
Килевидная деформация грудной клетки	0 (0.0%)	2 (13.3%)	0 (0.0%)	2	0.0367
Выявление в возрасте 3-7 лет					
Множественные контрактуры суставов конечностей	32 (97.0%)	4 (26.7%)	7 (46.7%)	43	<0.0001
Гипермобильность кистевых суставов	0 (0.0%)	15 (100.0%)	0 (0.0%)	15	<0.0001
Килевидная деформация грудной клетки	0 (0.0%)	13 (86.7%)	0 (0.0%)	13	<0.0001
Низкий рост	15 (45.5%)	10 (66.7%)	15 (100.0%)	40	0.0013
Лицевые дизморфии	8 (24.2%)	11 (73.3%)	5 (33.3%)	24	0.0047
Стеноз позвоночного канала с явлениями миелопатии на уровне C0-C1 и Th-L (до 10 лет)	27 (81.8%)	12 (80.0%)	8 (53.3%)	47	0.0945
Миелопатия, требующая оперативного устранения стеноза позвоночного канала	2 (6.1%)	1 (6.7%)	11 (73.3%)	14	<0.0001

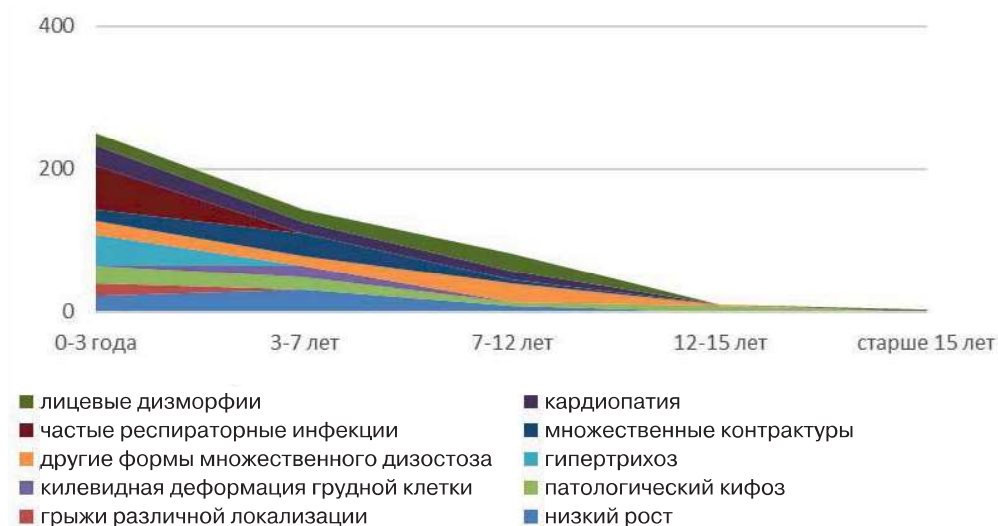


Диаграмма. Возраст выявления клинических симптомов МПС у пациентов.

«Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» (Москва).

Среди пациентов до 3 лет МПС заподозрен у 30 детей (39%), с 3 до 7 лет — у 2 (29%), с 7 до 12 лет — у 18 (24%), 12 лет и старше — у 6 (8%). В 30% случаев ортопедами различных учреждений диагноз МПС установлен впервые в жизни, из них в НМИЦ ТО им. Приорова в 8 случаях (10%), на 1-м и 2-м уровне амбулаторно-поликлинической помощи в 42 случаях, что в общей выборке составляет 55%, на 3-м уровне в 34 случаях (44%) (табл. 3).

До трех лет гораздо чаще выявляются случаи заболевания МПС типа 1 (60.6 % случаев) и МПС типа 4 (26.7 % случаев). 1/3 случаев МПС типа 4 и МПС типа 6 (33.3 %) выявляются от 3 до 7 лет. Большинство же случаев МПС типа 4 и МПС типа 6 выявляются только с 7 до 12 лет. Данные табл. 4 свидетельствуют о полиморфизме МПС: типы МПС различаются практически по всем клиническим проявлениям, кроме частых респираторных заболеваний, которые присущи всем без исключения, наличия килевидной деформации грудной клетки до 3 лет, которая встречается крайне редко, наличия лицевых дизморфий и гипермобильности кистевых суставов, которые встречаются одинаково часто в группах пациентов, которым был поставлен диагноз в разное время.

