

Клинические рекомендации

Мукополисахаридоз тип II

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем: **E76.1**

Возрастная группа: **Дети**

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**

Оглавление

Оглавление.....	1
Список сокращений.....	3
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	10
2.1 Жалобы и анамнез.....	10
2.2 Физикальное обследование.....	11
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	11
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	14
2.5 Иные диагностические исследования.....	19
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	22
3.1 Патогенетическое лечение.....	22
3.2 Симптоматическое лечение.....	26
3.3 Хирургическое лечение.....	29
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	31
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	32
5.1 Пренатальная диагностика МПС II.....	32
5.2 Диспансерное наблюдение детей с МПС II.....	33
6. Организация оказания медицинской помощи.....	35
6.1 Показания для госпитализации в медицинскую организацию:.....	35
6.2 Показания к выписке пациента из стационара.....	36
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	36
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	38
Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи детям при мукополисахаридозе тип 2 (коды по МКБ - 10: E76.1).....	38
Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе тип 2 (коды по МКБ - 10: E76.1).....	38
Список литературы.....	38
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических	

рекомендаций	45
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	49
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	53
Приложение А3.1 Классификация мукополисахаридозов.....	55
Приложение А3.2 Выраженность клинических проявлений МПС II в разном возрасте	56
Приложение А3.3 Частота проведения обследования у пациентов с МПС II типа	57
Приложение А3.4 Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови.....	60
Приложение А3.5 Тест 6 минутной ходьбы (6МТХ)	62
Приложение А3.6 Основные мероприятия при оказании помощи пациентам с аллергической реакцией на препарат.....	64
Приложение А3.7 Основные мероприятия при оказании помощи пациентам с анафилаксией/анафилактическим шоком (АШ)	65
Приложение А3.8 Расшифровка примечаний	66
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	67
Приложение В. Информация для пациента.....	68
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	84
Приложение Г1 Шкала субъективной оценки переносимости физической нагрузки (шкала Борга) (Borg scale).....	84
Приложение Г2 Шкалы развития М.Палмер (Merrill Palmer-Revised Scales of Development - MPR)	86
Приложение Г3 Тест Векслера (детский вариант)	88
Приложение Г4 Методика «Лейтер-3 – Международные шкалы продуктивности (Leiter-3)»	90

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза;

АР – аллергическая реакция;

АСТ – аспаратаминотрансфераза;

ГАГ — гликозаминогликаны;

КТ — компьютерная томография;

МПС — мукополисахаридоз;

МРТ — магнитно-резонансная томография;

ССС — сердечно - сосудистая система;

ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;

УЗИ — ультразвуковое исследование;

ФВД — функция внешнего дыхания;

ФЗТ — ферментная заместительная терапия;

ЭКГ — электрокардиография;

ЭНМГ — электронейромиография;

Эхо-КГ — эхокардиография;

ЭЭГ — электроэнцефалография.

MPR- Merrill Palmer-Revised Scales of Development (Шкалы развития М.Палмер)

Термины и определения

Ферментная заместительная терапия – лечение, заключающееся во введении препарата (рекомбинантного фермента) пациентам с наследственным нарушением метаболизма.

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

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

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МПС II типа (болезнь Хантера) - наследственная лизосомная болезнь накопления, с X-сцепленным рецессивным типом наследования, которая характеризуется снижением активности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S), что связано с мутацией в гене *IDS*. Дефицит фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) в лизосомах, преимущественно гепарансульфата и дерматансульфата и проявляется прогрессирующими психоневрологическими нарушениями (при тяжелой форме), поражением паренхиматозных органов, сердечно-лёгочными расстройствами, костными деформациями [1-3].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Причиной болезни является дефицит или отсутствие фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S). Ген идуронат-2-сульфатазы *IDS* картирован на длинном плече X-хромосомы, в локусе Xq27.1-q28. Тип наследования болезни Хантера – X-сцепленный рецессивный. МПС II страдают, как правило, только мальчики, однако описано несколько случаев заболевания у девочек, как правило, связанных с хромосомой патологией [1-3].

Из-за снижения активности фермента происходит накопление различных типов ГАГ и развивается соматическая манифестация в виде лицевого дисморфизма, гепатоспленомегалии, поражения сердца, дыхательной системы, изменений скелета, неврологической симптоматики, гематологические и офтальмологические изменения. Вариабельность МПС определяется типом накапливаемого субстрата при недостаточной деградации ГАГ: при МПС II типа происходит накопление гепарансульфата и дерматансульфата.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МПС II типа встречается с частотой 1:140 000 - 1:156 000 живых новорожденных мальчиков [1,4].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Согласно МКБ-10, заболевание относится к классу IV, болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ, E76.1 - Мукополисахаридоз II типа

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с дефицитом/отсутствием лизосомных ферментов, соответствующим генным дефектам и тяжести клинической симптоматики, выделяют 11 типов МПС (приложение А3.1). В настоящее время выделяют тяжелую (нейропатическую) и умеренно-тяжелую (ненейропатическую) форму МПС II типа, в зависимости от скорости прогрессирования поражения различных органов и систем [1]. Приблизительно в 75% случаев у пациентов наблюдается тяжелая форма МПС II [52]. Первыми признаками тяжелой формы МПС II часто является замедление развития когнитивных функций, которое обычно начинается примерно в 1,5 года [53].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина болезни Хантера разнообразна.

Внешний вид пациента: прогрессирующее отставание в росте, макроцефалия, лицевой дисморфизм: плоская переносица, широко расставленные глаза, утолщенные губы, гипоплазированная нижняя челюсть, макроглоссия и гиперплазия десен, короткая шея, сгибательные контрактуры конечностей, гипертрихоз, характерны низкая линия роста волос на лбу, длинные густые ресницы и брови. Типично позднее прорезывание зубов, часто встречаются грыжи различной локализации

Кожные покровы: для данной формы МПС характерно узелково-папулезное поражение кожи, преимущественно в области лопаток, наружных и боковых поверхностей плеч и бёдер («морская галька» или «шагреньевая кожа»). Эти изменения обусловлены отложением липидов и ГАГ в дерме [1,8].

Костная система: как правило, при тяжелой форме, уже на втором году жизни отмечается отставание в росте и формируется множественный дизостоз, с тугоподвижностью в суставах, из-за возникающих контрактур. Деформация костей черепа – скафоцефалия, макроцефалия. С ростом ребенка прогрессирует кифоз, сколиоз,

формируется воронкообразная деформация грудной клетки. Возникает и прогрессирует ограничение движений в суставах, по этой причине часто кисть деформируется по типу «когтистой лапы». Иногда возникают вальгусные деформации голени и патология тазобедренного сустава.

Органы дыхания: характерны частые респираторные заболевания: риниты, синуситы; повторные отиты, которые часто приводят к прогрессирующей потере слуха; повторные бронхиты и обструктивные бронхиты, пневмонии, синдром обструктивного апноэ сна [1,5,6].

Органы зрения: пигментная дегенерация сетчатки, редко встречается умеренное помутнение роговицы, которое зачастую может быть выявлено только при исследовании прозрачности сред с помощью щелевой лампы. У пациентов с тяжелой формой МПС II часто выявляется дистрофия сетчатки, приводящая к нарушению периферического и снижению сумеречного зрения. Возможен отек диска зрительного нерва, обусловленный повышением внутричерепного давления. Редко встречается глаукома [5,7].

Центральная нервная система: при тяжелой форме заболевания задержка психомоторного и речевого развития выражена с 1,5-3 лет. К 8 годам развивается тяжелая умственная отсталость. Характерно наличие судорог (особенно при тяжелой форме).

Симптоматическая эпилепсия развивается, как правило, при тяжелом или среднетяжелом течении заболевания. У пациентов со слабо выраженными клиническими признаками она встречается крайне редко. Судороги характеризуются полиморфной клинической картиной с развитием разнообразных фокальных и вторично-генерализованных пароксизмов. Ранними клиническими проявлениями судорожного синдрома могут быть простые абсансы с кратковременным угнетением или потерей сознания и сопутствующими двигательными или вегетативными расстройствами. У пациентов со слабо выраженными клиническими признаками судорожный синдром встречается намного реже. Появление судорог требует проведения оценки неврологического статуса. При прогрессировании заболевания часто наблюдаются генерализованные тонико-клонические пароксизмы, которые обычно хорошо поддаются монотерапии противоэпилептическими препаратами. Противосудорожная терапия требует индивидуального подхода и иногда длительного подбора дозы препарата. Часто необходимо ведение пациента на более низких дозах противоэпилептических препаратов в связи с плохой переносимостью их высоких доз.

Нередко формируется сообщающаяся гидроцефалия, спастические пара- и тетрапарезы.

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

Описаны также случаи сдавления спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантоаксиального сустава. Краниовертебральный стеноз развивается у пациентов с МПС II вследствие гипоплазии зубовидного отростка С2 позвонка, атлантоаксиальной нестабильности, отложение ГАГ в твердой мозговой оболочке и задней продольной связке, что в дальнейшем приводит к компрессионной миелопатии на этом уровне, и как следствие, развитию бульбарных нарушений, центральной дыхательной недостаточности. Симптомы могут включать нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохранных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря.

Карпальный тоннельный синдром – это частая нейропатия сдавления у пациентов в возрасте от 3 до 10 лет. В начальной стадии заболевания возникают онемение пораженной кисти, трудности выполнения тонких движений, снижение чувствительности пальцев кисти. Эти симптомы редко отмечают ребенком и не расцениваются родителями как патологические. Позже появляются парестезии, чувство покалывания в кончиках пальцев кисти и со временем процесс может распространяться на предплечье и плечо. Пациенты часто не сообщают о болевых ощущениях, пока не происходит потеря функции.

Нарушения глотания: контрактуры в височно-нижнечелюстных суставах приводят к снижению подвижности нижней челюсти, что ограничивает способность открывать рот и жевать. Нарушения глотания отмечаются при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и связаны с функционированием стволовых отделов головного мозга. При нарушении их работы наблюдаются признаки псевдобульбарного или бульбарного параличей. Симптомы дебютируют с редких поперхиваний твердой пищей, гиперсаливации, развиваются постепенно и, в конечном итоге, приводят к грубому нарушению функции глотания или полному ее исчезновению. Отсутствие правильной регуляции акта глотания приводит к забросу пищи, слюны в трахею и бронхиальное дерево и развитию вторичной инфекции в виде рецидивирующих аспирационных бронхитов и пневмоний. Это усугубляет дыхательные нарушения, являющиеся следствием отложения ГАГ в верхних и нижних дыхательных путях.

Поведенческие нарушения - гиперактивность, расторможенность, агрессивность и упрямство, как правило, имеют место у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами МПС II. Проблемы с поведением значительно влияют на повседневную жизнь пациента и его социальную адаптацию. Появляясь на втором году жизни, они

продолжаются вплоть до 8 - 12 лет. Регресс когнитивных функций наряду с тяжёлой потерей слуха, расстройством сна, особенно обусловленным обструктивным апноэ, оказывают существенное влияние на поведение ребенка и молодого взрослого. По мере нарастания когнитивного дефицита к гиперактивности и агрессивности присоединяются аутистические черты, отмечается постепенная потеря навыков экспрессивной и импрессивной речи. Медикаментозная терапия, направленная на контроль разрушительного поведения, часто бывает неэффективной. В дальнейшем прогрессирование нейродегенеративных изменений приводит к деменции, двигательным нарушениям, что нивелирует особенности поведения.

Сердечно-сосудистая система: вследствие отложения ГАГ с раннего возраста клапаны сердца утолщаются, возникает регургитация, либо стеноз. В ряде случаев возможно формирование гипертрофии мышечной ткани сердца, уменьшение ее эластичности, нарушение проводимости, поражение коронарных артерий.

Чаще встречается патология клапанов сердца (недостаточность и/или стеноз митрального, аортального, трикуспидального и легочного клапанов). Имеет место поражение коронарных сосудов. Магистральные сосуды у пациентов с МПС могут иметь утолщенные стенки, но при этом могут быть суженными или дилатированными. В связи с сужением артерий, у таких пациентов появляется клинически выраженная артериальная гипертензия. Встречается расширение восходящей части аорты, и значительное уменьшение эластичности стенок аорты. При кардиомиопатии (инфильтративной) выявляется гипертрофия миокарда или дилатация камер сердца. Пациенты могут иметь нарушение ритма и проводимости сердца. Течение сердечной недостаточности (СН) при МПС II имеет прогрессирующий характер. Трудности диагностики этого состояния связаны с неспецифичностью клинической симптоматики, отсутствием жалоб, характерных признаков нарушения кровообращения на ранних этапах ее развития.

Желудочно-кишечная система: вследствие ограничения объема движения нижней челюсти и затруднения разжевывания пищи, гипертрофии миндалин, макроглоссии развиваются нарушение акта глотания и слюнотечение, возможна диарея, связанная с накоплением ГАГ в нервных клетках пищеварительного тракта. С возрастом часто развиваются запоры. С ранних лет отмечается гепатоспленомегалия. Характерны пупочная и паховая грыжи [1,5].

Выраженность клинических проявлений в зависимости от возраста представлена в *Приложении А3.2*

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагноз МПС тип II устанавливается на основании совокупности анамнестических данных, клинических данных, результатов лабораторного исследования (биохимического и молекулярно-генетического анализа).

Дифференциальная диагностика проводится с другими типами МПС, альфа-маннозидозом, поздними формами ганглиозидозов, муколипидозом, неинфекционными полиартритами, эпифизарными дисплазиями [1,2,3,14,16].

Основными отличительными чертами МПС II типа являются: прозрачная роговица, наличие изменений кожного покрова по типу «морской гальки» [7,8].

Пациентам с установленным диагнозом МПС II проводится динамическое и диспансерное наблюдение (средняя частота проведения консультаций и обследования представлена в Приложении А3.3).

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:

- отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родных братьев и родственников по материнской линии);*
- низкий рост;*
- огрубление черт лица;*
- частые респираторные заболевания;*
- задержка психомоторного развития (только для тяжелой формы болезни);*
- задержка/регресс психического развития (только для тяжелой формы болезни);*
- снижение слуха;*
- снижение зрения;*
- множественный дизостоз (деформации черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей);*
- нарушение осанки - кифоз, сколиоз;*
- рецидивирующие грыжи (чаще двусторонние);*
- ухудшение переносимости физических нагрузок;*

- слабость в конечностях;
- тугоподвижность в суставах;
- трудности подъема из положения сидя и лёжа;
- изменение походки;
- неловкость мелкой моторики;
- нарушение контроля за функциями тазовых органов;
- апноэ во сне.

Жалобы и анамнез также описаны в разделе «клиническая картина».

2.2 Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные клинические проявления МПС II:

- грубые черты лица;
- низкорослость;
- поведенческие нарушения (для тяжелой формы болезни);
- тугоподвижность суставов;
- помутнение роговицы;
- гепатомегалия;
- спленомегалия;
- пахово-мошоночные и пупочные грыжи (двусторонние);
- шумы в сердце

Подробно данные физикального обследования описаны в разделе «клиническая картина».

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Основные лабораторные методы подтверждения диагноза МПС II включают определение активности фермента идуронат-2-сульфатазы, количественный и качественный анализ ГАГ мочи и молекулярно-генетические исследования гена IDS.

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими признаками МПС II определение уровня гликозаминогликанов мочи (комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип II) с целью подтверждения диагноза и установления типа МПС [12,14,16].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: *При количественном анализе (исследование спектра гликозаминогликанов в моче методом тандемной масс-спектрометрии, спектрофотометрии) выявляют*

повышение концентрации ГАГ с мочой, повышенную экскрецию дерматансульфата и гепарансульфата. Эти изменения наблюдаются также при МПС I, VII типов. Уровень ГАГ является возраст-зависимым параметром. Также при легкой форме МПС II концентрация ГАГ в моче может быть лишь незначительно повышена. Исследование проводится в динамическом наблюдении пациентам, получающим ферментную заместительную терапию с частотой не реже 1 раза в 6 месяцев, пациентам, не получающим ферментную заместительную терапию — не реже 1 раза в год.

- **Рекомендуется** всем пациентам для подтверждения диагноза определение активности идуронат-2-сульфатазы в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге (фильтр №903), плазме крови (комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип II) [12,14,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: У пациентов с синдромом Хантера наблюдается снижение активности идуронат-2-сульфатазы в культуре фибробластов, плазме крови, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге. Необходимо измерение активности других сульфатаз для исключения множественной сульфатазной недостаточности.

Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови описан в Приложении А3.4

- **Рекомендуется** всем пациентам со сниженной активностью фермента идуронат-2-сульфатазы проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене *IDS*, кодирующем идуронат-2-сульфатазу (комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип II) с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [1,12,14,16,17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Выявление семейной мутации гена *IDS* делает возможным обследование родственников пробанда, выявление гетерозиготных носительниц МПС II, а также проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Большинство мутаций у пациентов с МПС II могут быть выявлены с помощью секвенирования по Сэнгеру всех экзонов и прилегающих к ним участков интронов гена, но в небольшом проценте случаев мутацию с применением стандартных методов обнаружить не удастся. Примерно 20% всех мутаций составляют крупные перестройки гена, что может потребовать применения дополнительных, более сложных молекулярно-генетических тестов.

В соответствии с Приказом Минздрава России от 13 октября 2017 г № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» название услуги: Комплекс исследований

для диагностики мукополисахаридоза тип II.

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС II проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с целью определения функционального состояния печени (Определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ), Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, Исследование уровня холестерина в крови [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: исследование холестерина включает в т.ч. исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня липопротеинов в крови, Исследование уровня триглицеридов в крови. Исследование следует проводить в процессе динамического наблюдения, в среднем, 1 раз в 6 мес.

