

Клинические рекомендации

# Мукополисахаридоз тип IV

Кодирование по Международной  
статистической классификации  
болезней и проблем, связанных со  
здоровьем: E76.2

Возрастная группа: Дети/взрослые

Год утверждения: 202\_

Разработчик клинической рекомендации:

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

## Оглавление

Оглавление .....	1
Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	5
1.1 Определение 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 .....	11
2.2 Физикальное обследование .....	11
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	12
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	15
2.5 Иные диагностические исследования .....	20
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	21
3.1 Патогенетическое лечение .....	21
3.2 Симптоматическое лечение.....	23
3.3 Хирургическое лечение .....	25
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.....	29
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	30
5.2 Диспансерное наблюдение пациентов с МПС IV .....	30
6. Организация медицинской помощи .....	38
6.1 Показания для госпитализации в медицинскую организацию: .....	38
6.1.1 Показания для плановой госпитализации.....	38
6.1.2 Показания для экстренной госпитализации.....	38
6.2 Показания к выписке пациента из стационара .....	39
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход) .....	39
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	41
Список литературы .....	42
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	49
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	54
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	58
Приложение А3.1 Классификация мукополисахаридозов.....	60
Приложение А3.2 Особенности клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС IV.....	62
Приложение А3.3 Частота проведения обследования у пациентов с МПС IV типа .....	64
Приложение А3.4 Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови .....	68
Приложение А3.5. Тест 6 минутной ходьбы (6МТХ).....	70

Приложение А3.6 Основные мероприятия при оказании помощи пациентам с аллергической реакцией на препарат .....	72
Приложение А3.7 Основные мероприятия при оказании помощи пациентам с анафилактической реакцией.....	73
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	74
Приложение В. Информация для пациента .....	75
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	89
Приложение Г1 Шкала субъективной оценки переносимости физической нагрузки (шкала Борга) (Borg scale) .....	89

## Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза;  
АР – аллергическая реакция;  
АСТ – аспартатаминотрансфераза;  
ГАГ – гликозаминогликаны;  
КТ – компьютерная томография;  
КС – кератансульфат;  
ЛБН – лизосомные болезни накопления  
МПС – мукополисахаридоз;  
МРТ – магнитно-резонансная томография;  
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна  
ССС – сердечно-сосудистая система;  
УЗИ – ультразвуковое исследование;  
ФВД – функция внешнего дыхания;  
ФЗТ – ферментная заместительная терапия;  
ЭКГ – электрокардиография;  
ЭНМГ – электронейромиография;  
Эхо-КГ – эхокардиография;  
ЭЭГ – электроэнцефалография.

\*\* — препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (в редакции, актуальной на момент утверждения клинических рекомендаций) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»)

# — - 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.

## **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), приводящим 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)**

Мукополисахаридоз IV типа (Синдром Моркио) — наследственная болезнь накопления, обусловленная дефицитом лизосомных гидролаз: галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (МПС IVA) или  $\beta$ -галактозидазы (МПС IVB), сопровождается отложением в соединительной ткани кератансульфата и характеризуется деформациями скелета и суставов, выраженными внескелетными проявлениями, в том числе поражением дыхательной и сердечно-сосудистой систем, компрессией спинного мозга, нарушениями зрения и слуха, патологией зубов. Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации, а при тяжелом течении болезни - к летальному исходу. Клинические проявления, начало, тяжесть и скорость прогрессирования клинических проявлений МПС IV очень вариабельны. Из-за гетерогенного и прогрессирующего характера заболевания лечить его сложно, требуется междисциплинарный подход с участием ряда специалистов [2,30].

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

Мукополисахаридоз (МПС) IVA типа (OMIM #253000) — это лизосомная болезнь накопления (ЛБН), наследуемая по аутосомно-рецессивному типу. Она обусловлена дефицитом фермента N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (GALNS) вследствие мутации в гене *GALNS*, локализованном на хромосоме 16q24.3, идентифицированы более 220 мутаций [2,47]. Дефицит данного фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) хондроитин-6-сульфата и кератансульфата (КС) в различных тканях [7,29,30,42]. Конкретные проявления болезни в основном зависят от остаточной активности GALNS и скорости накопления и локализации отложений патологического материала в тканях.

Мукополисахаридоз (МПС) IVB типа (OMIM #253010) обусловлен дефицитом фермента  $\beta$ -галактозидазы вследствие мутации в гене *GLB1* локализован на хромосоме 3q21.33. Важно отметить, что мутация гена, кодирующего  $\beta$ -галактозидазу, вызывает также ганглиозидоз, тип I. Тип наследования аутосомно-рецессивный [12,13].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

МПС IVA встречается крайне редко, с частотой от 1 на 640 000 живорожденных детей в Западной Австралии до 1 на 76 000 живорожденных детей в Северной Ирландии [2,22,23]. МПС IVB встречается еще реже.

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

Согласно МКБ10, заболевание относится к классу IV, болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ:

E76.2 - Мукополисахаридоз IV типа.

#### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Выделяют 11 типов МПС в зависимости от первичного биохимического дефекта (Приложение А3.1).

Классифицировать МПС IV на основе клинической картины, тяжести заболевания и/или скорости прогрессирования заболевания невозможно. Это обусловлено генотипической и фенотипической неоднородностью заболевания, сведениями о развитии тяжелых поражений только в отдельных системах организма (например, тяжелого респираторного поражения на фоне нормального роста), ограниченным количеством данных по течению заболевания, его патофизиологии. Стратегию ведения пациентов подбирают в зависимости от клинических проявлений [2].