Из 17 параметров 9 имеют статистически достоверные различия. Результаты статистического анализа позволяют утверждать, что группы различаются по клиническим проявлениям, однако лицевой дизморфизм и частые респираторные инфекции типичны для пациентов со всеми типами МПС, принимающих участие в исследовании.

Сводные данные ранних клинических прояв-



Рис. 3. Рентгенограмма больной 2 лет, диагноз: МПС 1-го типа, синдром Гурлер. Укорочены и скошены гипоплазированные вертлужные впадины, уплощение головок бедренных костей.

лений МПС представлены на диаграмме.

Симптомы полиморфны и возникают в различные возрастные периоды. В перинатальном периоде обращает на себя внимание крупный плод (более 4000 г), быстрый рост на первом году жизни, паховые, пахово-мошоночные и пупочные грыжи уже при рождении, частые респираторные инфекции, ринорея и хронические инфекционные заболевания ушей и пазух носа, в том числе у детей первых трех лет жизни, гипертрихоз; при синдроме Гурлер — задержка психомоторного развития и специфический лицевой дизморфизм. К концу первого года жизни выявляют лицевые дизморфии (фенотип Гурлер): широкие скулы, запавшая переносица, гипертелоризм, короткие носовые ходы с «вывернутыми» ноздрями, полуоткрытый рот, макрогlossия, толстые губы и гиперплазия десен; дефор-