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС II проведение общего (клинического) анализа крови (Общий (клинический) анализ крови развернутый) для оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: в связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций, аспирационной пневмонии у пациентов с МПС рекомендуется проведение данного исследования, в среднем, 2 раза в год.

Рекомендуется всем пациентам с МПС II проведение общего (клинического) анализа мочи для оценки состояния мочевыводящих путей и почек [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: рекомендуется проведение данного исследования не реже 2 раз в год.

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС II проведение исследования коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димеров в крови) для оценки состояния системы коагуляции и своевременной профилактики развития тромбозов [34].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: частота исследования, в среднем, 1 раз в год, при необходимости – чаще (перед каждым оперативным вмешательством).

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС II проведение исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови для своевременной диагностики сердечной недостаточности, дифференциальной диагностики с одышкой, вызванной респираторными проблемами, для решения вопросов о старте/коррекции кардиотропной терапии [34].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: кратность исследования: 1 раз в год.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС II проведение УЗИ органов брюшной полости (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование печени, Ультразвуковое исследование селезенки) и/или проведение магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и/или компьютерной томографии органов брюшной полости с целью выявления увеличений размеров печени и селезенки [2,14,16,35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: выявляются умеренная гепатомегалия или гепатоспленомегалия. На фоне терапии размеры печени и селезенки уменьшаются.

Выбор метода исследования – по индивидуальным показаниям исходя из возможностей пациента и клинической потребности. При необходимости применяется анестезиологическое пособие. Кратность исследования 1 раз в год, при необходимости - чаще.

- **Рекомендуется** проведение рентгенографии шейного и/или грудного и/или поясничного отдела позвоночника и/или тазобедренных суставов и/или рентгенографии верхних и/или нижних конечностей с целью выявления множественного дизостоза [2,14,16,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: выявляются множественные дизостозы, скафоцефалия, гипоплазия зубовидного отростка С2-позвонка, дорсолюмбальный кифоз в результате платиспондилии, поясничный гиперлордоз. 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. Задержка формирования ядер окостенения. Пястные кости кистей укорочены и сужены — «заострены» в проксимальных отделах, «скошенность»

вертлужных впадин, деформированные, уплощенные головки бедренных костей и вальгусная деформация шеек бедренных костей. Исследования проводятся не реже 1 раза в год, при легких формах – обычно не реже 1 раза в 2 года.

- **Рекомендуется** пациентам с МПС II с наличием/риском сдавления срединного нерва проведение электрофизиологического исследования - электронейромиографии (ЭНМГ) (Электронейромиография стимуляционная одного нерва, Электромиография стимуляционная срединного нерва), что позволяет оценить функциональное состояние мышечных тканей, нервов и нервно-мышечной передачи [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *стимуляционная ЭНМГ позволяет определить сдавление срединного нерва даже до появления симптомов. (с возраста 4-5 лет - не реже 1 раза в 12 месяцев)*

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС II консультация врача-оториноларинголога с проведением осмотра верхних дыхательных путей (носоглотки и гортани), в том числе с помощью эндоскопии [2,36]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *у пациентов с раннего возраста отмечаются гипертрофия аденоидов и миндалин.*

При наличии показаний проводится эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки, эпифаринголарингоскопия, эпифарингоскопия видеоэндоскопическая (в среднем, 2 раза в год).

- **Рекомендуется** консультация врача-сурдолога-оториноларинголога и проведение тональной аудиометрии всем пациентам с МПС II с целью выявления тугоухости. При подозрении на снижение слуха необходимо проведение отоакустической эмиссии (Тональная аудиометрия, Речевая аудиометрия, Игровая аудиометрия, Регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR тест)) (при отсутствии экссудативного отита (не реже 1 раза в 12 месяцев) [1,2,5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *тугоухость разной степени выраженности характерна для данного заболевания. Она может быть кондуктивной или нейросенсорной или носить смешанный характер. Раннее выявление тугоухости позволяет улучшить качество жизни пациентов, обеспечить возможность общения и обучения.*

- **Рекомендовано** проведение исследования функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии всем пациентам с МПС II, способным выполнить требуемый

дыхательный маневр для оценки эффективности проводимой терапии, контроля за состоянием бронхолегочной системы [2,14,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *в соответствии с Приказом Минздрава России от 13 октября 2017 г № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов. Исследование проводится не реже 1 раза в год.*

- **Рекомендовано** проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки всем пациентам с МПС II с целью оценки деформации грудной клетки [2, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Также при исследовании могут быть обнаружены изменения легочной ткани.*

Следует рассмотреть проведение данного исследования и при наличии аускультативных изменений в легких в связи с возможностью развития пневмонии у пациентов с МПС II. Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 2 года

- **Рекомендовано** проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) пациентам с МПС II, у которых были эпилептические приступы в анамнезе, с целью их диагностики и контроля [2,38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *как наиболее информативную методику данного исследования следует выбирать электроэнцефалографию с видеомониторингом. Исследование следует проводить при первичной диагностике и далее ежегодно при отсутствии противопоказаний.*

- **Рекомендовано** проведение полисомнографии/кардиореспираторного мониторинга всем пациентам с МПС II с обструктивным апноэ сна (не реже 1 раза в два года) [2,3,14,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *для диагностики и оценки степени обструктивного апноэ сна проводится полисомнография/кардиореспираторный мониторинг, которая позволяет определить характер дыхательных нарушений (исключить центральный генез, связь с гипертрофией аденоидов, сердечной недостаточностью или комплекс причин), патологию сердечно-сосудистой системы.*

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об

утверждении номенклатуры медицинских услуг» нет услуги «Полисомнография», в связи с чем возможно использование набора услуг: Электроэнцефалография с видеомониторингом, Суточное мониторирование артериального давления, Регистрация электрокардиограммы, Мониторирование электрокардиографических данных, Холтеровское мониторирование сердечного ритма, Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных, Электромиография накожная (одна анатомическая зона), Электроокулография, Определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия)/Пульсоксиметрия) (Приложение А3.3).

- **Рекомендовано** проведение ЭКГ (Регистрация электрокардиограммы) 1 раз в 6 месяцев, Эхо-КГ, холтеровского мониторирования сердечного ритма и суточного мониторирования артериального давления всем пациентам с МПС II для оценки состояния сердца [2,3,14,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: регулярное проведение ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, суточного мониторирования артериального давления необходимо пациентам с данной патологией, так как с раннего возраста у них отмечаются сердечно-сосудистые нарушения. Проводятся, в среднем, 1 раз в год, при необходимости чаще.

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: Суточное мониторирование артериального давления, Регистрация электрокардиограммы, Мониторирование электрокардиографических данных, Холтеровское мониторирование сердечного ритма, Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных.

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС II проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела (Магнитно-резонансной томография шеи), компьютерной томографии шейного отдела (Спиральная компьютерная томография шеи), магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга / Компьютерной томографии головного мозга с целью выявления компрессии спинного мозга и гидроцефалии и/или краниостеноза [2, 76, 77, 87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Нестабильность атлантаоаксиального сочленения может быть выявлена при рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, однако для подтверждения компрессии спинного мозга вследствие утолщения его оболочек и формирующихся аномалий позвонков требуется проведение МРТ и/или КТ.

Исследование(я) проводятся в том числе, при динамическом наблюдении пациента, частота определяется индивидуально (в среднем, 1 раз в два года).

При необходимости проводится наркоз.

Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение) по показаниям

- **Рекомендовано** пациентам с МПС II консультация врача-офтальмолога и проведение исследования переднего сегмента глаза методом бокового освещения, измерение внутриглазного давления (Офтальмотонометрия) и оценка состояния глазного дна (Офтальмоскопия, Осмотр периферии глазного дна с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана) с целью выявления глаукомы, изменения прозрачности глазных сред и состояния сетчатки [2,3,14,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Кратность исследований, в среднем, 1 раз в год.*

Для пациентов с МПС II не характерно помутнение роговицы. У некоторых пациентов развивается глаукома, пигментная дистрофия сетчатки. Редко - отек диска зрительного нерва.

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС II проведение 6 минутного теста ходьбы (6МТХ) при диагностике или с момента возможности пациента к выполнению теста с целью оценки физической выносливости пациентов, в том числе, на фоне ферментной заместительной терапии [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *Тест 6-минутной ходьбы является одним из наиболее простых и доступных способов оценки выносливости и функциональных возможностей пациентов с МПС с кардиологической и легочной патологиями, см. Приложение А3.5.*

Исследование проводится обычно с 5 летнего возраста (не реже 2 раз в 12 месяцев). Оценка переносимости физической нагрузки проводится по шкале Борга (Приложение Г1)

- **Рекомендован** пациентам с МПС II контроль минеральной плотности костей (рентгеноденситометрия) при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения [40,41].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *доказательных данных по оптимальной частоте проведения исследования нет, проводится, в среднем, 1 раз в 1-2 года.*

- **Рекомендовано** пациентам с МПС II ультразвуковое исследование периферических нервов (одна анатомическая область) при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения (при возможности) с целью диагностики/динамического наблюдения карпального синдрома [73,74,75].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *доказательных данных по оптимальной частоте проведения исследования нет, проводится, в среднем, 1 раз в 1-2 года (при возможности).*

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендуется участие в диагностике и ведении пациентов с МПС II мультидисциплинарной команды специалистов в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей (Приложение А3.3): прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный и повторный, прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный [2,5,14,19, 78, 84].

- **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Комментарии: *диагностику и наблюдение детей с МПС II осуществляет обычно врач-педиатр или врач-генетик, необходимы консультации следующих специалистов не реже 1 раза в 6 месяцев или чаще при наличии показаний: прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный и повторный, прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный, медицинского психолога, прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный и повторный, прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный и повторный, прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный с проведением исследования переднего сегмента глаза методом бокового освещения, измерения внутриглазного давления (офтальмотонометрия) и оценкой состояния глазного дна (офтальмоскопия) с целью выявления глаукомы, изменения прозрачности глазных сред и состояния сетчатки, врача-стоматолога детского, врача по лечебной физкультуре, врача-физиотерапевта/врача физической и реабилитационной медицины/врача по медицинской реабилитации [2,5,14,19, 84].*

При наличии показаний рекомендована консультация врача-сурдолога-оториноларинголога с проведением тональной аудиометрии, в среднем, 1 раз в год.

Проводятся прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный и

повторные, прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный и повторные, Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный и повторный (при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства), прием (осмотр, консультация) врачом-пульмонологом первичный и повторные (при наличии патологии со стороны дыхательной системы) [2,5,14,18,19].

Частота консультаций устанавливается индивидуально, в зависимости от клинической ситуации.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный/повторный всем пациентам с клиническими признаками МПС II с целью проведения дифференциально-диагностического поиска среди других наследственных болезней, определения оптимального объема генетических исследований и, при необходимости, пациентам с мукополисахаридозом 2 типа с целью назначения патогенетического лечения и контроля его эффективности и безопасности [2,5,78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *назначение патогенетического лечения и контроля его эффективности и безопасности может проводиться врачом-генетиком или другим специалистом, имеющим опыт лечения пациентов с МПС II*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача) первичный/повторный всем пациентам с клиническими признаками МПС II с целью диагностики, динамического наблюдения, лечения сопутствующей соматической патологии и, при необходимости, пациентам с мукополисахаридозом 2 типа с целью назначения патогенетического лечения и контроля его эффективности и безопасности [2,5,78].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *назначение патогенетического лечения и контроля его эффективности и безопасности может проводиться врачом-педиатром или другим специалистом, имеющим опыт лечения пациентов с МПС II*

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПСII прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный и повторный, при наличии показаний, с целью контроля состояния, назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПСII прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный и повторный, при наличии показаний, с целью контроля состояния, назначения лечения [85, 86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *назначение патогенетического лечения и контроля его эффективности и безопасности может проводиться врачом-детским кардиологом или другим специалистом, имеющим опыт лечения пациентов с МПС II*

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПСII прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный, при наличии показаний, с целью контроля состояния, назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Прочие исследования проводятся по решению врачебного консилиума.

При оценке функциональных сфер развития ребенка выбор конкретного диагностического инструмента должен определяться возрастом ребенка, предварительной информацией о выраженности социально-коммуникативных нарушений и наличии/отсутствии подозрений на отставание в интеллектуальном и речевом развитии, а также рядом дополнительных параметров, таких как наличие методики, необходимой квалификации специалиста и временных ресурсов, доступных для проведения диагностической оценки.

Среди стандартных инструментов оценки когнитивной сферы у детей с МПСII наиболее широко используемыми в клинической и исследовательской практике являются методики:

✓ **Для верификации состояния когнитивного/интеллектуального развития детей с МПСII в случае отсутствия нарушения слуха используются, например:**

- в возрасте от 1 месяца до 6,5 лет – диагностика с помощью методики «Шкалы развития М.Палмер (Merrill Palmer-Revised Scales of Development - MPR)» [55, 88].

(Приложение Г2),

- в возрасте старше 5 лет – диагностика с помощью методики «Шкала интеллекта для детей Векслера (Wechsler Intelligence Scale for Children -WISC) [57]

(Приложение Г3).

✓ Для верификации состояния невербального интеллекта и когнитивных функций в случае нарушения слуха/подозрения на нарушения слуха, например:

- детям старше 3 лет применяется диагностика с помощью методики «Лейтер-3 – Международные шкалы продуктивности (Leiter-3)» [54, 88] (Приложение Г4).

Примечание: в практической работе могут использоваться и другие взаимозаменяемые методики.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение МПС тип II включает как патогенетическое лечение назначение ФЗТ, так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с МПС тип II предполагает мультидисциплинарный подход с участием врача-педиатра/ врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, медицинского психолога, врача-оториноларинголога, врача-генетика, врача-детского кардиолога, врача-пульмонолога, врача-гастроэнтеролога, врача-стоматолога детского, врача-челюстно-лицевого хирурга, врача-нейрохирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача по лечебной физкультуре, врача-физиотерапевта/врача физической и реабилитационной медицины/врача по медицинской реабилитации и, при необходимости, врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания, а также медицинских психологов.

3.1 Патогенетическое лечение

• **Рекомендовано** проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ) всем пациентам с МПС II типа после установления точного диагноза с целью замедления прогрессирования заболевания, уменьшения размеров печени и селезенки, улучшения функции сердца, снижения уровня экскретируемых ГАГ [12-15,18].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Для проведения ФЗТ при МПС II типа применяют идурсульфазу**, идурсульфазу бета** (для внутривенного инфузионного введения), идурсульфазу бета (для интрацеребровентрикулярного введения) веренафусп альфа.

ФЗТ позволяет значительно улучшить состояние пациентов, добиться уменьшения размеров селезенки и печени, увеличения показателей функции внешнего дыхания, снижения уровней ГАГ в моче. Препарат при внутривенном введении не

проходит через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), поэтому не позволяет скорректировать неврологические нарушения. Введение ФЗТ интрацеребровентрикулярно обеспечивает попадание препарата непосредственно в желудочки головного мозга, что приводит к снижению концентрации ГАГ в спинномозговой жидкости, способствуя стабилизации и замедлению прогрессирования неврологических нарушений у пациентов с МПС II [62]

Один из последних анализов международной базы по синдрому Хантера (HOS) убедительно продемонстрировал повышение продолжительности и качества жизни пациентов с МПС II на фоне ФЗТ.

ФЗТ идурсульфазой**, идурсульфазой бета** (для внутривенного инфузионного введения) назначается пожизненно, непрерывно в дозе 0,5 мг/кг один раз в неделю в виде внутривенной инфузии продолжительностью 3 ч с максимальной скоростью введения до 40 мл/ч амбулаторно, в условиях круглосуточного/дневного стационара. Весь объем препарата необходимо развести в 100 мл раствора натрия хлорида** 9 мг/мл (0,9%). Время введения можно постепенно уменьшить до 1 часа, если на фоне инфузии не развиваются нежелательные реакции.

ФЗТ веренафусп альфа (для внутривенного инфузионного введения) назначается пожизненно, непрерывно в дозе 3 мг/кг массы тела один раз в неделю в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее 3 часов. Инфузия проводится под контролем медицинского работника.

Инфузия проводится через периферический или центральный венозный доступ и контролируется медицинским персоналом.

При возникновении аллергических реакций в ответ на инфузию, пациентам могут назначаться антигистаминные препараты системного действия (перорально или внутримышечно) и/или низкие дозы кортикостероидов системного действия, селективные бета2-адреномиметики (для ингаляционного применения) для купирования лихорадки и головной боли - жаропонижающая терапия с целью купирования лихорадки (парацетамолом** (с возраста 1 мес) или ибупрофеном** (с возраста 3 мес) перорально) [42]). При возникновении нежелательной реакции инфузию нужно остановить, до разрешения симптомов и затем продолжить инфузию со скоростью на половину меньше той, с которой она проводилась. При развитии анафилактической/анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Следует придерживаться современных стандартов неотложной терапии

[29,30] и соответствующих клинических рекомендаций, см. Приложение А3.6 и Приложение А3.7

Резкое прекращение ФЗТ, перерывы в ФЗТ не желательны и могут привести к ухудшению состояния пациентов [20].

Тяжелые или опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного применения препарата (данные из инструкций по медицинскому применению препарата идурсульфаза**, идурсульфаза бета**, (для внутривенного инфузионного введения), из инструкции идурсульфаза бета (для интрацеребровентрикулярного введения(детям с возраста 1 год)).

Идурсульфаза** - очищенная рекомбинантная форма фермента идуронат-2-сульфатазы, производимая на клеточной линии человека, способная обеспечить профиль гликозилирования, аналогичный природному ферменту.

Идурсульфазу бета** (для внутривенного инфузионного введения) получают из рекомбинантных клеток яичников китайского хомячка (СНО), в которые перенесена плаزمид, кодирующая белок из 550 аминокислот человеческой идуронат-2-сульфатазы, включая сигнальную последовательность из 25 аминокислот.