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

Раннее выявление клинических проявлений МПС IV способствует предотвращению необратимых поражений.

*Основные клинические проявления:* задержка роста, значительные деформации скелета, особенно конечностей и грудной клетки, шейная миелопатия [2,29,30].

*Внешний вид:* младенцы с МПС IV при рождении выглядят обычно, не имеют признаков заболевания. Тем не менее, из-за накопления в тканях и органах патологического материала нарушаются функции клеток, и постепенно развиваются выраженные аномалии скелета и суставов, а также ряд внескелетных проявлений, в том числе поражение дыхательной и сердечно-сосудистой систем, патология зрительного анализатора, снижение слуха, поражение зубов, реже гепатомегалия [2,43-45]. Наиболее характерным признаком для пациентов с МПС IV является низкий рост больных с

короткими туловищем и более выраженные скелетные проявления, чем при других МПС. Для МПС IV характерна гипермобильность суставов, отличающая это заболевание от других типов МПС, и не характерны когнитивные нарушения [2,46].

Первые симптомы появляются в возрасте 1-3 года; к 7-8 годам клиническая картина уже полностью выражена. Отмечается отставание в росте и физическом развитии. Фенотип: могут наблюдаться широкий рот, короткий нос, редкие зубы, возможно истончение зубной эмали. Аномалия грудной клетки, общая слабость мышц. Х-образная деформация ног, дисплазия тазобедренных суставов, короткая шея. У некоторых пациентов фенотип не изменен, но имеется патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Костная система: поражение скелета и суставов является наиболее очевидным и распространенным проявлением МПС IV. В большинстве случаев болезнь характеризуется карликовостью (рост взрослого пациента около 80-115 см), непропорциональным телосложением (относительно короткое туловище, микроцефалия, короткая шея). Выражена деформация скелета, особенно грудной клетки (бочкообразная, килевидная), верхних и нижних конечностей, суставов и нарушение походки [2,43,44,53,54]. Характерные проявления МПС IV, не наблюдаемые при других видах МПС, включают гипермобильность суставов и деформацию запястий, вплоть до разболтанности запястий со снижением силы хвата и утратой мелкой моторики [2,53]. Также возможны подвывих тазобедренных суставов и нестабильность коленных суставов. Гипоплазия зубовидного отростка второго шейного позвонка в сочетании с разболтанностью связочного аппарата может приводить к нестабильности атлантаксиального сустава с последующим развитием стеноза позвоночного канала и компрессии спинного мозга, развитию миелопатии [2,4].

Рентгенологические проявления множественного дизостоза включают аномальную форму позвонков со слившимися передними отделами, дисплазию передних апофизов тел позвонков, приводящую к клиновидности позвонков, фестончатость задних отделов позвонков, платиспондилию, кифоз в грудопоясничном отделе, короткие и широкие кости запястья со скругленными проксимальными отделами, неравномерность контуров костей запястья, закругление крыльев подвздошных костей таза, дисплазию вертлужной впадины, вальгусное положение шейки бедренной кости (*coxa valga*), наружное отклонение голени (*genu valgum*), вальгусное отклонение лодыжки, килевидную грудь (*pectus carinatum*), веслообразную деформацию ребер, укорочение и утолщение ключиц, хотя на момент диагностики могут иметься только некоторые из этих проявлений [2,51].

Дыхательная система: Патология дыхательной системы являются основной причиной летального исхода у пациентов с МПС IV типа [2,58,59]. Отложение ГАГ

приводит к сужению и извитости дыхательных путей, деформации трахеи, трахеобронхомаляции. Нарушение строения костей черепа, позвоночника, ограничение сгибания в шейном отделе позвоночника в свою очередь усугубляет дыхательную недостаточность, и пациент, чтобы сохранить проходимость дыхательных путей, может принимать положение «принюхивания». Рестриктивные поражения могут развиваться вследствие малого объема и патологической формы грудной клетки или вследствие нарушения подвижности диафрагмы [2,58]. Характерным проявлением является синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) и продолжительная гиповентиляция.

Со временем развиваются сердечно-сосудистые осложнения, такие как легочная гипертензия, легочное сердце, а возможно — и сердечно-легочная недостаточность.

Сердечно-сосудистая система: поражение сердца наблюдается довольно редко у детей. В отличие от других МПС, при МПС IV поражения сердечных клапанов, как правило, нетяжелые. Иногда клинически значимое поражение сердца развивается только в постпубертатном возрасте. [2,44, 63], частота развития клапанной регургитации и стеноза различна. Типична недостаточность аортального клапана, реже митрального. Выявляют небольшой диаметр левого желудочка и аномально низкий ударный объем. В качестве компенсации может развиваться тахикардия. Кроме того, у этих пациентов при переходе из положения лежа в положение сидя может значительно возрасти артериальное давление. Кардиомегалия обычно носит вторичный характер. На позднем сроке болезни изменения кардиоваскулярной системы более выраженные.

Центральная нервная система:

Интеллект обычно не страдает.