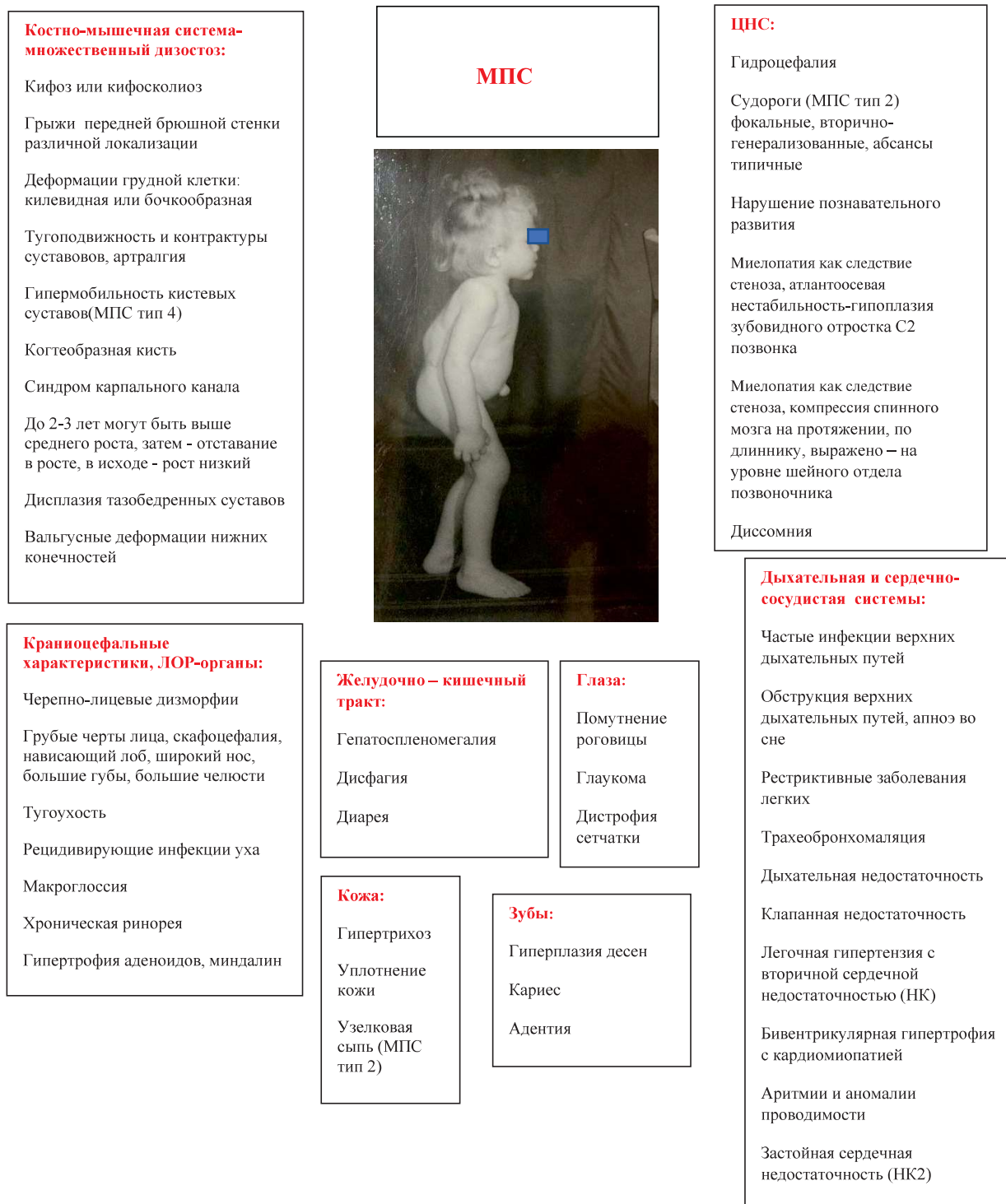


Рис. 4. Клинические признаки, позволяющие заподозрить МПС.

мации костей черепа: макрокrania, скафоцефалия, выступающие лобные бугры (см. рис.1). В 0-3 лет – множественный дизостоз (рис. 3), задержка физического развития, низкорослость, нарушение прорезывания зубов, множественный кариес, задержка психомоторного и речевого развития. В 3-7 лет – прогрессирующее помутнение роговицы, кондуктивная, нейросенсорная тугоухость, контрактуры в суставах, кифоз поясничного отдела позвоночника, дефор-

мация грудной клетки, гепатоспленомегалия, вторичные пороки сердца и усиление нарушений, характерных для предыдущего возрастного этапа, в ряде случаев – миелопатия, поражение периферической нервной системы. От 7-15 лет – прогрессирование изменений со стороны всех органов и систем: отставание в росте, множественный дизостоз, множественные контрактуры, пороки клапанов сердца, гепатоспленомегалия, синдром двигательных нарушений, вы-

званный, в том числе, поражением ЦНС — миелопатией, обусловленной компрессией спинного мозга

Обнаружение у пациента 2–3 неспецифических симптомов указывает на вероятность системного заболевания, в связи с чем целесообразно выделение клинических тревожных симптомов — по большей части ортопедических — «красных флагов» для МПС всех типов, которые можно обнаружить при первичном осмотре пациента.

Таким образом, невысокая настороженность врачей, недостаточная информированность о редкой патологии приводят к поздней диагностике МПС. Нами разработана и апробирована в условиях Детского медицинского центра диагностическая панель для раннего выявления МПС, представленная на рис. 4.

Обсуждение

Сегодня в мире насчитывается около 7000 редких заболеваний. Примерно половина из них обусловлена генетическими отклонениями. Симптомы могут быть очевидны с рождения или проявляться в детском возрасте.

Мукополисахаридоз относится к редким заболеваниям с прогрессивным типом течения, что в первую очередь определяет трудности диагностики. Выявление и диагностика мукополисахаридоза проводятся различными специалистами, при этом приоритетные позиции занимает ортопедическая служба, поскольку нарушения скелета являются облигатными при всех типах МПС [13]. В нашем исследовании первичное выявление МПС ортопедами первичного звена составило 29,5%, что свидетельствует о хорошей преемственности между специалистами различного профиля и высокой настороженности ортопедов к редкой генетической патологии. Нами впервые в РФ проанализирована структура выявления МПС по специализированным службам.

Срок установления диагноза составляет 12–18 мес. от первичного подозрения до лабораторного подтверждения МПС, по данным зарубежной литературы [14]. Длительность периода установления диагноза в РФ составляет от 3 до 10 лет, что, к сожалению, разительно отличается от зарубежных показателей.

При сравнении среднего возраста установления диагноза в нашей исследовательской группе с данными зарубежных авторов обнаружены статистически достоверные различия при синдроме Гурлер и Гурлер–Шейе. При самом тяжелом течении МПС — типе 1 (синдроме Гурлер)

средний возраст первично установленного диагноза составил 0.8 года (К. D’Aco, L. Underhill), а в нашей группе — 2.1 года; при синдроме Гурлер–Шейе — 3.8 года, в нашей группе — 5.8 года, при легком течении МПС — синдроме Шейе — 9.4 года, в нашей группе — 9 лет [15]. Возможно, данные сроки связаны скорее с поздним выявлением, чем с ретардированным стартом МПС, и не связаны с этнической и популяционной вариативностью.