Препарат Идурсульфаза бета** для внутривенного инфузионного введения показан для пациентов в возрасте от 0 месяцев [63,64]. В 2018 году это лекарственное средство было зарегистрировано на территории РФ. При производстве белков на линии СНО не требуется использования сыворотки, поэтому препараты, произведенные на этой линии, имеют меньший риск развития аллергических осложнений за счет того, что антитела к препарату могут развиваться менее часто, чем при введении идурсульфаза** [10,65].

Идурсульфаза бета для интрацеребровентрикулярного введения показан для длительного лечения взрослых и детей в возрасте от 1 года. Идурсульфазу бета для интрацеребровентрикулярного введения следует применять пациентам, которые уже получают внутривенную ФЗТ (идурсульфаза бета** (для внутривенного инфузионного введения) или идурсульфаза**) и хорошо переносят ее. Назначение препарата следует рассматривать для улучшения симптомов со стороны центральной нервной системы.

Для введения лекарственного препарата требуется имплантация устройства для интрацеребровентрикулярного доступа (вентрикулярный резервуар). Чтобы предотвратить колебания внутрижелудочкового давления, перед введением препарата отбирают спинномозговую жидкость (2 мл) того же объема, что и объем препарата,

который требуется ввести. Идурсульфазы бета для интрацеребровентрикулярного введения вводят без разбавления в течение не менее 1 мин. Идурсульфазу бета следует вводить интрацеребровентрикулярно в дозе 30 мг (2 мл) один раз каждые 4 недели (детям с возраста 1 год) [62]. В настоящее время существует ограниченное число публикаций, посвященных сравнению эффективности двух препаратов для ФЗТ синдрома Хантера и применению препарата у разных пациентов.

Веренафусп альфа - является модифицированным рекомбинантным ферментом идуронатсульфатазы в составе гибридного белка HIR-FAB-IDS, который получен из линии клеток яичника китайского хомячка (Chinese Hamster Ovary; CHO, способный обеспечить профиль гликозилирования, аналогичный естественному профилю эндогенного фермента. По данным проведенных исследований, было подтверждено, что веренафусп альфа проникает через ГЭБ и уменьшает накопление ГАГ в ЦНС, предотвращает прогрессирование процессов нейродегенерации [90]. В исследование II- III были включены 18 пациентов (3 старше 18 лет и 15 младше 18 лет), получавшие веренафусп альфа внутривенно еженедельно в дозе 2 мг/кг или 3 мг/кг в течение 52 недель. У большинства пациентов с МПС II степени (73,3 %) наблюдалось снижение уровня гепарансульфата в спинномозговой жидкости после одного года терапии. У детей в возрасте до 18 лет наблюдалось улучшение и/или стабилизация интеллектуальных навыков, а также нормализация поведенческих реакций. Веренафусп альфа показал благоприятный профиль безопасности, побочные реакции, наблюдавшиеся у пациентов во время инфузии, имели легкую или умеренную степень тяжести, и купировались снижением или прекращением скорости инфузии и/или назначением симптоматической терапии [90, 91]

Препарат назначается взрослым и детям в возрасте старше 6 лет, при необходимости применения препарата у детей младше 6 лет, решение о назначении должно приниматься лечащим врачом индивидуально с учетом оценки пользы-риска).

Доказательная база эффективности и безопасности идурсульфазы бета** (для внутривенного инфузионного введения) основана на данных 4-х клинических исследований, в которых приняли участие 61 пациент с синдромом Хантера. Это исследование I/II фазы NCT01301898 (31 пациент) [79], исследование III фазы NCT01645189 (6 детей младше 6 лет) [10, 80].

Доказательная база по Идурсульфазе бета (для интрацеребровентрикулярного введения) (исследование I/II фазы JPRN-JMA-IIA00350 (6 пациентов) [81], исследование III фазы NCT03920540 (29 пациентов) [65].

Доказательная база эффективности и безопасности веренафусп альфа (для внутривенного инфузионного введения) основана на данных исследования I фазы (N=20) и II-III фазы (3 пациента старше 18 лет, 15 пациентов младше 18 лет) [90, 91, 92]

Препараты идурсульфазы**, идурсульфазы бета**, веренафусп альфа (для внутривенного инфузионного введения) имеют разные МНН и не являются взаимозаменяемыми. Переключение с одного препарата на другой возможно как в случае возникновения неконтролируемых серьезных нежелательных явлений (НЯ), повторяющихся несмотря на адекватную премедикацию перед инфузией, так и в случае неэффективности препарата, применяемого для ФЗТ, подтвержденной данными лабораторных исследований (отсутствие динамики в уменьшении ГАГ) и инструментальных исследований (отсутствие динамики в уменьшении внутренних органов печени/селезенки). Решение о переводе должно приниматься только по заключению врачебного консилиума Федерального центра.

Введение идурсульфазы**, идурсульфазы бета**, веренафусп альфа (для внутривенной инфузии) осуществляется через периферический венозный катетер (катетер периферический) или через порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый***), которые устанавливаются согласно методическим руководствам «Венозный доступ, 2019 (<https://msestra.ru/download/file.php?id=4763>) с использованием необходимых лекарственных средств. Порт-системы устанавливаются согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 31.12.2018 № 3053-р «Об утверждении перечня медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также перечня медицинских изделий, отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг».

Лечение проводится при отсутствии противопоказаний.

Назначение патогенетического лечения и контроля его эффективности и безопасности может проводиться врачом-генетиком или другим специалистом, имеющим опыт лечения пациентов с МПС II.

3.2 Симптоматическое лечение

- **Рекомендовано** проведение медикаментозной премедикации при появлении побочных аллергических реакций при инфузии [11,12,16,24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: У пациентов с МПС, получающих ФЗТ, как и при в/в введении любого другого белкового препарата, могут развиваться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакции гиперчувствительности аллергического типа), происходящее или во время инфузии или в течение дня проведения инфузии. При появлении побочных реакций во время/после инфузии рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным стандартам оказания медицинской помощи (см. Приложение А3.6, Приложение А3.7).

- **Рекомендовано** лечение хронических заболеваний (поведенческих нарушений, офтальмологических нарушений, ортопедической патологии, судорожного синдрома, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, рецидивирующих отитов, частых респираторных заболеваний и др.) у пациентов с МПС II проводить с учетом действующих клинических рекомендаций, принимая во внимание результаты комплексной оценки со стороны всех органов и систем и персонализированные цели пациента [2, 12, 14,16,43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Лечение поведенческих нарушений проводится врачом-неврологом, обычно используются препараты группы «Снотворные и седативные средства», анксиолитики и другие. Выбор препарата, дозировка, длительность курса определяются индивидуально. Начинают прием данных препаратов под тщательным врачебным контролем в условиях круглосуточного/дневного стационара [2,12,14,16,43]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

- **Рекомендуется** в качестве ортопедической коррекции нарушения осанки, контрактур суставов применение нехирургических, при необходимости (согласно соответствующим клиническим рекомендациям) - хирургическое лечение для исправления оси конечностей [2,12,14,16, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: проводятся согласно соответствующим рекомендациям с учетом особенностей основного заболевания.

Нехирургические методы: физиопроцедуры (например, чрескожная электронейростимуляция при заболеваниях периферической нервной системы и др) и лечебная физкультура (лечебная физкультура при заболеваниях и травмах суставов, применение ортопедических устройств (например, ортезы).

По показаниям (согласно соответствующим клиническим рекомендациям) - хирургическое лечение синдрома карпального канала, эндопротезирование

тазобедренного или коленного сустава (Эндопротезирование ортопедическое тазобедренного сустава, Эндопротезирование ортопедическое тазобедренного сустава (резекция проксимального отдела бедренной кости), Эндопротезирование ортопедическое коленного сустава (резекция дистального отдела бедренной кости), Эндопротезирование ортопедическое коленного сустава), корригирующие остеотомии (Реконструкция кости. Остеотомия кости с использованием биodeградируемых материалов, Реконструкция кости. Корригирующая остеотомия при деформации стоп, Реконструкция кости. Корригирующая остеотомия бедра, Реконструкция кости. Корригирующая остеотомия голени, Реконструкция кости. Остеотомия кости с использованием внутренних фиксаторов и аппаратов внешней фиксации).

- **Рекомендовано** при рецидивирующих отитах, частых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей проведение симптоматической, антибактериальной терапии по показаниям с терапевтической целью [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *препараты назначаются согласно соответствующим рекомендациям*

- **Рекомендовано** у пациентов с МПС при наличии эпилептических приступов рекомендовано использование препаратов и схем лечения, на основании рекомендаций по лечению эпилепсий [2,12,14,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендовано** участие мультидисциплинарной команды в ведении сердечной недостаточности у пациентов с МПС II [2,12,14,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендовано** при лечении артериальной гипертензии у пациентов с МПС II назначение антигипертензивной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии [2,12,14,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии при условии подписанного информированного добровольного согласия (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями).*

- **Рекомендовано** пациентам с МПС II с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта (запорами) использование диетических мероприятий, адекватной гидратации и слабительных средств [44].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендовано** при хронической нейропатической боли назначение препаратов, воздействующих на центральные механизмы формирования хронической боли: противоэпилептических препаратов (доза подбирается индивидуально), антидепрессантов (применяются вне инструкции по решению врачебной комиссии) [45].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *положительного эффекта фармакотерапии хронической боли у пациентов с МПС можно добиться при учёте принимаемых пациентом препаратов и регулярном мониторинге безопасности лечения. При лечении болевого синдрома у пациента следует использовать наименее инвазивный способ.*

3.3 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение пациентов с МПС II следует проводить при участии мультидисциплинарной команды в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

- **Рекомендована** пациентам с нарушением функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам ЭНМГ операция декомпрессии нервных стволов (Невролиз и декомпрессия нерва, Рассечение спаек и декомпрессия стволов нервных сплетений), которая приводит к быстрому стойкому улучшению функции [2,16,23,25].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: *частота рецидивов карпального туннельного синдрома у пациентов с различными типами МПС неизвестна. Поскольку повторная компрессия медианного нерва вследствие рубцевания или отложения гликозаминогликанов возможна, необходимо продолжать наблюдение.*

- **Рекомендуется** пациентам с МПС II типа при сообщающейся гидроцефалии с прогрессирующим увеличением желудочков по данным МРТ и/или, подтверждённым повышением давления цереброспинальной жидкости более 250-300 см водного столба вентрикулоперитонеальное шунтирование [2, 12,14,16,19].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендовано** проведение хирургического вмешательства для пациентов с диагностированным стенозом шейного отдела - декомпрессии спинного мозга (Декомпрессия позвоночного канала микрохирургическая), что имеет решающее значение в устранении стеноза [2,12,14,16,19,20,25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: *сдавление спинного мозга приводит к необратимым неврологическим*

нарушениям, операцию следует рассматривать даже у пациентов без неврологической симптоматики, если сагиттальный диаметр позвоночного канала сужен более чем на 50%. Хирургическое вмешательство должно выполняться раньше развития неврологических проявлений.

- **Рекомендуется** проведение хирургического лечения при выраженном нарушении функции конечности обусловленной деформацией или артрозом, при отсутствии эффекта от консервативной терапии [2,12,14,16,20,22,23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: могут проводиться: хирургическая замена тазобедренного или коленного сустава (Эндопротезирование ортопедическое тазобедренного сустава, Эндопротезирование ортопедическое тазобедренного сустава (резекция проксимального отдела бедренной кости), Эндопротезирование ортопедическое коленного сустава (резекция дистального отдела бедренной кости), Эндопротезирование ортопедическое коленного сустава), корригирующие остеотомии костей конечностей (Реконструкция кости. Остеотомия кости с использованием биodeградируемых материалов, Реконструкция кости. Коррегирующая остеотомия при деформации стоп, Реконструкция кости. Коррегирующая остеотомия бедра, Реконструкция кости. Коррегирующая остеотомия голени, Реконструкция кости. Остеотомия кости с использованием внутренних фиксаторов и аппаратов внешней фиксации)

- **Рекомендовано** пациентам с МПС II типа рассмотреть, при наличии показаний, проведение Аденоидэктомии (Аденоидэктомии с использованием видеоэндоскопических технологий) и/или Тонзилэктомии (Тонзиллэктомии с использованием видеоэндоскопических технологий) с целью улучшения проходимости дыхательных путей [2,46,47].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: данные вмешательства применяются у пациентов с МПС II типа, как и в общей популяции, с синдромом обструктивного ночного апноэ, экссудативным отитом, затруднением носового дыхания и рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей. При этом необходимо учитывать, что при МПС II типа хирургическое вмешательство требуется чаще, чем среди обычных детей. Пациентам с МПС II типа следует выбирать максимально щадящие и эффективные методики, отдавать предпочтение эндоскопическим вмешательствам [48,49,50].

- Рекомендовано пациентам с МПС II с экссудативными отитами рассмотреть постановку тимпаностомической трубки с целью предотвращения развития осложнений [2, 51].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Рекомендовано проведение реабилитационных мероприятий пациентам с МПС II с индивидуальным подбором в зависимости от соматического и когнитивного статуса ребенка (могут быть направлены на улучшение/сохранение функции опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, речевое развитие, облегчение болевого синдрома) целью улучшения качества жизни пациента, [82,83]

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Комментарии:** *в круг реабилитационных мероприятий пациентам с МПС II могут быть включены занятия с медицинским психологом, отдых в специализированных санаториях, а также социальная адаптация с участием специалистов и социальных работников, курсы массажа (Общий массаж медицинский, Массаж при заболеваниях периферической нервной системы), йога, лечебная физкультура при заболеваниях и травмах суставов, применение тепла и холода.*

Важно обучение пациента с целью облегчения передвижения и выравнивания осанки, а также предотвращения образования контрактур и прогрессирования сколиоза.

В случае, если заболевание вызывает кифотическую деформацию, аномалию позвоночника, применяются ортезы в качестве поддерживающего лечения (если компрессия шейного отдела позвоночника не находится на высоком уровне).

Необходимые методы определяются врачом-травматологом-ортопедом.

Может проводиться чрескожная электронейростимуляция при заболеваниях периферической нервной системы для контроля гипералгезии и аллодинии.

Возможно рассмотреть применение воздействия на точки акупунктуры другими физическими факторами (акупунктура и акупрессура) с целью анальгезии (доказательная база невелика).

Поскольку МПС II может привести к нейрокогнитивным изменениям, таким как нарушения поведения, проблемы со сном и др. применяются психологические комплексные

подходы, которые включают образовательные и поведенческие программы, упражнения на осознанность и релаксацию, также могут быть соответствующей стратегией для сдерживания уровня стресса у этих пациентов и предотвращения усугубления симптомов. Их также можно применять у членов семьи пациентов с МПС II, с целью поддержки и облегчения бремени болезни. Имеются сообщения о терапии с участием животных и музыкотерапии в комплексной реабилитации в отношении болевого синдрома, но в настоящее время доказательств эффективности этих методов недостаточно.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Пациенты с МПС II являются группой риска по развитию инфекционных заболеваний, в т.ч. в связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций, аспирационной пневмонии [66,67]. Данных о противопоказаниях для плановой вакцинации по национальному календарю прививок у пациентов с МПС II нет [66,68,69].

- **Рекомендовано** пациентам с МПС II проведение вакцинации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и календарем прививок по эпидемическим показаниям с целью предотвращения/уменьшения вероятности тяжелого (осложненного) течения инфекций, с учетом периода заболевания и получаемой терапии [68,69,70,71,72].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Пациентам с МПС II следует вводить вакцины [68]. Несмотря на редкость и тяжесть заболевания, следует помнить, что вакцинировать пациентов с МПС II обязательно, так как прививки помогают предотвратить развитие острых респираторных заболеваний, в первую очередь, необходима вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа [69].

-

5.1 Пренатальная диагностика МПС II

- **Рекомендуется** после установления диагноза пациенту или его официальным представителям прием (осмотр, консультация) врача-генетика с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной генетической диагностики эмбриона [2,16,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: гемизиготные мужчины имеют единственную мутантную X-хромосому, которую передают только своим дочерям, но не сыновьям.

Учитывая тип наследования данного заболевания (X-сцепленный) для каждой последующей беременности:

- у женщины-носительницы мутации риск рождения мальчика с МПС II составляет 50%, риск рождения девочки-носительницы мутации – 50%;
- у мужчины с МПС II риск рождения девочки-носительницы мутации – 100%.
- **Рекомендуется** в семьях, где есть пациент с установленной мутацией, вызвавшей болезнь, обсудить возможность проведения преимплантационной генетической диагностики эмбриона и пренатальной диагностики путем измерения активности идуронатсульфатазы в клетках ворсин хориона, а также методами прямой или косвенной ДНК-диагностики для семей с известным генотипом [1,2,16,20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5.2 Диспансерное наблюдение детей с МПС II

Наблюдение пациентов по месту жительства (в амбулаторно-поликлинических условиях) должно осуществляться постоянно. Лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлены в Приложении А3.3. Заболевание имеет мультисистемную природу и необратимые, прогрессирующие клинические проявления, что обуславливает необходимость динамического/диспансерного наблюдения не только узкими специалистами (врачами-оториноларингологами, врачами-детскими хирургами/ врачами-травматологами-ортопедами, врачами-нейрохирургами, врачами-челюстно-лицевыми хирургами, врачами-анестезиологами-реаниматологами, врачами-офтальмологами, врачами-детскими кардиологами, врачами-пульмонологами, врачами-неврологами, врачами-стоматологами детскими), но и врачами-физиотерапевтами, врачами по лечебной физкультуре, медицинскими логопедами, медицинскими психологами и работниками паллиативных служб, при необходимости (Прием (осмотр, консультация) врача по паллиативной медицинской помощи первичный/Прием (осмотр, консультация) врача по паллиативной медицинской помощи повторный и др.) [2,14,20].