Наиболее частым неврологическим осложнением у пациентов с МПС IV типа является шейная миелопатия, чаще как следствие нарушения оссификации зубовидного отростка. Персистенция хрящевого зачатка предрасполагает к повторной травматизации или даже переломам [4]. Травматизация отростка приводит к атлантоаксиальной нестабильности и гипертрофии хрящевой ткани вокруг зубовидного отростка, а также твердой мозговой оболочки [33.]. Таким образом, в основе компрессии спинного мозга лежит сочетание нескольких факторов: нестабильность сустава, гипертрофия хрящей и мягких тканей. Причиной сдавления спинного мозга у этой группы пациентов является нестабильность шейных и, реже, грудных позвонков. [2,4,44]. По данным литературы нарушения со стороны нервной системы или компрессия спинного мозга развиваются у 51% больных, в том числе у 30% — цервикальная миелопатия, у 14% — компрессия шейного отдела спинного мозга, и у 13% — компрессия груднопоясничного отдела

спинного мозга [2,44]. Распространенность этих поражений увеличивается с возрастом. Компрессия в шейном отделе спинного мозга может привести к развитию неустойчивости походки, слабости верхних и нижних конечностей, нарушениям мочеотделения, параличу, внезапной смерти [2,60,61]. На уровне грудного и поясничного отделов позвоночника компрессия спинного мозга может привести к болям в пояснице, иррадиации болей в ноги, постепенно развивающемуся параличу и связанным с ним осложнениям, таким как слабость в нижних конечностях, нарушения чувствительности, нарушения функции мочевого пузыря [2,62]. Синдром запястного канала для пациентов с МПС IV типа не характерен.

Органы зрения: диффузное помутнение роговицы и нарушения рефракции (астигматизм, близорукость и дальнозоркость) при МПС IV встречаются часто и могут приводить к снижению остроты зрения и нарушению световой чувствительности [44,45,64]. Хотя помутнение роговицы с возрастом усиливается, при МПС IV оно обычно менее выраженное, чем при МПС I типа и МПС VI типа [2,65, 66]. Также при МПС IV спорадически описывают катаракту, глаукому, ретинопатию, отек диска зрительного нерва, атрофию зрительного нерва, [67-72].

Слух: Для пациентов с МПС IV типа характерно снижение слуха, с возрастом развивается глухота. В первой декаде жизни часто развиваются нейросенсорная, кондуктивная тугоухость или смешанная тугоухость [2,73,74]. Потеря слуха может быть обусловлена рецидивирующими инфекциями дыхательных путей или средним отитом, деформацией слуховых косточек и/или поражениями внутреннего уха [45,73,74]. В исследовании с участием 18 больных МПС IV А типа кондуктивная тугоухость выявлена у всех трех пациентов младше 8 лет, а смешанная или нейросенсорная тугоухость — у 14 из 15 пациентов 8 лет и старше. Десяти пациентам потребовался слуховой аппарат [2,44,74]. Нарушения слуха при МПС IV часто недооценивают. Поэтому при установлении диагноза и в последствии при динамическом наблюдении необходимо регулярно проводить обследование слуха [2,45].

Желудочно-кишечный тракт: Желудочно-кишечные проявления при МПС IV включают пупочные, паховые или двусторонние диафрагмальные грыжи, расхождение прямых мышц живота, реже - гепатомегалию, спленомегалию и другие желудочно-кишечные расстройства (например, хронический запор, диарею) [44,45,76]. Тем не менее, желудочно-кишечные проявления, как правило, выражены слабее, чем при других типах МПС.

Аномалия зубов: Зубы, как правило, небольшие, широко расставленные, часто с

тонкой, структурно слабой эмалью и мелкими остроконечными кончиками, резцы лопатообразные, возможны и другие аномалии развития молочных и постоянных зубов, часто имеются «ямочки» на щеках, [2,77-79]. Вследствие аномалий зубов у пациентов легко образуется кариес [2,79].

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**

*Из-за прогрессирующего характера МПС IV его ранняя диагностика может иметь решающее значение для оптимизации результатов лечения. Как правило, клинический поиск начинают после выявления прогрессирующих полисистемных клинических и/или рентгенологических нарушений [2]. Диагноз МПС IV устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа (Приложение А3.1, А3.2).*

*Диагностировать МПС IV по-прежнему сложно из-за редкости заболевания и его сходства с другими ЛБН и скелетными дисплазиями. В частности, синдром Моркио типа А следует исключать в ходе обследования и после диагностики спондилоэпифизарной дисплазии, псевдоахондроплазии, множественной эпифизарной дисплазии, болезни Легг-Кальве-Пертеса с двусторонним поражением, вследствие сходства этих заболеваний с синдромом Моркио типа А, если только какого-либо из этих заболеваний не выявлено в семейном анамнезе [2,48,49]. Кроме того, выявление диагноза МПС IV может оказаться более поздним в отсутствие классических исходных симптомов заболевания, таких как кифоз. При более легком течении заболевания первые симптомы могут быть атипичными, например, скованность и боли в тазобедренных суставах.*

*Раннее выявление клинических проявлений синдрома Моркио типа А позволяет своевременно проводить вмешательства и может способствовать предотвращению необратимых поражений. Таким образом, при установлении диагноза синдрома Моркио типа А необходимо организовать комплексное полисистемное обследование по поводу физических проявлений болезни, оценку функциональной способности и объема поражений в рамках заболевания.*

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

Число пациентов с диагнозом МПС IV B типа невелико, опубликованных данных мало. В настоящих клинических рекомендациях представлены, в основном, подходы к диагностике и лечению пациентов с более часто встречающимся МПС IV A типа.