Список заболеваний при проведении дифференциального диагноза различных научно-практических подразделений также отличается — в нашей группе дифференцировали в 69% с детским церебральным параличом (спастические формы — диплегия, тетрапарез), спондилоэпифизарной дисплазией, ревматоидным артритом, болезнью Легга–Кальве–Пертеса, задержкой психомоторного развития, а также с дисплазией тазобедренных суставов (1-й год жизни), лизосомными болезнями накопления: муколипидозами, α -маннозидозом, множественной сульфатазной недостаточностью (грудной возраст). В иностранной литературе список представлен артрогрипозом, артритами различной этиологии, склеродермией, дермато/полимиозитом, остеоартрозом [16].

Среди клинического многообразия наиболее значимыми и часто ранними симптомами являются **нарушения опорно-двигательной системы**: сниженный рост, множественный дизостоз с контрактурами, патологический фиксированный кифоз (формируется с 6 — 12 мес жизни) [11,17], карпальный туннельный синдром, а с момента вертикализации появляются вальгусные деформации нижних конечностей [18 — 22], что соотносится с установленными нами ортопедическими отклонениями.

Со стороны внутренних органов выявляют грыжи различной локализации, гепатоспленомегалию, пороки сердца, поражение легких, при котором развивается обструктивное и рестриктивное поражение дыхательной системы. Бронхиальная обструкция вызывается сужением дыхательных путей из-за отложения ГАГ в слизистой оболочке, и трахеобронхомаляция, служащая причиной острой обструкции или коллапса дыхательных путей. Рестриктивная дыхательная недостаточность связана с деформацией и нарушением эластичности грудной клетки, нарушением формирования позвоночника [23]. Вовлечение нервной системы — неотъемлемая составляющая клинического патоморфоза МПС. Наибольшую угрозу жизни при МПС представляет поражение центральной нервной системы, спинного мозга

вследствие стеноза позвоночного канала на различных уровнях. Нестабильность шейного отдела позвоночника, деформации позвоночника приводят к стенозу позвоночного канала, компрессии спинного мозга [24, 25].

По нашим наблюдениям, сроки появления, степень выраженности симптомов и характер течения процесса совпадают с данными литературы, но отличаются сроки выявления ранних симптомов и длительность установления диагноза, т.е. специалисты не связывают разрозненные неспецифические симптомы с возможной манифестацией МПС.

Неспецифические признаки МПС часто выявляются в детской популяции, но мы обращаем внимание, что именно их сочетание повышает диагностическую выявляемость МПС. Нет ни одного клинического признака, который неопровержимо свидетельствовал о МПС у пациента (см. рис. 4).

Заключение

Учитывая полиморфизм нозологии, настаивать должно именно сочетание нескольких неспецифических клинических и рентгенологических признаков.

Анализ большой репрезентативной выборки детей с МПС ($n = 63$) позволил прийти к заключению, что у ортопедов наиболее высокая клиническая настороженность по выявлению МПС. Вместе с тем, к сожалению, выявляется МПС в поздние сроки и средний возраст диагностирования патологии существенно отличается от аналогичного показателя в зарубежных клиниках.

Основной клинический спектр симптомов МПС (включая неспецифические на начальных этапах, с помощью которых следует расширить алгоритм врачебного поиска), который позволяет заподозрить орфанное заболевание, представлен в диагностической панели (см. рис. 4).

Оценка ребенка с МПС должна носить многокомпонентный характер, не фиксировать внимание при осмотре на отдельно взятом признаке, а стремиться найти объяснение или связь нескольких неспецифических или патологических симптомов по различным системам, т.е. необходимо собирать в единый симптомокомплекс все клинические проявления, чтобы заподозрить генетический синдром. Значительная роль в диагностике МПС отводится специалистам, длительно наблюдающим ребенка: амбулаторно-поликлинической службе, участковым педиатрам, семейным врачам.