Пациенты с МПС II должны постоянно находиться под наблюдением, 1 раз в 6 месяцев проходить динамическое обследование в многопрофильных стационарах, необходимые осмотры врачей-специалистов, лабораторные и инструментальные обследования (см. раздел 2).

- **Рекомендуется** пациентам с МПС II проведение общего (клинического) анализа

крови развернутого в процессе диспансерного наблюдения для оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов [32, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *в связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций, аспирационной пневмонии у пациентов с МПС следует проводить данное исследование, в среднем, 2 раза в год.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС II проведение общего (клинического) анализа мочи для оценки состояния мочевыводящих путей и почек [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *следует проводить данное исследование не реже 2 раз в год.*

- **Рекомендуется** пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения проведение УЗИ органов брюшной полости (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), Ультразвуковое исследование печени, Ультразвуковое исследование селезенки) с целью выявления увеличений размеров печени и селезенки [2,14,16,35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *выявляются умеренная гепатомегалия или гепатоспленомегалия. На фоне терапии размеры печени и селезенки уменьшаются. Кратность исследования 1 раз в год, при необходимости - чаще.*

- **Рекомендовано** проведение ЭКГ (Регистрация электрокардиограммы) 1 раз в 6 месяцев пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения для оценки состояния сердца [2,3,14,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *регулярное проведение ЭКГ, а при необходимости - Эхо-КГ, холтеровского мониторирования сердечного ритма, суточного мониторирования артериального давления необходимо пациентам с данной патологией, так как с раннего возраста у них отмечаются сердечно-сосудистые нарушения. Проводятся, в среднем, 1 раз в год, при необходимости чаще.*

- **Рекомендуется** пациентам с МПС II прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный и повторный с проведением осмотра верхних дыхательных путей (носоглотки и гортани) с целью контроля состояния, своевременной диагностики и лечения патологии ЛОР-органов [2,36]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: у пациентов с раннего возраста отмечаются гипертрофия аденоидов и миндалин.

При наличии показаний проводится эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки, эпифаринголарингоскопия, эпифарингоскопия видеоэндоскопическая (в среднем, 2 раза в год).

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС II прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный и повторный, при наличии показаний, с целью контроля состояния, назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1 Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

6.1.1 Показания для плановой госпитализации

- проведение диагностики и лечения, требующих круглосуточного медицинского наблюдения;
- состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (грыжесечение, оперативное лечение поражения суставов, позвоночника, сколиоз, аденоэктомия, тонзиллэктомия, нейрохирургическая декомпрессия синдрома запястного канала, установка тимпаностомической трубки (транстимпанического дренажа) при среднем отите, хирургическая коррекция патологии ССС и другие);
- отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационарозамещающих условиях;
- необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения (в том числе оформление заключения федерального консилиума);

- решение о замене препарата для проведения ферментозаместительной терапии (идурсульфаза** и идурсульфаза бета**).

6.1.2 Показания для экстренной госпитализации

- острые заболевания;
- обострения хронических болезней;
- отравления и травмы, состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии (в том числе побочные реакции, происходящие в процессе инфузии или в течение дня проведения инфузии ФЗТ, цервикальный стеноз с компрессией спинного мозга и другие угрожающие жизни острые состояния), а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

6.2 Показания к выписке пациента из стационара

- 1) отсутствие угрозы жизни пациента;
- 2) отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
- 3) стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- 4) отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;
- 5) необходимости перевода пациента в другую больницу или учреждение социального обеспечения.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

При проведении наркоза и интубации необходимо помнить о высоком риске компрессии спинного мозга вследствие нестабильности атлантоаксиального сустава. Короткая шея, ограничение подвижности нижней челюсти, увеличение языка, выраженная гипертрофия аденоидов и миндалин создают проблемы при проведении анестезиологического пособия, поэтому предпочтение следует отдавать местному или региональному обезболиванию. Пациент предварительно консультируется врачом-детским кардиологом, врачом-оториноларингологом, врачом-анестезиологом-реаниматологом, врачом-неврологом. Обязательно проведение полного кардиологического обследования, полисомнографии (для выявления степени дыхательных нарушений), при необходимости - эндоскопии носоглотки и компьютерной томографии

легких. Оперативное вмешательство с анестезией необходимо проводить в крупных медицинских центрах, имеющих отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так как интубация и последующая экстубация у таких пациентов может вызвать затруднения [2,14,20].

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи детям при мукополисахаридозе тип 2 (коды по МКБ - 10: E76.1)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено определение уровня гликозаминогликанов мочи	Да/Нет
2.	Выполнен комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип II (определение активности идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах периферической крови или пятнах высушенной крови, молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в гене IDS)) (при установлении диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный (при установлении диагноза)	Да/Нет
4.	Выполнена магнитно-резонансная томография шеи	Да/Нет
5.	Назначено лечение идурсульфазой** или идурсульфазой бета** (в качестве ферментной заместительной терапии, в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе тип 2 (коды по МКБ - 10: E76.1)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный	Да/Нет
2.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный (при наличии неврологической симптоматики)	Да/Нет
3.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный (при наличии ортопедической патологии)	Да/Нет
4.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога первичный (при наличии сердечно-сосудистой патологии)	Да/Нет
5.	Выполнено лечение идурсульфазой** или идурсульфазой бета** (в качестве ферментной заместительной терапии, в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Список литературы

1. Neufeld E., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses// In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8 ed. New York. NY: McGraw-Hill. 2001. P.3421-52.
2. Scarpa M., Almassy Z., Beck M. et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease// Orphanet J Rare Dis. 2011. V.6. P.72-7.
3. Muenzer J., Jones S.A., Tytki-Szymanska A. et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry// Orphanet J Rare Dis. 2017. V.12. №1. P.82.
4. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders//JAMA. 1999. V.281. P.249-54.

5. Martin R., Beck M., Eng C., Giugliani R., Harmatz P., Mufioz V. et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome)// *Pediatrics*. 2008. V.121. P. 377–86.
6. Simmons M.A., Bruce I.A., Penney S., Wraith E., Rothera M.P. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses// *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2005. V. 69. P. 589–95.
7. Biswas J., Nandi K., Sridharan S., Ranjan P. Ocular manifestation of storage diseases// *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2008. V.19. P.507–11.
8. Thappa D. M., Singh A., Jaisankar T. J., Rao R., Ratnakar C. Pebbling of the Skin: A Marker of Hunter's Syndrome// *Pediatric Dermatology*.1998. V.15. №5. P.370– 3.
9. Barbier A.J., Bielefeld B., Whiteman D.A. et al. The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase// *Mol Genet Metab.* 2013. V.110. №3. P.303–10.
10. Kim C., Seo J., Chung Y., Ji H.J., Lee J., Sohn J. Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo// *J. Hum. Genet.* 2017. V.62. P.167–74.
11. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders// *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009. V.47. №1. P.100–6.
12. Wraith J.E., Scarpa M., Beck M. et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy// *Eur J Pediatr.* 2008. V.167. P.267-77.
13. Sampayo-Cordero M., Miguel-Huguet B., Pardo-Mateos A. Agreement between results of meta-analyses from case reports and clinical studies, regarding efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS-II). A new tool for evidence-based medicine in rare diseases// *Orphanet J Rare Dis.* 2019. V.14. №1. P.230.
14. Bradley L., Haddow H., Palomaki G. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review// *Genet Med.* 2017. V.19. P.1187–1201.
15. Da Silva E. M. K. et al. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016. № 2.
16. Giugliani R., Federhen A., Rojas M.V. et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment// *Genet Mol Biol.* 2010. V.33. №4. P.589–604.
17. Rezende M. M. et al. Brazilian reference values for MPS II screening in dried blood spots—A fluorimetric assay // *Clinical biochemistry.* 2014. V. 47. № 13-14. P. 1297-9.
18. Human Gene Mutations Database. Qiagen HGMD Professional
19. Okuyama T., Tanaka A., Suzuki Y. et al. Japan Elapraser Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II, MPS II)// *Mol Genet Metab.* 2010. V.99. P.18–25.
20. Guffon N., Heron B., Chabrol B. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study// *Orphanet J Rare Dis.* 2015. V.10. P.43.
21. Jurecka A., Zuberuber Z., Opoka-Winiarska V. et al. Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: a report of 5 cases and a review of the literature// *Mol Genet Metab.* 2012. V.107. P.508–12.
22. Миронов С.П., Колесов С.В., Переверзев В.С., Колбовский Д.А., Кулешов А.А., Ветрилэ М.С., Казьмин А.И. Опыт хирургического лечения

- краниовертебрального стеноза у пациентов с мукополисахаридозом I, II, VI типов// Хирургия позвоночника. 2018. Т.15. №4. С.32-40.
23. Williams N., Challoumas D., Eastwood D. M. Does orthopaedic surgery improve quality of life and function in patients with mucopolysaccharidoses? // Journal of Children's Orthopaedics. 2017. V.11. №4. P.289-97.
 24. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders //International journal of clinical pharmacology and therapeutics. 2009. V. 47. P. S100-6.
 25. Mendelsohn N. J., Harnatz P., Bodamer O. et al. Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Data from the Hunter Outcome Survey// Genetics in Medicine. 2010. V.12. №12. P.816–22.
 26. Remondino R. G. et al. Clinical Manifestations and Surgical Management of Spinal Lesions in Patients With Mucopolysaccharidosis: A Report of 52 Cases //Spine deformity. 2019. V. 7. №. 2. P. 298-303.
 27. Kwon JY, Ko K, Sohn YB, et al. High prevalence of carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). Am J Med Genet A. 2011;155A:1329–1335
 28. ATS statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Vol. 166, No.1. Jul 01, 2002.
 29. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014 Apr;69(4):420-37
 30. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, Lockey RF, El-Gamal YM, Brown SG, Park HS, Sheikh A. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. World Allergy Organ J. 2015 Oct 28;8(1):32.
 31. Ильина Н. И., и соавт. Анафилактический шок (2-й пересмотр). Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2024.
 32. Bitencourt FH, Vieira TA, Steiner CE, Neto JC, Boy R, Schwartz IVD. Medical Costs Related to Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Types I, II, and VI in Brazil: A Multicenter Study. Value Health Reg Issues. 2015 Dec;8:99-106
 33. <https://emedicine.medscape.com/article/944723-followup>
 34. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения : автореферат диссертации доктора медицинских наук: 14.01.08, Екатеринбург, 2019. - 47 с.
 35. Franco JFDS, El Dib R, Agarwal A, Soares D, Milhan NVM, Albano LMJ, Kim CA. Mucopolysaccharidosis type I, II and VI and response to enzyme replacement therapy: Results from a single-center case series study. Intractable Rare Dis Res. 2017 Aug;6(3):183-190
 36. Keilmann A, Bendel F, Nospes S, Lampe C, Läßig AK. Alterations of mucosa of the larynx and hypopharynx in patients with mucopolysaccharidoses. J Laryngol Otol. 2016 Feb;130(2):194-200
 37. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, Scarpa M, Tobin MJ, Ward SA, Rapoport DM. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. J Inherit Metab Dis. 2013 Mar;36(2):201-10
 38. Scarpa M, Lourenço CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. Mol Genet Metab. 2017 Dec;122S:55-61

39. Taccone A, Tortori Donati P, Marzoli A, Dell'Acqua A, Gatti R, Leone D. Mucopolysaccharidosis: thickening of dura mater at the craniocervical junction and other CT/MRI findings. *Pediatr Radiol.* 1993;23(5):349-52, Sheridan M, Johnston I. Hydrocephalus and pseudotumour cerebri in the mucopolysaccharidoses. *Childs Nerv Syst.* 1994 Apr;10(3):148-50
40. Lin HY, Shih SC, Chuang CK, Chen MR, Niu DM, Lin SP. Assessment of bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 May 11;8:71
41. Jiang Z, Byers S, Casal ML, Smith LJ. Failures of Endochondral Ossification in the Mucopolysaccharidoses. *Curr Osteoporos Rep.* 2020 Dec;18(6):759-773
42. Burton BK, Whiteman DA; HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab.* 2011 Jun;103(2):113-20
43. Escolar ML, Jones SA, Shapiro EG, Horovitz DDG, Lampe C, Amartino H. Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders. *Mol Genet Metab.* 2017 Dec;122S:35-40
44. Giugliani R, Villarreal ML, Valdez CA, Hawilou AM, Guelbert N, Garzón LN, Martins AM, Acosta A, Cabello JF, Lemes A, Santos ML, Amartino H. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol.* 2014 Jun;37(2):315-29
45. Congedi S, Orzalesi M, Di Pede C, Benini F. Pain in Mucopolysaccharidoses: Analysis of the Problem and Possible Treatments. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 8;19(10):3063
46. Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, Blackshaw H, Lim J, Schilder AG. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive sleep-disordered breathing in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Oct 14;(10):CD011165
47. Bianchi PM, Gaini R, Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 16;44(Suppl 2):127
48. Yang L, Shan Y, Wang S, Cai C, Zhang H. Endoscopic assisted adenoidectomy versus conventional curettage adenoidectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Springerplus.* 2016 Apr 11;5:426
49. Harrison R, Schaefer S, Warner L, Mercer J, Jones S, Bruce I. Transnasal adenoidectomy in mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Aug;111:149-152
50. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, Friedman NR, Giordano T, Hildrew DM, Kim TW, Lloyd RM, Parikh SR, Shulman ST, Walner DL, Walsh SA, Nnacheta LC. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Feb;160(1_suppl):S1-S42
51. Murgasova L, Jurovcik M, Jesina P, Malinova V, Bloomfield M, Zeman J, Magner M. Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;135:110137
52. Носко А.С., Зыков В.П., Новикова Е.Б. Алгоритм дифференциальной диагностики неврологических нарушений у пациентов с синдромом Хантера // Поликлиника. — 2022. — № 1. — С. 20–23
53. Holt J., Poe M.D., Escolar M.L. Early Clinical Markers of Central Nervous System Involvement in Mucopolysaccharidosis Type II // *J Pediatr.* 2011. Vol. 159, № 2. P. 320-326.e2
54. Roid G.H., Koch C. Leiter-3: Nonverbal Cognitive and Neuropsychological Assessment // *Handbook of Nonverbal Assessment.* Cham: Springer International Publishing, 2017. P. 127–150.

55. Alcantud F., Alonso Y. (2016). Predictive value of the Merrill-Palmer-R Scale applied during the first year of live [sic]. *Psicología Educativa*, 22, 87-92. <https://doi.org/10.1016/j.pse.2016.01.001>
<https://journals.copmadrid.org/psed/art/j.pse.2016.01.001>.
56. Syeda M. M., Climie E. A. Test Review: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence—Fourth Edition. – 2014.
57. Тест Векслера. Диагностика уровня развития интеллекта (детский вариант): методическое руководство/Ю.И.Филимоненко, В.И.Тимофеев. – СПб: ИМАТОН6 2012.- 112с. ISBN 5-7822-0037-5.
58. Lichtenberger E.O., Kaufman A.S. Kaufman Assessment Battery for Children—Second Edition (KABC-II) // *Encyclopedia of Cross-Cultural School Psychology*. Boston, MA: Springer US, 2010. P. 557–560.
59. Sparrow S. S., Cicchetti D. V., Saulnier C. A. Vineland adaptive behavior scales, (Vineland-3) // Antonio: Psychological Corporation. – 2016.
60. Овчинникова, Ирина Викторовна. Апробация методики Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) на русскоязычной выборке / Вопросы психологии. - 2018. - № 6. - С. 134-145.
61. Mullen E. M. et al. Mullen scales of early learning. – Circle Pines, MN : AGS, 1995. – С. 58-64
62. Seo J.-H. et al. Intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II: Final report of 5-year results from a Japanese open-label phase 1/2 study // *Mol Genet Metab*. 2023. Vol. 140, № 4. P. 107709
63. Инструкция по медицинскому применению препарата Хантераза ЛП №(002923)-(РГ-RU).
64. Sohn Y.B. et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome // *Mol Genet Metab*. 2015. Vol. 114, № 2. P. 156–160
65. Yoon Ji Ahn et al., PO-219 two-year safety and efficacy extension study of GC1111 in MPS-II patients treated with GC1111 or idursulfase during phase 3 study, *Journal Of Inherited Metabolic Disease*, Volume 47, No. S1, August 2024, p. 194
66. Jeffrey D. Kingsley et al. Immunizations for Patients With Metabolic Disorders. *Pediatrics* (2006) 118 (2): e460–e470. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1257>
67. Fr. Menni, G. Chiarelli, C. Sabatini, N. Principi, S. Esposito. Vaccination in children with inborn errors of metabolism. *Vaccine*. 2012; 30 (50): 7161-7164
68. N.P. Klein et al. Evaluation of Immunization Rates and Safety Among Children With Inborn Errors of Metabolism. *Pediatrics* (2011) 127 (5): e1139–e1146. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3706>
69. Ramos BCF, Aranda CS, Cardona RSB, Martins AM, Solé D, Clemens SAC, Clemens R. Vaccination strategies for people living with inborn errors of metabolism in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2023 Mar-Apr;99 Suppl 1(Suppl 1):S70-S80. doi: 10.1016/j.jpmed.2022.12.001
70. Приказ Минздрава России от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок»
71. Методические указания МУ 3.3.1.1095—02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок
72. Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Толстова С.В., Сельвян А.М., Калюжная Т.А., Шахтагинская Ф.Ч., Солошенко М.А.,