### **2.1 Жалобы и анамнез**

• При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано с диагностической целью обратить внимание на:

- отягощенный семейный анамнез (сходные случаи заболевания в семье, близкородственный брак);
- низкий рост;
- ухудшение переносимости физических нагрузок, слабость в конечностях;
- изменение походки;
- скелетные деформации
- боли в спине, ногах, парестезии (онемение, ползание «мурашек», покалывание) в области конечностей;
- апноэ во сне;
- множественный дизостоз (деформации черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей);
- нарушение осанки - кифоз, сколиоз;
- тугоподвижность в крупных суставах и гипермобильность в мелких суставах;
- нарушение мелкой моторики;
- снижение слуха (Сбор анамнеза и жалоб терапевтический), проводится в рамках приема (осмотра, консультации) врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача) и/или врача-невролога, врача-генетика, врача-кардиолога/врача-детского кардиолога первичных и повторных [1, 2, 3, 4, 5, 6].

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

**Комментарий:** *проводится также регулярно в процессе динамического наблюдения*

### ***2.2 Физикальное обследование***

• При осмотре рекомендовано с диагностической целью обратить внимание на основные клинические проявления МПС VIA (оцениваются в рамках приемов (осмотров, консультаций) врача-педиатра/врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача)

и/или врача-невролога, врача-генетика, врача-кардиолога/ врача-детского кардиолога первичных и повторных):

- низкорослость;
- скелетные деформации;
- множественный дизостоз (деформации черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей)
- аномалии зубов;
- тугоподвижность в крупных суставах и гипермобильность в мелких суставах;
- слабость в конечностях;
- нарушение мелкой моторики;
- пахово-мошоночные и пупочные грыжи (двусторонние);
- снижение слуха [1, 2, 3, 4, 5, 6].

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

**Комментарий:** *подробнее данные физикального обследования описаны в разделе «клиническая картина».*

*Физикальное обследование проводится также регулярно в процессе динамического наблюдения (Приложение А3.3).*

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

*Основные лабораторные методы подтверждения диагноза МПС IV включают определение активности фермента N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (в случае МПС IVA),  $\beta$ -галактозидазы (в случае МПС IVB), количественный и качественный анализ ГАГ мочи и молекулярно-генетические исследования гена GALNS и гена GLB1. Данные исследования проводятся в специализированных генетических лабораториях.*

• **Рекомендовано** всем пациентам с клиническими признаками мукополисахаридоза IV типа проведение комплекса лабораторных исследований для диагностики мукополисахаридоза тип IV (электрофоретическое исследование гликозаминогликанов мочи, определение уровня гликозаминогликанов мочи) (количественное и качественное определение гликозаминогликанов мочи ) с целью установления диагноза [1,2,12,13,87].

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

**Комментарий:** *при количественном анализе выявляют повышение концентрации ГАГ с мочой. Общий уровень ГАГ в моче при МПС IV, особенно у пациентов старшего возраста, может повышаться не всегда. Кроме того, так как уровни кератансульфата повышены не во всех случаях МПС IV, его качественный или количественный анализ не может применяться в качестве метода подтверждающей диагностики МПС IV. В большей мере*

*этот тест полезен для дифференциальной диагностики с другими типами МПС, при которых спектр и уровень ГАГ отличается от МПС IV.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с клиническими признаками МПС IV для подтверждения диагноза определение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы и  $\beta$ -галактозидазы (комплекс лабораторных исследований для диагностики мукополисахаридоза тип IV) [1,2,12,13,87].

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

**Комментарий:** *у пациентов МПС IV типа выявляется снижение активности ферментов в зависимости от подтипа. При МПС IVA снижается фермент N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы, при МПС IV B фермент  $\beta$ -галактозидаза. [2,50]. Правильная диагностика чрезвычайно важна, поскольку в настоящее время для лечения МПС IVA типа предложена заместительная ферментная терапия.*

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

- **Рекомендовано** всем пациентам со сниженной активностью фермента N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (МПС IVA) и  $\beta$ -галактозидазы (МПС IVB) проведение молекулярно-генетического исследования: выявление патогенных вариантов в генах *GALNS* и *GLB1* соответственно с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [1,2,12,13,87].

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

**Комментарий:** *выявление патогенных вариантов в генах *GALNS* и *GLB1* подтверждает диагноз МПС IVA и МПС IVB соответственно. Валидация генетического варианта делает возможным обследование родственников пробанда, выявление гетерозиготных носителей МПС IV, а также проведение преимплантационного и пренатального генетического тестирования. Следует учитывать, что в редких случаях патогенные варианты в гене с помощью стандартных методов ДНК-анализа, могут быть не выявлены, так как располагаются в глубине интронов или представляют собой протяженные делеции гена [1]. В этих случаях необходимо тщательное сопоставление биохимических и клинических данных для подтверждения диагноза, а также дальнейший поиск генетической причины с помощью других методов.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с клиническими признаками МПС IV проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с целью определения функционального состояния печени и водно-электролитного обмена (Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови (АСТ), Определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), исследование уровня общего билирубина в

крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, Исследование уровня холестерина в крови, Исследование уровня натрия в крови, Исследование уровня калия в крови, Исследование уровня общего кальция в крови, Исследование уровня общего магния в сыворотке крови) [17,87, 89,90].