Литература

1. McGabe C., Claxton K., Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity. *BMJ*. 2005; 331: 1016–1019.
2. Hamosh A., Scott A.F., Amberger J.S. et al. Online Mendelian Inheritance In Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res*. 2005; 33: D514.
3. Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашикова О.В., Часнык В.Г. и др. Скелетные проявления при мукополисахаридозах разных типов. *Тении ортопедии*. 2014; 2: 81–90 [Buchinskaia N.V., Kostik M.M., Chikova I.A., Isupova E.A., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G. et al. Skeletal manifestations for mucopolysaccharidoses of different types. *Genij ortopedii*. 2014; (2): 81–90. In Russian].
4. Parini R., Deodato F., Di Rocco M. et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis I-Hurler. *Orphanet J. Rare Dis*. 2015; 12: 112. doi: 10.1186/s13023-017-0662-9.
5. Young I.D., Harper P.S. Incidence of Hunter's syndrome. *Hum. Genet*. 1982; 60 (4): 391–392.
6. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum. Genet*. 1997; 101 (3): 355–8.
7. Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J. et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum. Genet*. 1999. 105 (1–2): 151–156.
8. Zhang W.M., Shi H.P., Meng Y. et al. Postnatal and prenatal diagnosis of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2008; 46(6): 407–410.
9. Волков М.В., Меерсон Е.М., Нечволодова О.Л., Самойлова Л.И. Юкина Г.П. Наследственные системные заболевания скелета. АМН СССР - М.: Медицина; 1982. с 231– 270 [Volkov M.V., Meerson E.M., Nechvolodova O.L., Samoilova L.I. Yukina G.P. Hereditary systemic diseases of the skeleton. USSR Academy of Medical Sciences - Moscow: Medicine; 1982. p. 231–270. In Russian].
10. Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю., Семячкина А.Н., Вашакмадзе Н.Д., Гамзатова А.И., Михайлова С.В. и др. Современные подходы к лечению синдрома Хантера. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (4): 324–332 [Zakharova E.Y., Voskoboeva E.Y., Semyachkina A.N., Vashakmadze N.D., Gamzatova A.I., Mikhailova S.V. et al. Current Approaches to the Treatment of Hunter Syndrome. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(4):324-332. In Russian] doi: 10.15690/pf.v15i4.1947.
11. White K.K. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011; 50: 26–33. doi:10.1093/rheumatology/ker393.
12. Escolar M.L., Jones S.A., Shapiro E.G. et al. Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders. *Mol Genet Metab*. 2017; 122: 35–40. doi:10.1016/j.ymgme.2017.09.010.
13. Link B., de Camargo Pinto L.L., Giugliani R. et al. Orthopedic manifestations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) enrolled in the Hunter Outcome Survey. *Orthop. Rev. (Pavia)*. 2010; 2(2): e16.
14. Burton BK, Giugliani R. Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *Eur J Pediatr*. 2012; 171(4): 631–639.
15. D'Aco K., Underhill L., Rangachari L. et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I registry. *Eur. J. Pediatr*. 2012; 171(6): 911–919.
16. Lehman T., Miller N., Norquist B., Underhill L., Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011; 50: v41–v48.
17. Yasin M.N., Sacho R., Oxborrow N.J. et al. Thoracolumbar kyphosis in treated mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014; 39 (5):381–387. doi:10.1097/BRS.000000000000157.
18. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007; 120(2):405–418. doi:10.1542/peds.2006–2184.

19. Hendriksz C.J., Harmatz P., Beck M. et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab.* 2013; 110(1-2): 54-64. doi:10.1016/j.ymgme.2013.04.002.

20. Vinchon M., Cotten A., Clarisse J. et al. Cervical myelopathy secondary to Hunter syndrome in an adult. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 1995; 16(7):1402-1403.

21. Solanki G.A., Lo W.B., Hendriksz C.J. MRI morphometric characterisation of the paediatric cervical spine and spinal cord in children with MPS IVA (Morquio-Brailsford syndrome). *J. Inherit Metab. Dis.* 2013; 36(2): 329-337. doi:10.1007/s10545-013-9585-3.

22. Beck M., Arn P., Giugliani R. et al. The natural history of MPS I: lobal perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med.* 2014; 16(10):759-765. doi: 10.1038/gim.2014.25

23. Semenza G.L., Pyeritz R.E. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore).* 1988; 67: 209-219.

24. Whitley C.B. The mucopolysaccharidoses. In: Beighton P editor. *McKusick's Heritable disorders of connective tissue.* St Louis: Mosby; 1993 . p 367-499.

25. Valayannopoulos V., Wijburg F.A. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011; 50(5): 49-59. doi:10.1093/rheumatology/ker396.

Конфликт интересов отсутствует