- Привалова Т.Е., Фоминых М.В., Зиновьева Т.Е. Совершенствование подходов к иммунопрофилактике детей с отклонениями в состоянии здоровья: результаты проспективного когортного исследования. Педиатрическая фармакология. 2021;18(6):470-483. doi: 10.15690/pf.v18i6.2328
73. Baumer T, Buhring N, Schelle T, Munchau A, Muschol N. Nerve ultrasound in clinical management of carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis. *Dev Med Child Neurol*. 2016 doi: 10.1111/dmcn.13127
 74. Jester AAM. Ultrasonography for diagnosis and follow-up of carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis. *Dev Med Child Neurol*. 2016 doi: 10.1111/dmcn.13148
 75. Patel P, Antoniou G, Clark D, Ketteridge D, Williams N. Screening for Carpal Tunnel Syndrome in Patients With Mucopolysaccharidosis. *J Child Neurol*. 2020 May;35(6):410-417. doi: 10.1177/0883073820904481. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32157938; PMCID: PMC7153223
 76. Zairi M, Msakni A, Mohseni AA, Nessib N, Bouali S, Boussetta R, Nessib MN. Cranio-cervical decompression associated with non-instrumented occipito-C2 fusion in children with mucopolysaccharidoses: Report of twenty-one cases. *N Am Spine Soc J*. 2022 Nov 19;12:100183. doi: 10.1016/j.xnsj.2022.100183. PMID: 36458130; PMCID: PMC9706171
 77. Liu HT, Song J, Zhou FC, Liang ZH, Zhang QQ, Zhang YH, Shao J. Cervical spine involvement in pediatric mucopolysaccharidosis patients: Clinical features, early diagnosis, and surgical management. *Front Surg*. 2023 Jan 6;9:1059567. doi: 10.3389/fsurg.2022.1059567. PMID: 36684186; PMCID: PMC9852728
 78. Mao, SJ., Chen, QQ., Dai, YL. et al. The diagnosis and management of mucopolysaccharidosis type II. *Ital J Pediatr* 50, 207 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01769-9>
 79. Sohn YB, Cho SY, Park SW, Kim SJ, Ko AR, Kwon EK, Han SJ, Jin DK. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Mar 18;8:42. doi: 10.1186/1750-1172-8-42. PMID: 23497636; PMCID: PMC3614543
 80. Sohn YB, Cho SY, Lee J, Kwun Y, Huh R, Jin DK. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Mol Genet Metab*. 2015 Feb;114(2):156-60. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.009. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25219292
 81. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, Shintaku H, Okuyama T. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021 Feb 27;21:67-75. doi: 10.1016/j.omtm.2021.02.018. PMID: 33768130; PMCID: PMC7957024
 82. Gnasso R, Corrado B, Iommazzo I, Migliore F, Magliulo G, Giardulli B, Ruosi C. Assessment, pharmacological therapy and rehabilitation management of musculoskeletal pain in children with mucopolysaccharidoses: a scoping review. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Jul 8;17(1):255. doi: 10.1186/s13023-022-02402-w. PMID: 35804400; PMCID: PMC9264657
 83. Harshanand P1, Anil Kumar G, Vivek P, Jayasree R Mucopolysaccharidosis and Rehabilitation October 2013 *Indian Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 24 (20(june 2013):44
 84. Żuber Z, Kieć-Wilk B, Kałużny Ł, Wierzba J, Tylki-Szymańska A. Diagnosis and Management of Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome) in Poland. *Biomedicines*. 2023 Jun 8;11(6):1668. doi: 10.3390/biomedicines11061668. PMID: 37371763; PMCID: PMC10296388
 85. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, Harmatz P, Kamin W, Kampmann C, Koseoglu ST, Link B, Martin RA, Molter DW, Muñoz Rojas

- MV, Ogilvie JW, Parini R, Ramaswami U, Scarpa M, Schwartz IV, Wood RE, Wraith E. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):e1228-39. doi: 10.1542/peds.2008-0999. Epub 2009 Nov 9. PMID: 19901005
86. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Orii KE, Orii T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5(4):295-307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761. Epub 2017 Mar 8. PMID: 29158997; PMCID: PMC5693349
87. Oussoren E, Mathijssen IMJ, Wagenmakers M, Verdijk RM, Bredero-Boelhouwer HH, van Veelen-Vincent MC, van der Meijden JC, van den Hout JMP, Ruijter GJG, van der Ploeg AT, Langeveld M. Craniosynostosis affects the majority of mucopolysaccharidosis patients and can contribute to increased intracranial pressure. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Nov;41(6):1247-1258. doi: 10.1007/s10545-018-0212-1. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30083803; PMCID: PMC6326980
88. Резолюция по итогам экспертного совета Педиатрическая фармакология / 2024 / том 21 / № 1 с.66-69 <https://doi.org/10.15690/pf.v21i1.2657>
89. https://www-uptodate-com.libbook.xyz/contents/new-onset-urticaria-hives?search=cetirizine%20pediatric%20dosing&source=search_result&selectedTitle=5~98&usage_type=default&display_rank=4
90. Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев, С.В. Тришина, Е.С. Габитова, Н.Д. Вашакмадзе, Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова. Промежуточные результаты первого этапа многоцентрового открытого мультикогортного исследования безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности веренафуспа альфа у взрослых пациентов с мукополисахаридозом II типа. *Фармация и фармакология*. 2026;14(1):81-96. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-81-96
91. Nato Vashakmadzea, Leyla Namazova-Baranova, George Karkashadzea, Rodion Ponomarev Interim results of a multicenter, open-label, multicohort study of the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of verenafulusp alpha in patients with mucopolysaccharidosis type II. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2026, Volume 147, Issue 2, p. 122, <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2025.109295>
92. Смолярчук Е.А., Сологова С.С., Бушманова А.В., Асадова Г.З., Савостина И.Д., Хамитов Р.А., Шукуров Р.Р., Лягоскин И.В., Маркова О.А., Борозинец А.Ю. Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики веренафуспа альфа у здоровых добровольцев: результаты открытого мультикогортного исследования I фазы. *Терапевтический архив*. 2025;97(12):1009–1017. DOI: 10.26442/00403660.2025.12.203550

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

- 1. Баранов Александр Александрович** - академик РАН, профессор, д.м.н.; почетный Президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России.
- 2. Куцев Сергей Иванович** - академик РАН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова ", Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
- 3. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** - академик РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPISA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России.
- 4. Анисимова Инга Вадимовна** — к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи-врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
- 5. Байдакова Галина Викторовна** - к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова".
- 6. Вахлова Ирина Вениаминовна** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Педиатрического факультета ФГБОУ ВО Уральский Государственный медицинский университет
- 7. Вашакмадзе Нато Джумберовна** - д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России.

8. **Вишнева Елена Александровна** - д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Минобрнауки по научной работе, профессор кафедры факультетской педиатрии ИМД ФGAOУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Союза педиатров России.
9. **Воскобоева Елена Юрьевна** - к.м.н., в.н.с. лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр".
10. **Журкова Наталия Вячеславовна** - к.м.н., врач-генетик, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков.
11. **Захарова Екатерина Юрьевна** - д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
12. **Зеленкова Ирина Валерьевна** - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».
13. **Каркашадзе Георгий Арчилович** – к.м.н., Руководитель отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии, врач-невролог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
14. **Кузенкова Людмила Михайловна**- д.м.н., ФGAУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФGAOУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
15. **Ларионова Валентина Ильинична**- д.м.н., ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины".
16. **Левина Юлия Григорьевна** - д.м.н., заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, доцент кафедры факультетской педиатрии Института

- материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России.
17. **Михайлова Людмила Константиновна** - д.м.н., профессор, НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», ученый секретарь ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова" Минздрава России.
 18. **Михайлова Светлана Витальевна** - д.м.н., заведующая отделением РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
 19. **Моисеев Сергей Валентинович** - д.м.н., заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) .
 20. **Назаренко Людмила Павловна** - д.м.н., профессор Заслуженный врач РФ, руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ РАН, член Российского общества медицинских генетиков, член ассоциации медицинских генетиков, член Европейского общества медицинских генетиков.
 21. **Никитин Сергей Сергеевич** - д.м.н., профессор, председатель «Общества специалистов по нервно-мышечным заболеваниям».
 22. **Пашков Александр Владимирович** - д.м.н., зав. отделом оториноларингологии и сурдологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского».
 23. **Полунина Татьяна Андреевна** – к.м.н., врач-оториноларинголог, член Союза педиатров России
 24. **Полякова Ольга Александровна** - врач-травматолог-ортопед, травматолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова" МЗ РФ.
 25. **Попова Вероника Михайловна** – врач-генетик, научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».
 26. **Селимзянова Лилия Робертовна** - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО

- РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России.
27. **Семячкина Алла Николаевна** - д.м.н., г.н.с. отделения клинической генетики ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
28. **Смирнова Ольга Яковлевна** - врач-генетик медико-генетического отделения Московского областного НИИ акушерства и гинекологии имени академика В.И.Краснопольского ГБУЗ МОНИАГ, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков.
29. **Удалова Ольга Васильевна** - к.м.н., ООО «Медико-генетический центр «Геном»», председатель Нижегородского отделения РОМГ, руководитель Центра медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород.
30. **Федосеенко Марина Владиславовна** - к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Мукополисахаридозы относятся к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролируемых исследований, для создания протоколов диагностики и терапии используются лишь тематические исследования экспертов, опубликованные в последние два десятилетия.

Оценка уровня достоверности доказательств и уровня убедительности рекомендаций применения медицинских технологий проводилась в соответствии с унифицированной шкалой, приведенной в таблицах 1-3.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи общей практики (семейные врачи);
2. Врачи-педиатры;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-генетики;
5. Врачи-лабораторные генетики;
6. Врачи-кардиологи;
7. Врачи-детские кардиологи;
8. Врачи-неврологи;
9. Врачи-травматологи-ортопеды
10. Врачи-оториноларингологи
11. Врачи-сурдологи-оториноларингологи
12. Врачи-рентгенологи;
13. Врачи-ревматологи
14. Врачи-детские эндокринологи

15. Врачи функциональной диагностики;
16. Медицинские психологи;
17. Врачи-психиатры/врачи-психиатры детские
18. Студенты медицинских ВУЗов;
19. Обучающиеся в ординатуре, аспирантуре.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена в отношении доходчивости изложения и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Минздрава России от 21.04.2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».
2. Информация о лекарственных препаратах: Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
4. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
5. Приказ МЗ РФ от 02.05.2023 № 205н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
6. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
7. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
8. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
9. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
10. Приказ Минтруда России от 26.07.2024 N 374н "Об утверждении классификаций и критериев, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными учреждениями медико-социальной экспертизы»";

11. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов».

12. Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494

13. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>).

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.

2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».

4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

Приложение А3.1 Классификация мукополисахаридозов.

[1]

Классификация мукополисахаридозов.

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

Приложение А3.2 Выраженность клинических проявлений МПС II

в разном возрасте

Система	Симптом	Дети	Подростки/ взрослые
Сердечно-сосудистая	Кардиомиопатия	+	+
	Утолщение створок клапанов	+++	+++
ЦНС	Нарушение поведения	++	++
	Цервикальная миелопатия	+	+
	Гидроцефалия	++	++
	Задержка и отставание в развитии	+++	++
	Судороги	+	++
	Нарушение глотания	+	±
Пищеварительная система	Диарея	+	±
	Гепатоспленомегалия	+++	+++
Орган слуха	Тугоухость	++	++
	Рецидивирующий средний отит	++	++
Орган зрения	Дистрофия сетчатки	±	±
Скелетно-мышечная	Нестабильность атланто-аксиального сочленения	+	+
	Туннельный карпальный синдром	++	++
	Грубые черты лица	+++	++
	Дисплазия ТБС	++	++
	Множественный дизостоз	+	+
	Грыжи	+++	++
	Контрактуры суставов	+++	+++
	Кифоз	++	+
Дыхательная	Макроцефалия	+++	++
	Обструктивное апноэ во сне	+++	+++
	Рестриктивное заболевание легких	+	+
	Обструкция верхних дыхательных путей	+++	+++
Специальные лабораторные тесты	Дерматансульфат в моче	↑↑	↑↑
	Гепарансульфат в моче	↑↑	↑↑
	Идуронидаза	↓↓↓	↓↓↓
	Общие ГАГ в моче	↑↑	↑↑

Приложение А3.3 Частота проведения обследования у пациентов с МПС II типа

Исследования	Первоначальная оценка	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Один раз в 2 года
Прием врача-генетика	X		X	
Подтверждение диагноза	X			
Анамнез болезни	X			
Клинический осмотр врача-педиатра	X	X		
Рост, вес, окружность головы	X	X		
Выносливость (6МТХ) ¹	X	X		
Осмотр врача-невролога	X	X		
Осмотр врача-нейрохирурга	X		X	
Компьютерная томография позвоночника (один отдел) или Магнитно-резонансная томография позвоночника (один отдел), Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, позвоночника	X			X
Когнитивное тестирование (DQ/IQ) ²	X		X	
Электроэнцефалография	X		X	
Электронейромиография стимуляционная одного нерва, Электромиография стимуляционная срединного нерв (Скорость нервной проводимости/ ЭНМГ)	X		X	
Осмотр врача-оториноларинголога	X	X		
Эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки (Эндоскопия носоглотки)	X	X		
Осмотр врача-сурдолога-оториноларинголога	X		X	

Тональная аудиометрия	X		X	
Осмотр врача-офтальмолога (Офтальмоскопия, визометрия, осмотр периферии глазного дна с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана, офтальмотонометрия)	X	X		
Осмотр врача-пульмонолога	X		X	
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (спирометрия)	X	X		
Исследование сна/полисомнография/кардиореспираторный мониторинг	X			X
Осмотр врача-детского кардиолога	X	X		
Регистрация электрокардиограммы	X	X		
Эхокардиография	X		X	
Осмотр врача-травматолога-ортопеда	X	X		
Рентгенография пораженной части костного скелета (Рентгенографии скелета)	X		X	
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	X		X	
Осмотр врача-физиотерапевта	X	X		
Прием врача по лечебной физкультуре	X	X		
Осмотр врача-детского стоматолога	X	X		
Лабораторные исследования				
Определение ГАГ (Комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип II)	X	X		
Анализ крови биохимический	X	X		

<p>общетерапевтический (Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Определение активности алспартатаминотрансферазы в крови, Исследование уровня общего билирубина в крови, Исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, Исследование уровня холестерина в крови, Исследование уровня триглицеридов в крови)</p>				
---	--	--	--	--

¹-Для детей старше 5 лет; расстояние, пройденное за 6 минут (предпочтительным является тот же промежуток времени, что и в предыдущих тестах этого пациента); число ступеней, пройденных вверх за 3 минуты. Оцениваются показатели сатурации SpO₂, ЧДД, ЧСС до и после нагрузки.

²-DQ или Коэффициент умственного развития (КУР) - способ сравнения интеллектуального развития, свойственного данному возрасту (умственных способностей ребенка по отношению к его сверстникам), с хронологическим возрастом (фактическим возрастом ребенка).

КУР рассчитывается делением интеллектуального возраста на хронологический и умножением на 100 для получения целого числа. Средний коэффициент умственного развития для любого возраста считается равным 100.

Приложение А3.4 Забор биоматериала для диагностики в пятнах

КРОВИ

Кровь собирается на стандартную карточку-фильтр (№903), которая применяется для скрининга новорожденных в Российской Федерации или аналогичную для получения сухого пятна крови. Кровь может быть, как капиллярная (из пальца, пятки), так и венозная. Венозная кровь собирается в пробирку, аккуратно перемешивается и затем быстро с помощью пипетки наносится на фильтр по 25-50 мкл крови на каждую выделенную область. Необходимо хорошо пропитать выделенную область на фильтре (рис. 1). Предпочтительно собирать образцы после еды через 40 минут - 1 час. Возможно также осуществить забор крови и натощак.

На карточке-фильтре обязательно должны быть четко указаны ФИО, кем и откуда направлен пациент, дата рождения и телефон лечащего врача (рисунок 2).

Образец сухого пятна крови вкладывается в чистый конверт, либо в чистый файл. Карточка-фильтр не должна соприкасаться с грязной поверхностью и с образцами других пациентов. Необходимо приложить к образцам информированные согласия пациента или его законных представителей на проведение лабораторных исследований

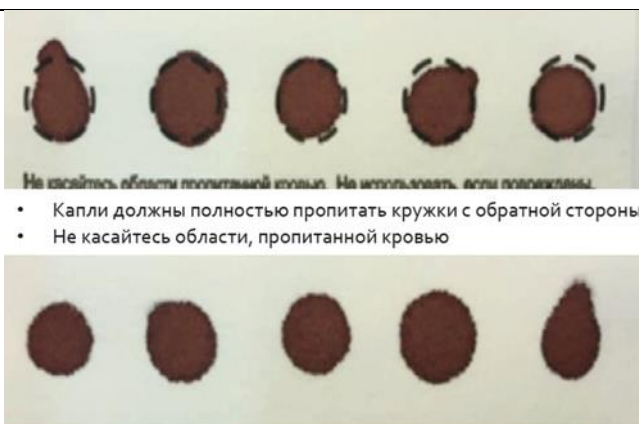


Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на карточку-фильтр

903 2023-10 000002QW001
Хранить при +2 - +25 C°

SN 6 0010608

ФИО Пациента

Дата рождения Дата взятия крови Пол

ФИО Врача

ЛПУ / Город / Адрес

Е-mail врача

Телефон врача

Тест
 Фабри Помпе Гоше МПС1 Lyso-GL-1 Lyso-GL-3
 Семейный скрининг. Мутации:

Рисунок 2. Образец карточки-фильтра

Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови

- вымыть руки (гигиенический уровень), надеть перчатки;
- вымыть руки пациента (пятку ребенка, в случае, если кровь берется из пятки);

- протереть область прокалывания стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом, промокнуть сухой стерильной салфеткой; - проколоть стерильным одноразовым скарификатором;
- снять первую каплю крови стерильным сухим тампоном;
- мягко надавить для получения второй капли крови;
- приложить перпендикулярно тест-бланк к капле крови и пропитать его кровью насквозь;
- аналогичным образом нанести на тест-бланк 6-8 капель, вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон.
- высушить тест-бланк в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 4 ч без применения тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей;
- упаковать тест-бланки в чистый конверт таким образом, чтобы пятна крови не соприкасались.