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

**Комментарии:** *исследование холестерина включает в том числе, 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. (Приложение А3.3).*

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС IV проведение общего (клинического) анализа крови (Общий (клинический) анализ крови развернутый) для оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов [17, 91].

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

**Комментарии:** *в связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций, аспирационной пневмонии у пациентов с МПС IV [87] рекомендуется проведение данного исследования, в среднем 1 раз в 6 месяцев.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с клиническими признаками МПС IV проведение общего (клинического) анализа мочи для оценки состояния мочевыводящих путей и почек в связи с вероятностью появления признаков нейрогенного мочевого пузыря (состояние, относящееся к факторам риска развития инфекции мочевыводящих путей) [94, 95].

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

**Комментарии:** *в связи с риском развития интеркуррентных инфекций у пациентов с МПС IV рекомендуется проведение данного исследования, в среднем, 1 раз в 6 месяцев.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с клиническими признаками МПС IV проведение исследования коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) для оценки состояния системы коагуляции и своевременной профилактики развития тромбозов [17].

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

**Комментарии:** *исследуются обычно 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-димера в крови - частота исследования, в среднем, 1 раз в год, при необходимости – чаще (перед каждым оперативным вмешательством).*

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- **Рекомендовано** всем пациентам с клиническими признаками МПС IV проведение УЗИ органов брюшной полости (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)) и/или проведение магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и/или компьютерной томографии органов брюшной полости с целью выявления увеличений размеров печени и селезенки (реже) не реже 1 раза в 12 месяцев [2,44,45,76,87].

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

**Комментарии:** *выявляются умеренная гепатомегалия или гепатоспленомегалия (реже). Выбор метода исследования – по индивидуальным показаниям исходя из возможностей пациента и клинической потребности. Кратность исследования 1 раз в год, при необходимости - чаще. При необходимости применяется наркоз (Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)).*

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками МПС IV проведение рентгенографии шейного отдела позвоночника и/или рентгенографии грудного отдела позвоночника и/или рентгенографии поясничного отдела позвоночника (в т.ч., рентгенографию позвоночника, специальные исследования и проекции) и/или спиральная компьютерная томография шеи, грудного и поясничного отдела позвоночника (компьютерная томография позвоночника (один отдел)), тазобедренных суставов (компьютерная томография позвоночника (один отдел)), а также рентгенографии верхних и нижних конечностей (рентгенография верхней конечности, рентгенография нижней конечности) с целью выявления множественного дизостоза, в среднем, 1 раз в 12 мес [2,3,4,10,11,87].

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

**Комментарии:** *специфические рентгенологические изменения включают аномальные изменения позвонков, кифоз, сколиоз. При обследовании позвоночника нужно оценить наличие стеноза и нестабильности позвоночника и компрессии спинного мозга. Каждые 1—3 года, в зависимости от клинического течения заболевания, следует проводить рентгенографию шейного отдела позвоночника, в т.ч., рентгенографию позвоночника, специальные исследования и проекции (в переднезаднем, боковом нейтральном, сгибательно-разгибательном положениях), рентгенографию грудного отдела позвоночника, рентгенографию поясничного отдела позвоночника, в т.ч., рентгенографию*

позвоночника, специальные исследования и проекции (в переднезадней и боковой проекциях) [2,4]. Необходимо обратить внимание на короткие и широкие кости запястья со скругленными проксимальными отделами, неравномерность контуров костей запястья, закругление крыльев подвздошных костей таза, дисплазию вертлужной впадины, вальгусное положение шейки бедренной кости (coxa valga), наружное отклонение голени (genu valgum), вальгусное отклонение лодыжки, килевидную грудь (pectus carinatum), веслообразную деформацию ребер, укорочение и утолщение ключиц, хотя на момент диагностики могут иметься только некоторые из этих проявлений [2,51].

При рентгенологическом обследовании тазобедренных суставов и нижних конечностей следует сосредоточить внимание на наличии прогрессирующей дисплазии тазобедренного сустава (уплощение вертлужной впадины с подвывихом), genu valgum (тibiо-фemorальный угол), вальгусного отклонения лодыжки.

Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение) – по показаниям

- **Рекомендован** всем пациентам с МПС IV прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный и повторные с проведением осмотра верхних дыхательных путей, в том числе эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки, эпифаринголарингоскопия [2, 25,87].

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

**Комментарии:** при наличии симптомов обструкции и перед операцией можно рассмотреть проведение видеоларингоскопии. 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, 1 раз в год).

- **Рекомендован** прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога-оториноларинголога и проведение тональной аудиометрии (пороговой) /тональной аудиометрии в свободном звуковом поле/речевой аудиометрии/игровой аудиометрии/регистрации стационарных слуховых вызванных потенциалов (ASSR тест) всем пациентам с МПС IV с целью выявления тугоухости не реже 1 раза в год [1,2,25,87].

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

**Комментарии:** При подозрении на снижение слуха необходимо проведение тональной аудиометрии (пороговой) /тональной аудиометрии в свободном звуковом поле/речевой аудиометрии/игровой аудиометрии/регистрации стационарных слуховых вызванных

потенциалов (ASSR тест) (при отсутствии экссудативного отита). Нарушения слуха при МПС IV часто недооценивают. Поэтому при установлении диагноза и впоследствии ежегодно необходимо проводить тональную аудиометрию (пороговую) /тональную аудиометрию в свободном звуковом поле/речевую аудиометрию/игровую аудиометрию/регистрацию стационарных слуховых вызванных потенциалов (ASSR тест) с коррекцией по возрасту [2,45].

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 спирометрии - исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и максимальной произвольной вентиляции легких (maximum voluntary ventilation — MVV) пациентам с МПС IV, способным выполнить требуемый дыхательный маневр, для оценки состояния бронхолегочной системы, в среднем, 1 раза в год [2,87].

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

**Комментарии:** Проведение исследования функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии всем пациентам с МПС IV, способным выполнить требуемый дыхательный маневр. При изменении выраженности респираторных симптомов или развитии интеркуррентных заболеваний необходимо проводить дополнительное обследование. Кроме того, рекомендуется провести обследование до и после начала ФЗТ. Из-за замедления роста представление показателей ФЖЕЛ и MVV в % от нормы при МПС IV имеет ограниченную ценность. Тем не менее, для мониторинга изменений дыхательной функции у пациентов с течением времени можно использовать абсолютные значения этих показателей. Оценить функцию внешнего дыхания также следует перед любыми плановыми авиаперелетами, чтобы обеспечить безопасность пациента во время полета [2,75,80].

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, в среднем, 1 раз в год.

- **Рекомендовано** проведение рентгенографии легких (рентгенографии легких цифровой) пациентам с клиническими признаками МПС IV с целью оценки деформации грудной клетки [26,87].

**Уровень убедительности рекомендации 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 IV. Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 2 года.*

- **Рекомендовано** селективное проведение пациентам с клиническими признаками МПС IV (по возможности) при первичной диагностике и при наличии признаков дыхательной недостаточности полисомнографии/кардиореспираторного мониторинга пациентов с МПС IV для диагностики обструктивного апноэ сна [2,87].

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

**Комментарии:** *для диагностики и оценки степени обструктивного апноэ сна исследование проводится по возможности детям с 2-летнего возраста), а затем, в среднем, каждые 3 года или при появлении признаков и симптомов синдрома обструктивного апноэ сна (обычно – 1 раз в 2 года). Полисомнография/кардиореспираторный мониторинг позволяет определить характер дыхательных нарушений (исключить центральный генез, связь с гипертрофией аденоидов, сердечной недостаточностью или комплексом причин) [87].*

- **Рекомендовано** проведение ЭКГ (регистрация электрокардиограммы), Эхо-КГ (эхокардиография) всем пациентам с МПС IV для оценки состояния ССС не реже 1 раза в 12 месяцев [2,16,17,87].

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

**Комментарии:** *Патология сердечно-сосудистой системы встречается преимущественно у взрослых пациентов и реже у детей. При диагностике заболевания необходимо проводить и электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию с целью уточнения структурных изменений сердца, выявления нарушений ритма и проводимости.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС IV проведение Магнитно-резонансной томографии шеи и/или спиральной компьютерной томографии шеи с целью определения наличия стеноза, нестабильности на уровне кранио-verteбрального перехода не реже 1 раза в 24 месяца [2,4,87].

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

**Комментарии:** *следует проводить КТ краниовертебрального перехода, шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника;*

*функциональную КТ шейного отдела позвоночника с максимальным сгибанием и максимальным разгибанием с целью выявления нестабильности и зубовидной кости;*

*МРТ краниовертебрального перехода, шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника с целью определения очагов миелопатии и стеноза [2,4].*

*Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение) – по показаниям.*

*По данным МРТ можно пере- или недооценить риск компрессии спинного мозга при синдроме Моркио типа А, поэтому в состав междисциплинарной группы следует включить врача-невролога, врача-нейрохирурга, врача-травматолога-ортопеда, чтобы они помогли с проведением такой оценки. При риске компрессии спинного мозга во время хирургических вмешательств, требующих анестезии, рекомендуется проводить интраоперационное электрофизиологическое исследование периферических нервов/электрофизиологический мониторинг нейромышечной проводимости, описание и интерпретация данных электрофизиологических методов исследований/расшифровка, описание и интерпретация данных электрофизиологических методов исследований (неврологический/нейрофизиологический мониторинг).*

- **Рекомендовано** пациентам с МПС IV прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторные и проведение исследования переднего сегмента глаза методом бокового освещения, измерение внутриглазного давления (Офтальмотонометрия) и оценки состояния глазного дна (Офтальмоскопия, Биомикрофотография глазного дна с использованием фундус-камеры), осмотр при помощи щелевой лампы (биомикроскопия глаза) с целью выявления глаукомы, изменения прозрачности глазных сред, помутнения роговицы и состояния сетчатки [2,45,87].

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

**Комментарии:** *У пациентов с МПС IV часто встречается диффузное помутнение роговицы и нарушения рефракции (астигматизм, близорукость и дальнозоркость), что может приводить к снижению остроты зрения и нарушению световой чувствительности, спорадически описывают катаракту, глаукому, ретинопатию, отек диска зрительного нерва, атрофию зрительного нерва.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с клиническими признаками МПС IV типа проведение 6 минутного теста ходьбы (6МТХ) с измерением насыщения артериальной

крови кислородом с помощью пульсоксиметра (пульсоксиметрия), изменение частоты сердцебиения (измерение частоты сердечных сокращений) и измерение частоты дыхания при диагностике или с момента возможности пациента к выполнению теста с целью оценки физической выносливости пациентов, в том числе, на фоне ферментной заместительной терапии [2,18,87].