Особенности при инфузионной терапии

Некоторые пациенты могут получать инфузионную терапию, переливание компонентов крови, что может оказать влияние на результаты тестов. Например, при переливании плазмы крови могут быть получены ложно-отрицательные результаты, так как определяемые ферменты находятся в плазме и в клетках крови. Рекомендуется осуществить забор крови для ферментной и ДНК-диагностики не ранее чем через 6-7 дней после переливания плазмы крови и через 7-10 дней после переливания компонентов крови.

Не допускается забор крови:

- сразу после проведения пациенту инфузионной терапии;
- сразу после заменного переливания крови.

Хранение и транспортировка биоматериала

Образцы высушенных пятен крови можно хранить в обычной камере холодильника при +4 С до отправки. Срок хранения до момента отправки не должен превышать 7 дней. Если хранить дольше и при более высокой температуре, то активность фермента даже в норме может снижаться, что приведет к ложно-положительным результатам.

Приложение А3.5 Тест 6 минутной ходьбы (6МТХ)

[28]

Следует помнить, что для **теста 6-минутной ходьбы** имеются следующие абсолютные противопоказания: острая боль в грудной клетке, декомпенсированная сердечная и дыхательная недостаточность, острые заболевания, лихорадка, заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие выполнению пробы.

К относительным противопоказаниям можно отнести выраженную брадикардию, высокую артериальную гипертензию и возраст ребенка. Малышам трудно осознать и исполнить все правила теста, поэтому он рекомендован для детей от 5 лет и старше.

Если пациент находится на постоянной кислородной поддержке, скорость подачи кислорода при проведении теста должна сохраняться в соответствии с предписанием врача, назначившего и контролирующего терапию.

Проведение теста необходимо немедленно прекратить в случае возникновения боли в груди, сильной одышки, судорог в ногах, головокружения, потери устойчивости, нарастающей слабости и явной бледности.

6МТХ проводится в помещении, хорошо знакомом пациенту, имеющем достаточно длинный коридор с твердым покрытием. Длина проходимого пути должна составлять не менее 30 метров с разметкой каждые 5-10 метров, а также точками поворотов/разворотов. На обоих концах пути нужно разметить кресла для подготовки и отдыха пациентов. Кроме того, необходимо позаботиться о наличии источника кислорода и дефибриллятора.

Также для теста вам понадобится тонометр, часы с секундной стрелкой, пульсоксиметр и телефон. Тест рекомендуется проводить в утренние часы после легкого завтрака. На пациенте должна быть удобная одежда и подходящая для прогулки обувь. Запрещены интенсивные физические нагрузки менее чем за два часа до испытания. Лечение пациента проходит в обычном режиме. Если в повседневной жизни ребёнок использует для ходьбы трость, костыли или ходунки, следует оставить их и для теста. Перед началом пробы пациенту необходимо измерить артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, провести пульсоксиметрию.

Тест 6-минутной ходьбы заключается в том, что ребёнок должен за 6 минут пройти максимально возможное для себя расстояние на трекке в комфортном для

себя темпе. Запрещается переходить на бег или прыжки, но можно замедлиться или остановиться, если возникает такая потребность.

Приложение А3.6 Основные мероприятия при оказании помощи пациентам с аллергической реакцией на препарат [29]

Аллергическая реакция (АР)	
Остановить инфузию	
Оценить степень аллергической реакции	
Острая крапивница (волдыри и/или ангиоотек)	Острый бронхоспазм
<p>Антигистаминные средства системного действия (неседативные H1-антигистаминные препараты второго поколения в стандартной дозе: например, цетиризин** – с 2 лет или #цетиризин** с 6 мес до 2 лет 2,5 мг 1 р/дн, с 2 до 5 лет: от 2,5 до 5 мг x 1р/дн или суточная доза, разделенная на 2 приема [89], дезлоратадин – с 6 мес, левоцетиризин – с 2-х лет и др.) при отсутствии эффекта и распространённом процессе добавить антигистаминные препараты первого поколения в возрастной дозировке (например, хлоропирамин** (в виде раствора противопоказан у новорожденных, в виде таблеток противопоказан у детей до 3 лет)) при генерализованной крапивнице и / или ангиоотеках - кортикостероиды системного действия курсом не более 3-7 дней: например, преднизолон** - 1-2 мг/кг/сут (в/м или внутрь)</p>	<p>В соответствии с клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма»</p>
Наблюдение за пациентом	
Продолжается реакция на введение	Нет реакции на введение
Остановить инфузию и не возобновлять в этот день	Продолжить инфузию на небольшой скорости
Следующую инфузию проводить на небольшой скорости после премедикации (повторить предыдущую схему).	

¹ Основные мероприятия при оказании помощи пациентам с анафилактической реакцией см. **Приложение А3.7**

**Приложение А3.7 Основные мероприятия при оказании помощи
пациентам с анафилаксией/анафилактическим шоком (АШ)**

[30,31]

1	Прекратите внутривенное введение терапевтического лекарственного средства, которое вызывает анафилаксию или, если пациент начал отмечать изменения в общем самочувствии
2	Оцените кровообращение пациента (пульс), проходимость дыхательных путей (частоту дыхания), психическое состояние, уровень сознания, артериальное давление, наличие кожных проявлений, уточните массу тела
3	Всех пациентов с АШ необходимо положить на спину, приподнять нижние конечности (нельзя резко поднимать, сажать пациента, поскольку это может привести к внезапной смерти). Всем пациентам без сознания рекомендуется провести прием Сафара для обеспечения проходимости дыхательных путей. Пациентам с анафилаксией/АШ в сочетании с удушьем вследствие бронхоспазма или ангиоотека верхних дыхательных путей рекомендуется положение сидя.
4	Если есть признаки остановки дыхания или кровообращения начните СЛР; непрямой массаж сердца; ИВЛ
5	Введите эпинефрин** в соответствии с клиническими рекомендациями «Анафилактический шок».
6	Обеспечьте или сохраните имеющийся внутривенный доступ
7	Всем пациентам с анафилаксией/АШ после введения эпинефрина рекомендуется в/в введение растворов, влияющих на водно-электролитный баланс (кристаллоидных растворов) для коррекции относительной гиповолемии в дозе 20 мл/кг массы тела
8	При показаниях дайте дополнительно кислород (6-8 л/мин) через маску или орофарингеальную трубку (Воздуховод орофарингеальный)
9	Пациентам с анафилаксией/АШ при сохраняющемся бронхоспазме, несмотря на введение эпинефрина, рекомендуется применение селективного бета 2-адреномиметика в соответствии с клиническими рекомендациями «Бронхиальная астма»
ВАЖНО	Бета - адреноблокаторы уменьшают терапевтический эффект эпинефрина**. Усиливают побочные эффекты эпинефрина** симпатомиметики, дигоксин**.

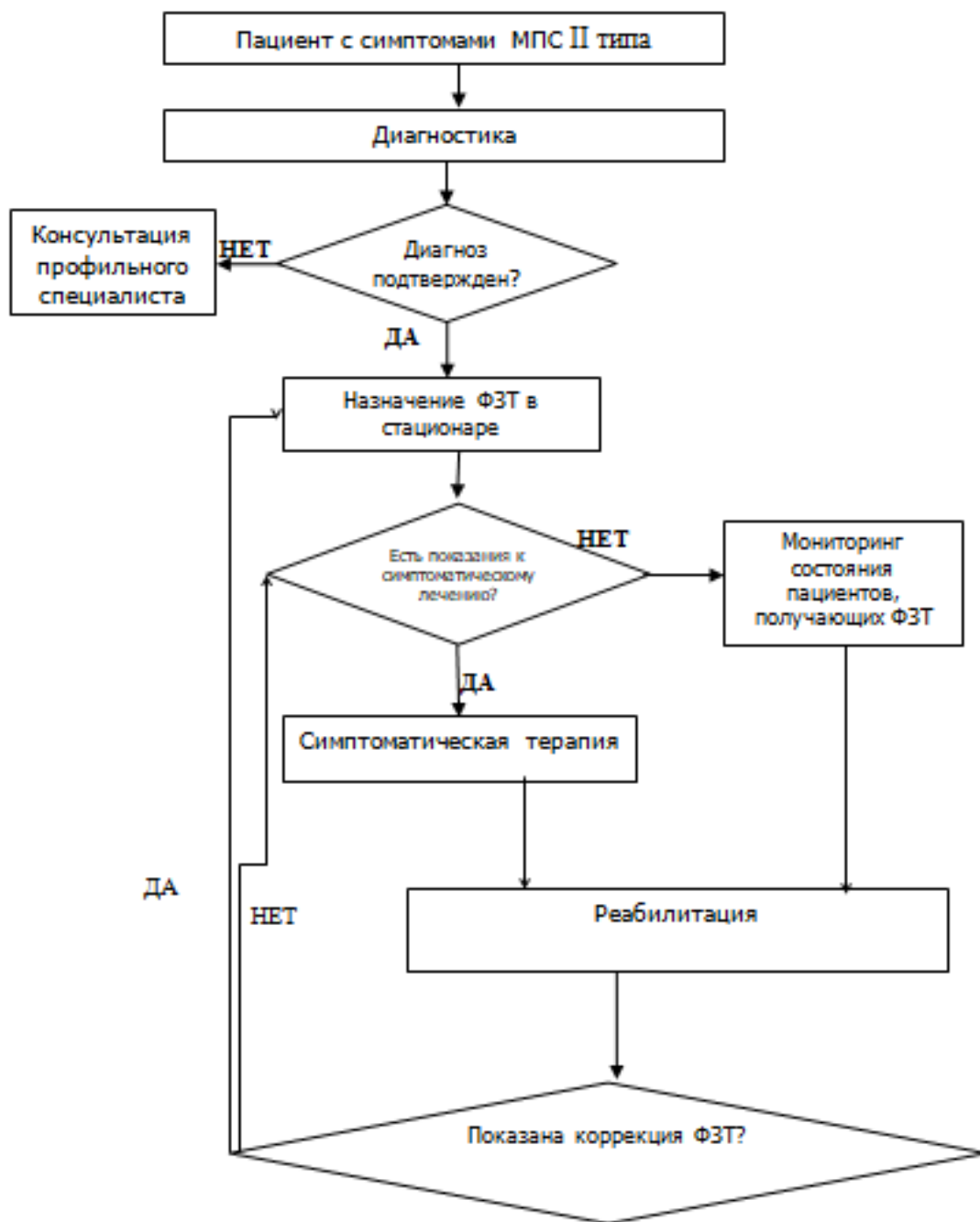
Приложение А3.8 Расшифровка примечаний

** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р) с изменениями

- Применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии при условии подписанного информированного добровольного согласия (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями);

*** - медицинское изделие, имплантируемое в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Синдром Хантера

Синдром Хантера или мукополисахаридоз II (МПС II) - одна из самых частых форм мукополисахаридозов (МПС). Впервые заболевание было описано канадским врачом Чарльзом Хантером в 1917 году у двоих братьев. МПС II является очень многоликим заболеванием, включающим как очень тяжелые, так и более легкие формы болезни.

К сожалению, вылечить данное заболевание невозможно, но существует множество подходов поддерживающей терапии, позволяющих существенно улучшить качество жизни пациентов. С 2006 года получил применение препарат, который позволяет замедлить прогрессирование болезни, смягчить некоторые из его проявлений. Помимо препарата необходимо не забывать, о симптоматической терапии, физиотерапии, реабилитации и позитивном отношении к жизни членов семьи.

Патогенез

При всех мукополисахаридозах нарушается обмен (расщепление) гликозаминогликанов (ГАГ) – особых структурных компонентов соединительной ткани. ГАГ- это длинные цепочки молекул сахара, которые соединяются с белками и служат важным строительным материалом для костей, хрящей, кожи, сухожилий, клапанов сердца и многих других тканей. ГАГ содержатся в вязкой синовиальной жидкости, которая увлажняет суставы, входят в состав суставов и сухожилий, клапанов сердца. В норме происходит постоянный процесс образования «новых» ГАГ и расщепления «старых». Для процесса расщепления и переработки ГАГ необходима группа особых белков-ферментов. Для того чтобы расщепить ГАГ ферменты работают по очереди, друг за другом и расщепляют длинную молекулу ГАГ на части. У пациентов с МПС отсутствует фермент (особый для каждого типа МПС), который необходим для расщепления определенного ГАГ.

У пациентов с МПС II типа происходит нарушение работы особого фермента, называемого идуонат-2-сульфатаза, который необходим для расщепления двух ГАГ – дерматансульфата и гепарансульфата в особых структурах клеток - лизосомах. При МПС II фермент либо полностью отсутствует, либо снижена его активность.

Нерасщепленные дерматансульфат и гепарансульфат сами по себе не токсичны, но постепенно накапливаясь в клетках, вызывают нарушения их работы.

Тяжесть заболевания определяется степенью активности фермента идуронат-сульфатазы. Исследования показали, что при более легких формах болезни, активный фермент присутствует в организме в небольшом количестве. К сожалению в настоящее время нет способа спрогнозировать, тяжелой или легкой будет болезнь. Форма заболевания устанавливается клинически врачом по совокупности симптомов и скорости прогрессирования заболевания.

МПС II очень редкое заболевание. По оценкам специалистов его частота приблизительно 1:140 000 - 1:156 000 живых новорожденных.

Наследование синдрома Хантера

Синдром Хантера имеет рецессивный X-сцепленный тип наследования. Это означает, что ген заболевания находится на X-хромосоме. Чтобы понять, как заболевание наследуется, необходимо пояснить основные понятия генетики. У каждого человека имеется двойной набор генов, один из которых он получает от матери, другой - от отца. X и Y хромосомы определяют пол человека. Мужчины имеют одну X хромосому, полученную от матери и одну Y хромосому от отца. У женщин в наличии две X хромосомы, унаследованные от матери и от отца. Таким образом, МПС II болеют только мальчики, а девочки за исключением редких казуистических случаев не имеют симптомы заболевания. Если женщина является носителем МПС II, то существует 50%-ный риск, что она передаст заболевание своему сыну вместе с геном МПС II, находящемся на X-хромосоме. Однако, если ребенок получит «здоровую» X-хромосому, заболевания не возникнет. Также существует 50 % вероятность, что дочь женщины-носительницы тоже будет носителем заболевания и в будущем сможет передать болезнь внуку. Носителями заболевания также могут быть и сестры матери, поэтому очень важно уточнить является ли мать ребенка носителем болезни и при необходимости - обследовать родственниц женского пола в семье матери.

В случае подтверждения носительства заболевания возможно проведение пренатальной диагностики – т.е. определение на ранних сроках беременности будет ребенок болен или здоров.

Следует также отметить, что мать ребенка с МПС II в ряде случаев может не являться носителем заболевания и риск повторного рождения в семье больного ребенка минимальный.

Для определения носительства МПС II используется ДНК-анализ. Определение активности фермента не всегда является достоверным методом.

Все семьи с МПС II должны обязательно пройти медико-генетическое консультирование и получить полную информацию от врача-генетика о риске повторного проявления данного заболевания в семье или обсудить другие вопросы, связанные с наследованием заболевания. В России медико-генетические консультации работают в каждом регионе.

Как устанавливают диагноз?

Врачи на основании клинических симптомов могут заподозрить болезнь. Затем проводятся лабораторные тесты и инструментальное исследование. Поскольку разные типы МПС очень похожи по своим клиническим проявлениям, необходимо подтвердить диагноз с помощью лабораторных методов. На первом этапе проводится определение уровня экскреции ГАГ в моче, который выше у пациентов с МПС, чем у здоровых людей. Вторым этапом проводится измерение активности фермента идуронат-сульфатазы в клетках крови, пятнах высушенной крови или культуре кожных фибробластов. В дальнейшем рекомендуется проведение ДНК диагностики (если активность фермента была снижена) у ребенка, а затем у матери, для уточнения является ли она носителем болезни.

Клинические проявления синдрома Хантера

Степень выраженности клинических проявлений при синдроме Хантера различна. Известны крайне тяжелые формы заболевания, которые проявляются уже в раннем детстве, и довольно легкие, мягкие формы болезни. В некоторых случаях наличие синдрома Хантера не влияет на продолжительность жизни пациента, но качество жизни, безусловно, страдает при всех формах болезни.

Основная задача врачей, близких и самого пациента сделать жизнь при синдроме Хантера максимально комфортной, снизить риск тяжелых осложнений, замедлить прогрессирование болезни, смягчить основные симптомы заболевания.

Далее описаны возможные проблемы, которые могут возникнуть у пациентов с синдромом Хантера. Однако с учетом большой вариабельности клинических проявлений, они могут встречаться далеко не у каждого пациента даже в одной семье.

Необходимо понимать, что синдром Хантера – прогрессирующее мультисистемное заболевание и проблемы пациентов не ограничиваются поражением скелета и суставов – страдает нервная система, орган зрения, слуха, сердечно-сосудистая и бронхо-легочная системы.

Раннее развитие, рост

Дети с тяжелыми формами синдромом Хантера как правило рождаются крупными и до 2 лет прибавляют в росте и весе быстрее, чем обычные дети. В более старшем возрасте прибавка весо-ростовых показателей приостанавливается, и пациенты с МПС II имеют более низкий по сравнению со здоровыми сверстниками рост. При более легких формах рост может быть в норме.