**Уровень убедительности рекомендации 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.

При снижении сатурации во время физической нагрузки следует провести дополнительное обследование (например, исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (исследование функции внешнего дыхания) и рентгенографию легких (рентгенографию легких цифровую)). Можно начать ингаляции кислорода (оксигенотерапия), особенно если насыщение кислородом ниже 88—90 %. Кроме того, обследование состояния сердца (например, эхокардиография, регистрация электрокардиограммы, холтеровское мониторирование сердечного ритма) показано, если во время нагрузки выявлена тахикардия, не имеющая явной причины.

Исследование проводится обычно с 5 летнего возраста (не реже 1 раза в 6 месяцев).

- **Рекомендовано** пациентам с МПС IV проводить рентгеноденситометрию с целью оценки минеральной плотности костей при первичной диагностике [28,29,87].

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

**Комментарии:** Проводится с 5-летнего возраста. Доказательных данных по оптимальной частоте проведения исследования нет, проводится, в среднем, 1 раз в 1-2 года.

## **2.5 Иные диагностические исследования**

Показаны этапные осмотры врачей различных специальностей в зависимости от клинической ситуации в рамках мультидисциплинарного ведения.

- **Рекомендовано** всем пациентам с клиническими признаками мукополисахаридоза IV типа прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторные с целью диагностики и медико-генетического консультирования [97, 98].

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

- **Рекомендовано** ведение пациентов с МПС тип IV мультидисциплинарной командой специалистов с целью оказания качественной медицинской помощи (услуги указаны в комментарии) [88, 96].

**Уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств - 5**

**Комментарий:** *в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, что требует комплексной терапии и диктует необходимость ведения (этапных осмотров) пациента специалистами разных профилей, показаны приемы (осмотры, консультации) врача-педиатра, врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-генетика, врача-кардиолога/ врача-детского кардиолога, врача-оториноларинголога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-гастроэнтеролога, врача-офтальмолога, врача-пульмонолога, врача-хирурга, врача-нейрохирурга, врача-ортопеда-травматолога, врача-стоматолога/врача-стоматолога детского, врача по лечебной физкультуре, врача-физиотерапевта первичные и повторные, осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный и повторные, а также врачей других специальностей по клинической необходимости, а также медицинских психологов.*

- **Рекомендовано** при установлении диагноза пациента с клиническими признаками МПС IV направить к врачу-стоматологу/врачу- стоматологу детскому (прием (осмотр, консультация врача-стоматолога детского первичный и повторные) с целью диагностики аномалий зубов и своевременного начала профилактики и терапии патологии зубов [2,45].

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

**Комментарий:** *Важное значение для предотвращения кариеса и «патологической стираемости (стачиваемости) зубов» имеют тщательный мониторинг развития зубов (по крайней мере, ежегодно).*

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

*Для лечения МПС IV А типа в качестве патогенетического лечения одобрено применение метода ферментной заместительной терапии (ФЗТ) препаратом Элосульфаза альфа, позволяющим проводить лечение системно. Элосульфаза альфа оказалась эффективна, и обладает благоприятным профилем безопасности. Лечение МПС тип IV предполагает и симптоматическую терапию.*

#### **3.1 Патогенетическое лечение**

- **Рекомендовано** проведение ФЗТ пациентам препаратом элосульфаза альфа с установленным диагнозом МПС IV тип А с целью замедления прогрессирования заболевания [2,51,52,87].

**Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств – 2).**

**Комментарии:** препарат вводится в дозе 2,0 мг/кг/неделю путем внутривенного введения в течение примерно 4 ч амбулаторно, в условиях круглосуточного/дневного стационара. Рассчитанную дозу следует при комнатной температуре развести раствор натрия хлорида\*\* (0,9%) до общего объема 100 мл (у пациентов весом <25 кг) или 250 мл (у пациентов весом ≥ 25 кг). Подробная информация о разведении препарата представлена в Инструкции. Элосульфазу альфа не следует смешивать с другими, помимо раствора натрия хлорида\*\* (0,9%), растворами для вливаний, поскольку ее совместимость с другими препаратами не изучена. До и после начала ФЗТ следует провести исходное и последующее обследование. ФЗТ путем внутривенного введения проводят еженедельно пожизненно.

Инфузия проводится через периферический или центральный венозный доступ и контролируется медицинским персоналом. Введение осуществляется через периферический венозный катетер (катетер периферический) или через порт-систему (порт инфузионный/инъекционный, имплантируемый\*\*\*). Порт-системы устанавливаются (имплантация подкожной венозной порт системы) 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».

При повышенном риске возникновения аллергических реакций в ответ на инфузию, примерно за 30-60 мин до неё пациентам назначаются антигистаминные средства системного действия в сочетании с жаропонижающей терапией (парацетамол\*\* или ибупрофен\*\*) непосредственно перед инфузией [19,32]. При возникновении нежелательной реакции инфузию нужно остановить до разрешения симптомов и затем продолжить 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. Тяжелые или опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного применения препарата (данные из Инструкции по медицинскому применению препарата элосульфаза альфа, <https://grls.rosminzdrav.ru>).*

- **Рекомендовано** проведение медикаментозной премедикации при появлении побочных аллергических реакций при инфузии с целью предупреждения их повторения [2,19,32].