Умственное развитие

Умственное развитие детей с синдромом Хантера зависит от формы заболевания. При тяжелом течении болезни вследствие накопления гликозаминогликанов (ГАГов) в головном мозге в возрасте от 2 до 4 лет постепенно отмечается задержка психоречевого развития, а в последствии дети теряют ранее приобретенные навыки. Степень интеллектуального дефицита варьирует у различных пациентов: некоторые мальчики с синдромом Хантера способны произнести лишь несколько слов, другие могут говорить развернутыми предложениями, читать и рассказывать стихи. Многие родители отмечают, что очень важно заниматься с ребенком как можно больше, особенно в раннем возрасте, до того, как болезнь затронула интеллектуальные функции. Даже после утраты речи дети сохраняют способность к эмоциональным переживаниям, способны понимать своих близких, испытывать радость и огорчение.

У пациентов с легкой формой синдрома Хантера интеллект может быть в пределах нормы. Некоторые взрослые пациенты имеют высшее образование и высокий социальный статус.

Внешние особенности

Внешний вид пациентов с тяжелой формой синдрома Хантера необычен и они больше похожи друг на друга, чем на своих родителей и здоровых братьев и сестер. Изменения строения лица обозначают специальным термином лицевой дизморфизм, или огрубление черт лица. У пациентов крупная голова, короткая шея, круглое лицо, широкий нос с широкой переносицей. Это в большей степени характерно для тяжелой формы болезни. При легкой и промежуточной форме заболевания особенности внешнего вида столь незначительны, что могут быть видимы только врачам, а близкие и знакомые могут их совершенно не замечать.

При МПС II кожа толстая и жесткая, что затрудняет забор крови и использование внутривенных катетеров.

Скелет, опорно-двигательная и костно-суставная система

При МПС II типа, как и при всех других формах мукополисахаридозов, существуют проблемы с формированием и ростом костей. Поражение многих костей, с изменением их формы называют множественным дизостозом. При тяжелой форме синдрома Хантера изменяется строение позвонков. Один или два позвонка в середине спины иногда бывают уплощены больше, чем остальные, и слегка смещены. Такое смещение позвонков может быть причиной искривления позвоночника (кифоз, сколиоз). Обычно при данном заболевании искривление позвоночника небольшое и редко нуждается в хирургическом лечении. Если искривление позвоночника или сколиоз прогрессирует, то требуется оперативное лечение.

Самые серьезные, опасные и жизнеугрожающие проблемы связаны с деформацией и особенностями строения шейного отдела. Если спинной мозг будет сдавлен или поврежден (шейная миелопатия), нарушается иннервация всех частей тела, что приведет к слабости конечностей (парезы), нарушениям ходьбы, контролю над тазовыми функциями (мочеиспускание и дефекация), а иногда даже дыхания.

Тугоподвижность суставов характерна для всех форм мукополисахаридозов. С годами тугоподвижность суставов может прогрессировать и стать причиной болей. Из-за ограничения подвижности суставов и особенностей строения мелких костей кисти, пальцы рук становятся жесткими и искривляются, формируя так называемую «когтистую кисть». Из-за тугоподвижности крупных суставов и особенностей строения костей пациенты ходят со слегка согнутыми коленями и бедрами. У некоторых пациентов развивается X-образное искривление нижних конечностей (вальгусная деформация). Большинство врачей считают, что данная деформация носит приспособительный характер, помогая пациенту распределять вес, поэтому оперативную коррекцию в раннем возрасте лучше не проводить. Кроме того, в связи со слабостью связочного аппарата и нарушением структуры костей, операция может быть неэффективной, и деформация через некоторое время вновь вернется.

В ряде случаев возникает поражение головок бедренных костей (асептический некроз), что может приводить к болевому синдрому и изменению походки по типу "утиной".

Органы дыхания

Нарушение дыхательной системы у пациентов с МПС связано как с особенностями строения скелета, хрящей трахеи и ребер, так и с накоплением ГАГ в мягких тканях (увеличиваются аденоиды, слизистые, выстилающие дыхательные пути становятся рыхлыми, гипертрофированными, в результате чего просвет дыхательных путей уменьшается).

Трахея у пациентов с МПС более гибкая и мягкая, из-за неправильного строения образующих ее хрящевых колец, кроме того, она сужается из-за скопления слизи. Процесс дыхания у пациентов с МПС нарушен. Важно понимать, что недостаточное снабжение тканей кислородом (гипоксия) влияет на функцию всех органов, поэтому улучшение дыхательной функции – одна из первоочередных задач.

Проблемы с дыханием усугубляет измененное строение грудной клетки: вследствие нарушения сочленения между ребрами и грудиной грудная клетка «жесткая» и не может двигаться свободно, не позволяя легким набрать большой объем воздуха. Проблема усугубляется еще и тем, что увеличенные печень и селезенка «поджимают» диафрагму и затрудняют нормальную экскурсию легких. Эти особенности приводят к тому, что пациенты хуже переносят инфекции верхних дыхательных путей и легких.

Первыми симптомами нарушений функции верхних дыхательных путей могут служить ночной храп, шумное дыхание, обструктивное ночное апное (кратковременные, до нескольких секунд задержки дыхания во время ночного сна). Такие проявления должны настораживать, так как в дальнейшем могут прогрессировать и приводить к развитию осложнений со стороны других органов (сердце, головной мозг).

Пациенты с МПС склонны к развитию отитов, ринитов и воспалению легких, поэтому антибактериальную терапию следует начинать уже на ранних стадиях заболевания. Несомненно, нужно консультироваться со специалистами, а не заниматься самолечением.

Несмотря на редкость и тяжесть заболевания, следует помнить, что вакцинация пациентам с МПС обязательна, так как помогает предотвратить развитие заболеваний, поражающих легкие, в том числе важно не пропустить вакцинацию против пневмококковой инфекции.

Ротовая полость и зубы

У пациентов с МПС II зубы покрыты хрупкой эмалью, что приводит к быстрому развитию кариеса. Очень важно тщательно ухаживать за зубами и регулярно их чистить.

Сердечно-сосудистая система

Практически у всех пациентов с МПС II наблюдаются изменения со стороны клапанного аппарата (уплотнение створок и хорд клапанов).

При осмотре пациентов с синдромом Хантера врач может обратить внимание на наличие «шумов» в сердце. Как правило, это связано с поражением клапанов: поврежденный клапан закрывается неплотно, при сокращении сердца небольшое количество крови двигается в обратном направлении, что и вызывает шум, который слышит врач. Чаще всего поражаются аортальный и митральный клапаны.

Поражение легких, о котором написано выше, также может стать причиной изменений со стороны сердца. «Прокачивание» крови через измененные легкие, приводит к перегрузке правых отделов сердца и развивается правосторонняя сердечная недостаточность.

При тяжелой форме синдрома Хантера вследствие накопления гликозаминогликанов непосредственно в сердечной мышце может развиваться кардиомиопатия.

Брюшная полость

При синдроме Хантера печень и селезенка увеличены из-за накопления ГАГ (гепатоспленомегалия). Увеличение печени обычно не приводит к нарушению ее функции, но может влиять на переносимость той или иной пищи, а также усугублять дыхательные проблемы.

При мукополисахаридозах, как правило, живот увеличен в объеме за счет гепатоспленомегалии и слабости прямых мышц живота. Также часто возникают сочетанные или изолированные грыжи (пупочная, паховая, пахово-мошоночной и средней линии живота). Как правило, планового оперативного лечения требуют паховые грыжи, однако грыжи могут возникнуть вновь. Пупочные грыжи небольших размеров обычно не требуют оперативного лечения. Решение о необходимости операции должно приниматься

совместно с лечащим врачом, показанием к срочной операции служит ущемление грыжевого выпячивания.

У пациентов с МПС II нередко наблюдается неустойчивый стул (запоры или диарея). Причина этого до конца непонятна. Возможно, нарушается функция вегетативной нервной системы, поскольку ГАГ накапливаются в нервных клетках кишечника. Диарея может исчезать с возрастом, но во время приема антибиотиков может появляться вновь. Если диарея возникла из-за приема антибиотиков, врачи могут назначить препараты для восстановления микрофлоры кишечника. Если пациент мало двигается, то могут развиваться запоры. В этом случае эффективно увеличение в рационе количества грубой пищи (клетчатки).

Нервная система

Задержка и регресс психомоторного развития при МПС II связаны с непосредственным накоплением ГАГ в клетках мозга. Также свою лепту вносят неадекватная вентиляция и гипоксия головного мозга, повышение внутричерепного давления вследствие гидроцефалии, нарушение познавательных способностей вследствие снижения зрения и слуха. Грозным осложнением при тяжелых формах МПС II является нарушение циркуляции спинномозговой жидкости с развитием гидроцефалии. В этом случае пациенты жалуются на головные боли, у детей обращают на себя внимание беспокойство, рвота, задержка развития. Необходима консультация врача-нейрохирурга для решения вопроса о необходимости оперативного или медикаментозного лечения данного осложнения.

Если возникают подозрения на гидроцефалию, то необходимо провести компьютерную томографию или МРТ. Осмотра глазного дна окулистом недостаточно для постановки диагноза, т.к. гидроцефалия у детей с МПС II может протекать и без застойных изменений на глазном дне.

Оперативное лечение гидроцефалии заключается в том, что в желудочки головного мозга вводят тонкую трубку (шунт), которая откачивает лишнюю жидкость в брюшную полость. У такого шунта есть чувствительный к давлению клапан, который позволяет откачивать цереброспинальную жидкость, когда давление спинномозговой жидкости становится слишком высоким.

Не менее грозным осложнением МПС является сдавление спинного мозга в позвоночном канале из-за утолщения оболочек спинного мозга с нестабильностью позвонков, чаще в верхнешейном отделе. Сдавление приводит к тяжелым неврологическим осложнениям, часто необратимым – нарушение походки, ограничение движений конечностями, теряется контроль над мочеиспусканием и дефекацией, нарушается дыхание. Раннее хирургическое вмешательство имеет решающее значение в устранении стеноза.

Еще одним осложнением со стороны нервной системы может быть карпальный синдром (запястный синдром, туннельный синдром) – распространенная проблема у пациентов с МПС. Нервы проходят через запястье между запястными костями и связками. Утолщение связок за счет накопления ГАГ оказывает давление на нервы. Проявлением этого синдрома могут быть боль и онемение пальцев рук и трудности с захватом предметов.

Для диагностики измеряют скорость проведения нервного импульса в области кисти. Это простая процедура, позволяющая установить наличие или отсутствие повреждения нервов.

Некоторые нарушения нервной системы (двигательные расстройства) являются вторичными и в большей степени связаны с поражением скелета.

Орган зрения

Накопление ГАГ происходит во многих тканях, в том числе и в роговице, поэтому может наблюдаться ее помутнение. Одним из признаков изменения роговицы является непереносимость яркого света, так как помутнение вызывает неправильное преломление света. В этом случае могут помочь солнечные очки. Если помутнение роговицы тяжелое – ухудшается зрение, особенно при тусклом свете.

Отложение ГАГ в сетчатке может привести к потере периферического зрения и никталопии («куриной слепоте»). Ребенок может пугаться и отказываться ходить в темное время суток. Желательно оставлять ночник включенным в спальне и коридоре. Иногда могут возникать проблемы со зрением, вызванные изменениями в сетчатке глаза или глаукомой (повышенным внутриглазным давлением), поэтому регулярные осмотры врача-офтальмолога необходимы. С помощью специальных исследований врач-офтальмолог поможет определить, из-за чего происходит ухудшение зрения.

Орган слуха

При мукополисахаридозах тугоухость может быть нейросенсорная (связанная с нарушением чувствительных (волосковых) клеток в улитке), кондуктивная (связанная с

нарушением звукопроводящих путей) или смешанная (комбинация двух типов). При синдроме Хантера тугоухость, чаще носит смешанный характер и прогрессирует с возрастом. Различают 3 степени тугоухости – легкую, умеренную и тяжелую. В зависимости от типа и тяжести поражения слуха применяют различные подходы к коррекции. Крайне важно, как можно раньше заметить признаки снижения слуха, так как без коррекции тугоухость мешает нормальному развитию и обучению пациентов. Фактором, усугубляющим нарушение слуха, являются частые инфекции среднего уха (отиты).

Лечение, наблюдение и плановые обследования

Врачами-экспертами из разных стран были созданы рекомендации по наблюдению, диагностике и лечению пациентов с МПС II типа. В данном разделе мы кратко расскажем о них.

Наблюдение, плановые обследования и тесты

Для того, чтобы оценивать состояние пациента, эффект проводимой ферментной терапии, физиотерапии существуют различные тесты и шкалы. Очень важно не отказываться от проведения этих исследований, потому что они помогают врачам объективно оценивать состояние пациента, обосновать лечение или ввести изменения в программы реабилитации и абилитации.

Самым известным является 6 минутный тест ходьбы. Суть этого теста очень простая - оценить выносливость пациента. Пациенту предлагают ходить по длинному коридору 6 минут. Тест оценивается количеством пройденных шагов за это время. Когда проводили первые клинические испытания препарата для лечения МПС разных типов, исследователи оценивали этот показатель до и после начала ферментной терапии и сравнивали с группой пациентов, получавших плацебо. Именно этот тест показал, что ферментная заместительная терапия улучшает выносливость пациентов и их двигательную активность.

Чтобы оценить степень ограничения дыхания, врач может провести легочные функциональные тесты. Легочные функциональные тесты определяют, какой максимальный объем воздуха может вдохнуть пациент, и насколько быстро происходит газообмен. Эти тесты могут выявить заболевания легких, определить степень поражения и оценить эффективность лечения. Тесты обычно выполняются с использованием специального оборудования. Во время исследования нужно по команде вдыхать, задерживать воздух, выдыхать. Исследование функции легких не представляет риска здоровью.

Выслушивание (аускультация) сердца должно быть обязательным и регулярным исследованием для пациентов с мукополисахаридозами. Важным методом изучения сердца является ультразвуковой – эхокардиография (Эхо-КГ), которая безопасна, безболезненна и высокоинформативна. Современные приборы позволяют получить одно-, двух- и трехмерное изображение сердца, определить скорость кровотока и давление в различных его отделах, определить направление и турбулентный характер кровотока. Эхо-КГ рекомендуют проводить по показаниям, но не реже 1 раза в год. Это исследование необходимо, чтобы обнаружить любые проблемы с сердцем (увеличение размеров, нарушение сократительной функции, поражение клапанов).

Необходимо регулярно (два раза в год) проводить проверку слуха, для того чтобы сразу же начать лечение и максимально сохранить возможность учиться и общаться.

Магнитная резонансная томография

МРТ позвоночника должна проводиться ежегодно, с особым фокусом на области, в которых может развиваться компрессия спинного мозга - шейный, грудной, груднопоясничные отделы. Пациенты с синдромом Хантера должны наблюдаться у врача-детского хирурга/врача-травматолога-ортопеда, чтобы контролировать состояние шейного отдела позвоночника. Важно оценивать результаты исследований в динамике, поэтому все снимки следует хранить и предоставлять при каждом следующем исследовании врачам. Компьютерную томографию позвоночника проводят, как правило перед планируемым оперативным лечением.

Рентгенография

Рентген шейного и грудно-поясничного отделов позвоночника в двух проекциях следует проводить каждые 1-3 года. Это исследование провести технически бывает проще, чем МРТ, кроме того рентгенография дает больше информации о строении позвонков.

Симптоматическое лечение

Основная цель симптоматического лечения - скорректировать вызванные заболеванием изменения.

Скелет и опорно-двигательная система костно-суставная система

Важно найти баланс между возможностью жить максимально полной жизнью и не допускать осложнений заболевания, связанных с особенностями строения скелета. С одной стороны, не следует чрезмерно ограничивать и опекать пациента, но важно помнить, что некоторые виды физической активности, такие как кувырки, стойка на голове и ныряние должны быть полностью исключены из-за нестабильности шейного

отдела. Разрешаются легкие прыжки, но нельзя допускать самостоятельные прыжки на обе ноги, потому что система опоры и координации движений у пациентов не совсем развита. Родителям школьников нужно обязательно сообщить об этом учителю физкультуры.

Пациенты с синдромом Хантера должны вести подвижный образ жизни, для поддержания функционирования суставов и улучшения общего состояния здоровья. Физиотерапевт может посоветовать различные комбинации ежедневных упражнений.

Интенсивная терапия для улучшения подвижности суставов и позвоночника, а также для укрепления спинной и брюшной мускулатуры рекомендована для всех пациентов. Чтобы уменьшить последствия гиперлордоза, необходимо укреплять все группы грудной мускулатуры, при этом нужно проводить терапию, направленную и на развитие пояснично-крестцового отдела. Необходимо следить за тем, чтобы пациент не перенапрягался и не уставал чрезмерно, поэтому рекомендуется тщательно изучить его физическое состояние и соответственно проводить терапию.

Родителям рекомендуется проводить такие занятия дома, сочетая активные и пассивные упражнения. Комплекс занятий должен включать:

- упражнения на выработку осанки и чувства равновесия;
- упражнения на растяжение;
- водные процедуры и занятия спортом в воде, особенно для пожилых пациентов.

Расслабляющий массаж и подводный массаж оказывают весьма благоприятное действие.

Отдельного внимания требуют деформированные ступни и кисти.

Чтобы поддерживать подвижность ступней необходимо проводить гимнастику, лучше всего дома или во время игр. Для снятия чрезмерного мышечного напряжения необходима ортопедическая обувь, стельки и вкладыши, которые выполняют поддерживающую функцию, в некоторых случаях также необходимы ортезы, ванночки, массаж ног.

Важно выполнять упражнения на растяжку мышц задней поверхности бедра и голени.

Для улучшения мелкой моторики кистей рук рекомендована интенсивная гимнастика для пальцев и ладошек, которую родители могут проводить дома. Лучше всего ввести ее в повседневные домашние ритуалы, например, во время еды за столом. Игры с участием ладоней и пальцев очень по душе детям, но во время упражнений на растяжение могут появиться жалобы на боль и неприятные симптомы. В данном случае

хорошо помогают теплые ванночки для рук, подушечки с прогретыми зернами или мхом, торфом, которые пациент держит в руках во время игр.

После интенсивных занятий электротерапия, ручной массаж, водный массаж, терапия лечебной грязью, занятия на водных тренажерах снимают боль и приносят облегчение.

При проведении всех активных видов терапии следует обращать особое внимание на ритм дыхания и давать достаточное количество перерывов для отдыха и восстановления дыхания.

Хирургическое лечение

Существуют различные мнения о необходимости хирургического вмешательства. Но оперативное вмешательство несет определенные риски и проводить его следует в случаях острой необходимости. Одну из больших сложностей при МПС представляет проведение анестезии. Интубация у людей с МПС требует определенного навыка и должна выполняться опытным врачом. Нестабильность шейного отдела позвоночника у пациентов с МПС увеличивает риск травматического повреждения, в том числе шейного отдела спинного мозга, при ведении анестезии, так как многие анестезиологические пособия связаны с максимальным разгибанием шеи. В этом случае нужно принимать специальные меры предосторожности. Если пациент попал в критическом состоянии в больницу, необходимо сообщить врачу-анестезиологу-реаниматологу, что возможны проблемы с шеей и интубацией. Дыхательные пути, как правило, сужены, поэтому может потребоваться эндотрахеальная трубка меньшего диаметра. Сама установка такой трубки - очень трудный процесс, и, возможно, потребуются использование гибкого бронхоскопа, чтобы сделать это аккуратно.

Нестабильность шейного отдела позвоночника корректируется с помощью операции (шейный спондилодез). С помощью костных фрагментов или искусственных материалов формируется опора, объединяющая два верхних позвонка и основание черепа.

Орган слуха

Нейросенсорная и кондуктивная тугоухость в большинстве случаев могут компенсироваться подбором слуховых аппаратов (Аппарат слуховой костной проводимости с костной фиксацией имплантируемый***, Аппарат слуховой костной проводимости с креплением на голове***, Система имплантации среднего уха полностью имплантируемая***, Аппарат слуховой костной проводимости с имплантируемым вибратором***).

Сердечно - сосудистая система

В некоторых случаях может потребоваться хирургическая операция для замены поврежденных клапанов.

Инфекции

Важно, чтобы осуществлялся хороший уход за зубами, так как разрушенные зубы причиняют сильный дискомфорт и являются очагами инфекции. Необходимо регулярно чистить зубы, использовать растворы для полоскания. Но даже при самой тщательной заботе о зубах, могут развиваться воспалительные процессы. Раздражительность, плач и беспокойство иногда могут быть единственными симптомами проблем с зубами. Перед оперативным лечением зубов пациентам, у которых уже диагностировано поражение клапанов сердца, необходим профилактический прием антибиотиков перед и после лечения. Это вызвано тем, что некоторые бактерии из ротовой полости могут проникнуть в кровотоки и вызвать инфекционный процесс на пораженном клапане. Если необходимо удаление зуба под анестезией, это должно быть сделано в больнице, а не в стоматологической поликлинике, под наблюдением опытного врача-анестезиолога-реаниматолога и врача-стоматолога/врача-детского стоматолога.

Лечение ОРВИ у пациентов с МПС лучше также проводить под пристальным вниманием врача. Следует помнить об особенностях применения стандартных препаратов у этой группы пациентов. Например, такие лекарства как антигистаминные препараты могут сушить слизистую, делая ее толще, противоотечные или сосудосуживающие средства могут повысить кровяное давление и сузить кровеносные сосуды, что нежелательно при МПС.

Из-за особенностей строения позвоночника и грудной клетки, пациентам с синдромом Хантера сложнее справиться с инфекцией, если она затрагивает легкие, поэтому врачи даже при незначительной инфекции могут назначать антибиотики.

Чтобы нормализовать циркуляцию воздуха в легких, рекомендуется проводить игры с мыльными пузырями, ватой, соломинками для напитков, бумажными пакетами и другими предметами, требующими активизации работы дыхательной системы. Возможны игры с воздушными шарами или мячами. Для детей постарше или подростков можно разработать зарядку на растяжение мускулов грудной клетки, которую родители смогут проводить самостоятельно.

Пассивные упражнения для грудной клетки применяются для пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей или для пациентов, которые не могут самостоятельно двигаться. Упражнения помогают более эффективному отделению слизи. К ним относятся потягивания, растяжения, потряхивания, массаж и вибрации.

Всем пациентам должна проводиться плановая вакцинация!

Диетотерапия

Специальная диета не сможет предотвратить накопление ГАГ, так как они синтезируются в клетках, а не поступают с пищей. Поэтому ограничения в диете у пациентов с МПС не нужны, они должны питаться обычно в соответствии с возрастными потребностями.

Где в России занимаются диагностикой и лечением

В каждом из регионов определены лечебные учреждения, в которых пациенты получают и патогенетическое лечение, и проходят все необходимые исследования.

Узнать больше

В мире есть много организаций, которые могут помочь вам найти ответы на любые вопросы, связанных с мукополисахаридозами:

Международная организация по мукополисахаридозам: www.mpssociety.org

Международный портал по редким болезням www.orpha.net

Европейская организация, объединяющая пациентов с разными редкими заболеваниями EURORDIS www.eurordis.org

Помните, что активная позиция самих пациентов – залог успешной и счастливой жизни!

Общественные организации и фонды России

МПС II типа входит в перечень орфанных заболеваний, лечение которых проводится за счёт средств государства. Помочь пациентам получить лечение, повысить информированность общества о редких болезнях, а также добиваться продвижения законодательных инициатив в области орфанных заболеваний могут общественные организации.

Помощь семье

Конечно, многое зависит от врача, сколько он знает про ваше заболевание, как правильно он назначил лечение и как хорошо он объяснил вам принципы терапии. Не забывайте - от семьи зависит успех лечения не в меньшей степени. Нужно соблюдать рекомендации, ни при каких условиях не терять надежду и самому стать экспертом в своем заболевании. Читайте литературу, общайтесь с семьями, не стесняйтесь задавать вопросы. И даже если вы не победите болезнь полностью, изменить жизнь к лучшему, сделать родного вам человека счастливым в ваших силах!

Заботиться о пациенте с тяжелым заболеванием – очень трудная задача. Родители тоже нуждаются в полноценном отдыхе, а это не всегда получается. Если в семье растут и другие дети, они также требуют внимания родителей. Многие родители обращаются за помощью к волонтерам или социальным работникам. Если в вашем городе существуют такого рода поддержка, обязательно воспользуйтесь ей.

Пациенты с МПС II могут помочь своим родственникам, просто сообщив им о необходимости пройти диагностику. Если диагноз будет установлен рано – до начала необратимых изменений внутренних органов, лечение будет гораздо эффективнее. Тестирование также необходимо для выявления носительниц болезни, поскольку они имеют высокий риск передачи заболевания своим сыновьям и должны иметь эту информацию. Лечащий врач или врач-генетик не имеет права разглашать медицинскую информацию, поэтому судьба родных – целиком в руках самих пациентов.

Родные братья и сестры, все родственники по материнской линии – дяди, тети и двоюродные братья и сестры должны быть проинформированы о необходимости тестирования.

Проведение молекулярно-генетического анализа, направленного на выявление семейной мутации гена IDS показано следующим родственникам пациента:

- мать
- братья и сестры
- сводные братья и сестры по матери
- дети дочерей
- братья и сестры матери
- дети сестер
- дети племянниц
- двоюродные братья и сестры по материнской линии
- дочери внуков (правнучки) по линии дочерей
- дети внуков (правнуки и правнучки) по линии дочерей

**Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

**Приложение Г1 Шкала субъективной оценки переносимости физической
нагрузки (шкала Борга) (Borg scale)**

Источник: [Borg GAV. Psycho-physical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982;14:377–381, Borg, G. Borg's Perceived Exertion and pain Scales. USA: Human Kinetics, 1998, p. 2, Grant S, Aitchison T, Henderson E, Christie J, Zare S, McMurray J, Dargie H. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. Chest. 1999 Nov;116(5):1208-17].

Тип: шкала оценки

Назначение: субъективной оценка переносимости физической нагрузки

Оценочный инструмент: шкала

Содержание и ключ:

Пациент получает инструкции по оценке одышки во время физической нагрузки: от 0 баллов - спокойное дыхание, нет ощущения одышки и далее – до 10 баллов, когда одышка максимальна. Оцените свои ощущения в настоящий момент.

Баллы	Ощущения одышки
0	Отсутствует
0,3	
0,5	Практически нет (едва заметная)
0,7	
1	Очень слабая
1,5	
2,5	Легкая одышка
3	Довольно тяжелая одышка
4	
5	Тяжелая одышка
6	

7	Сильно выраженная тяжелая одышка
8	
9	
10	Очень выраженная тяжелая одышка (на пределе возможностей)

Пояснения: -

Приложение Г2 Шкалы развития М.Палмер (Merrill Palmer-Revised Scales of Development - MPR)

Название на русском языке: Шкалы развития М.Палмер

Оригинальное название: Merrill Palmer-Revised Scales of Development - MPR

Источник (официальный сайт разработчиков): Roid G. H., Sampers J. L. Merrill-Palmer-revised scales of development //Assessment. – 2004.тип: шкала оценки [55].

Тип (подчеркнуть):

- другое (уточнить): методика

Назначение: для верификации состояния когнитивного/интеллектуального развития в случае отсутствия нарушения слуха у детей в возрасте от 1 месяца до 6,5 лет..

Содержание и Ключ: Обозначения описательной классификации для индекса развития и баллов за отдельные области «Когнитивной батареи» MPR

Индекс развития и баллы за отдельные области	Категория	Перцентили
130-160	Очень высокий уровень развития/одаренный ребенок	98-99
120-129	Высокий уровень развития	91-97
110-119	Уровень развития выше среднего	75-90
90-109	Средний уровень развития	25-74
80-89	Уровень развития ниже среднего	9-24
70-79	Низкий уровень развития	3-8
55-69	Очень низкий уровень развития или небольшая задержка развития	1-2
40-54	Средняя задержка развития	0,10
30-39	Существенная задержка развития	0,04

Пояснения: Методика MPR (шкала развития MERRILL-PALMER-REVISED) на раннем этапе выявляет любые задержки в развитии или особые профили функционирования в более широкой возрастной группе, чем когда-либо: от 1 месяца

до 6,5 лет. Используется для оценки когнитивного и общепсихологического развития детей. MPR позволяет оценивать несколько клинических групп детей: с потенциальной задержкой психомоторного развития; с легкой и тяжелой умственной отсталостью; с трудностями в языковой сфере.

Методика диагностирует 5 направлений: когнитивное развитие, степень владения речью и общение, уровень физической культуры, социально-эмоциональную и личную автономию, адаптивное поведение. Набор стимульных материалов не содержит культурологический различий, сделан из прочных, легких и безопасных материалов. К элементам прилагаются простые, быстрые и стандартизированные инструкции. По результатам тестирования по всем шкалам выводятся нормативные баллы по отношению к возрасту ребенка (стандартные баллы) и баллы по критерию роста, полученные с помощью методологии IRT. Эти нормативные показатели содержат важную и дополнительную информацию. Первые позволяют нам установить, соответствует ли успеваемость ребенка в данной области показателям его сверстников или выходит за рамки типичного диапазона. А показатели роста позволяют вам определить индивидуальные сильные и слабые стороны, получить представление о функционировании ребенка с точки зрения конкретных навыков и спланировать конкретные вмешательства (для улучшения имеющихся навыков и/или выявления моделей поведения, которые еще не проявляются). Также можно получить стандартные баллы для оценки детской памяти. Детей можно повторно оценивать в долгосрочном плане, чтобы отслеживать даже самые незначительные успехи. Например, в случае детей с психоневрологической инвалидностью другие способы диагностики не позволяют уловить эволюцию ребенка после лечения, так как показатели развития ребенка изначально ниже нормы. Показатели роста MPR позволяют преодолеть это препятствие и отслеживать прогресс ребенка с течением времени.

Приложение Г3 Тест Векслера (детский вариант)

Название на русском языке: тест Векслера (детский вариант)

Оригинальное название: Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC/Тест Векслера. Диагностика уровня развития интеллекта (детский вариант)

Источник (официальный сайт разработчиков): Тест Векслера. Диагностика уровня развития интеллекта (детский вариант): методическое руководство/Ю.И.Филимоненко, В.И.Тимофеев. – СПб: ИМАТОНб 2012.- 112с. ISBN 5-7822-0037-5

Тип (подчеркнуть):

другое (уточнить): методика

Назначение: для верификации состояния когнитивного/интеллектуального развития в случае отсутствия нарушения слуха детям старше 5 лет.

Содержание, Ключ:

Оценка показателя	Характеристика уровня интеллектуального развития	Встречаемость в выборке (%) (n=1700 чел)
130 и выше	Весьма высокий интеллект	2,2
120-129	Высокий интеллект	6,7
110-119	Хорошая норма интеллекта	16,1
90-109	Средний уровень интеллекта	50,0
80-89	Сниженная норма интеллекта	16,1
70-79	Пограничный уровень	6,7
69 и ниже	Умственный дефект	2,2

Пояснения: Тест проводится сертифицированным специалистом медицинским психологом. Тест Векслера состоит из 12 субтестов. Субтесты образуют вербальную и невербальную подгруппы. Испытуемому предлагаются для решения все вербальные, а затем – невербальные субтесты в порядке их номеров, обозначенных в регистрационном листе. К вербальным субтестам относятся задания, выявляющие общую осведомленность, общую понятливость, способности, нахождение сходства, воспроизведения цифровых рядов и т. д. К невербальным субтестам относятся следующие: шифровка, нахождение недостающих деталей в картине, определение последовательности картин, сложение фигур. Ответы испытуемого на задания

субтестов численно оцениваются в соответствии содержательными критериями для вербальных субтестов, с содержательными и скоростными критериями – для невербальных субтестов. Выполнение каждого субтеста оценивают в баллах с их последующим переводом в унифицированные шкальные оценки, позволяющие анализировать разброс. Оценивают общий интеллектуальный коэффициент (IQ), соотношение "вербального и невербального" интеллекта, анализируют выполнение каждого задания. Количественная и качественная оценки выполнения испытуемым заданий дают возможность установить, какие стороны интеллектуальной деятельности сформированы хуже и как они могут компенсироваться. Низкий количественный балл по одному или нескольким субтестам свидетельствует об определенном типе нарушений. Итоговые интеллектуальные показатели испытуемого вычисляются с помощью нормативных таблиц, полученных по результатам тестирования 2200 детей с равной представленностью мальчиков и девочек. Тест предназначен для оценки интеллектуального развития от 5 до 16 лет, но есть указания на то, что более информативными и надежными результаты становятся, начиная с 7-8 летнего возраста испытуемых. В случае, если по причине эмоционального состояния или истощения ребенок прекращает сотрудничество в ходе выполнения теста, следует прервать его проведение и возобновить его в другое время при более приемлемом самочувствии и поведении.

Приложение Г4 Методика «Лейтер-3 – Международные шкалы продуктивности (Leiter-3)»

Название на русском языке: Методика «Лейтер-3 – Международные шкалы продуктивности»

Оригинальное название: Leiter-3

Источник (официальный сайт разработчиков): [54]

Тип (подчеркнуть):

- другое (уточнить): методика

Назначение: для верификации состояния невербального интеллекта и когнитивных функций в случае нарушения слуха/подозрения на нарушения слуха детям старше 3 лет.

Содержание и Ключ:

IQ и суммарные баллы	Балла субъекты	за	Категория	Перцентили
15-170	20		Чрезвычайно высокий/Одаренный	99,9
130-149	17-19		Очень высокий/Одаренный	98-99
120-129	15-16		Высокий	91-97
110-119	13-14		Выше среднего	75-90
90-109	8-12		Средний	25-74
80-89	6-7		Ниже среднего	9-24
70-79	4-5		Низкий	3-8
55-69	1-3		Очень низкий и легкая задержка	1-2
40-54	0		Умеренная задержка	0,10
30-39	-		Грубая задержка	0,04

Пояснения: - Leiter-3 – индивидуальный тест, разработанный для исследования невербального интеллекта у детей, подростков и взрослых в возрастных группах от 3 до 75 лет и старше. В процессе тестирования с помощью данной методики все задания

предъявляются без использования речи. Это делает Лейтер-3 адекватным инструментом обследования тех групп испытуемых, для которых вербальные инструкции оказываются слишком сложными для выполнения. Лейтер-3 состоит из двух батарей субтестов. Батарея когнитивных субтестов (батарея К) — состоит из пяти субтестов невербальных интеллектуальных способностей, связанных с обработкой зрительной информации и логическим мышлением. Четыре из этих пяти субтестов необходимы для определения невербального коэффициента интеллекта (IQ). Батарея субтестов на внимание и память (батарея В/П) — также содержит пять субтестов (два для диагностики невербального внимания, два для оценки памяти и один субтест для исследования когнитивной интерференции Струпа). Субтесты батареи В/П могут быть использованы как самостоятельно, так и вместе с субтестами батареи К. Вместе они составляют невербальный инструмент выявления когнитивных отклонений в рамках клинической и нейропсихологической диагностики. Кроме этого, в комплект входит экспертная рейтинговая шкала, с помощью которой оценивается поведение во время тестирования. Сырые баллы за все 10 субтестов, а также за рейтинговые шкалы переводятся в шкалированные баллы. Рассчитывается один коэффициент интеллекта по шкале невербального интеллекта, включающей четыре субтеста. Коэффициент интеллекта вычисляется из суммы шкалированных баллов за субтесты, которая затем переводится в стандартные баллы IQ. В случае, если по причине эмоционального состояния или истощения ребенок прекращает сотрудничество в ходе выполнения теста, следует прервать его проведение и возобновить его в другое время при более приемлемом самочувствии и поведении.