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

**Комментарий:** *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), происходящие 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 (антигистаминными средствами системного действия и/или препаратами, обладающими жаропонижающими свойствами (парацетамол\*\* или ибупрофен\*\*) и/или кортикостероидами системного действия (преднизолон\*\* или дексаметазон\*\*)*  
**Приложение А3.6 и Приложение А3.7.**

### **3.2 Симптоматическое лечение**

- **Рекомендовано** пациентам с МПС IV типа при офтальмологических нарушениях проводить лечение по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании рекомендаций по лечению соответствующих нозологий с целью коррекции зрения [2].

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

- **Рекомендована** пациентам с МПС IV типа ортопедическая коррекция нарушения осанки, контрактур суставов с использованием нехирургических методов: физиопроцедуры, физические упражнения, применение ортопедических устройств с целью уменьшения болезненности, сохранения двигательной функции. [2,6].

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

**Комментарий:** *необходимо стимулировать пациентов выполнять обычные физические*

*упражнения, позволяющие лучше сохранить функцию суставов и мелкую моторику, участвовать в таких видах деятельности, как лечебное плавание в бассейне или иппотерапия (профессиональная и физиотерапия с использованием движений лошади). Физиотерапия может быть персонафицирована для каждого пациента и направлена на наиболее пораженные в данное время суставы и/или функции.*

*По показаниям осуществляют хирургическое лечение синдрома карпального канала, проводится эндопротезирование ортопедическое тазобедренного сустава (резекция проксимального отдела бедренной кости), эндопротезирование ортопедическое коленного сустава, остеотомия кости (для исправления оси конечностей) (см. подраздел «Хирургическое лечение»)*

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС IV типа частых респираторных заболеваниях верхних/нижних дыхательных путей проведения симптоматической, антибактериальной терапии, при тяжелых рецидивирующих отитах – селективно - постановка тимпаностомической трубки с лечебной целью [92, 93].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *инфекции, как правило, протекают более длительно, чем в среднем в популяции, в ряде случаев могут потребоваться профилактические курсы противомикробной терапии [93] рассмотреть подбор слухового аппарата. 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\*\*\*), если потеря слуха частично обусловлена прогрессирующим нейросенсорным элементом с целью обеспечения слуховой функции [2,45].*

- **Рекомендовано** участие мультидисциплинарной команды в ведении сердечной недостаточности у пациентов с МПС IV с целью учета особенностей данных пациентов и обеспечения их адекватным лечением [2,16,17].

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

**Комментарии:** *при лечении сердечной недостаточности, патологии клапанов, кардиомиопатии, нарушении ритма и проводимости сердца назначение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями. Важно знать, что повышенная частота сердечных сокращений при МПС IV может быть необходима для компенсации небольшого объема ударного сердца. Таким образом, следует избегать лечения тахикардии бета-адреноблокаторами. Также следует с осторожностью применять ингибиторы АПФ,*

*поскольку они могут привести к непропорциональному увеличению частоты сердечных сокращений, особенно на фоне выраженных изменений артериального давления между положениями лежа и сидя. При развитии или прогрессировании тяжелых поражений аортального или митрального клапанов можно рассмотреть проведение протезирования клапанов (протезирование митрального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения).*

- **Рекомендовано** при лечении артериальной гипертензии у пациентов с МПС IV назначение антигипертензивной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии [2,16,17].

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

- **Рекомендовано** при хронической нейропатической боли у пациентов с МПС IV назначение препаратов, воздействующих на центральные механизмы формирования хронической боли: противоэпилептических препаратов (доза подбирается индивидуально), антидепрессантов (применяются вне инструкции по решению врачебной комиссии) с целью купирования симптоматики [2,32].

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

**Комментарии:** *боль вызывает главным образом поражение опорно-двигательного аппарата (например, боли в суставах и мышечные боли), и она может развиваться во многих областях тела, в том числе в области позвоночника, верхних и нижних конечностей, а также головы и шеи. Боль может значительно нарушать повседневную деятельность, и может побуждать пациентов пользоваться инвалидной коляской.*

*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 IV следует проводить при участии мультидисциплинарной команды в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.*

- **Рекомендовано** проведение хирургического вмешательства пациентам с МПС IV с диагностированным стенозом шейного отдела - декомпрессии позвоночного канала микрохирургической/декомпрессии позвоночного канала, открытым доступом

/декомпрессии краниовертебрального перехода, открытым доступом (декомпрессии спинного мозга), что имеет решающее значение в устранении стеноза, нестабильности атланта-аксиального сочленения [2,3,4].

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

**Комментарии:** *Краниовертебральный стеноз можно устранить с помощью декомпрессии на данном уровне (например, декомпрессивная ламинэктомия, краевая резекция кости (резекции заднего края большого затылочного отверстия)) для расширения позвоночного канала и освобождения дурального мешка со спондилодеза. Инструментальная стабилизация рекомендуется для профилактики развития нестабильности и рубцового стеноза [81]*

*В большинстве случаев выполняется декомпрессия позвоночного канала микрохирургической/декомпрессия позвоночного канала, открытым доступом/декомпрессия краниовертебрального перехода, открытым доступом дорсальным доступом, поскольку передняя декомпрессия более сложна из-за близкого расположения трахеи, пищевода, языка и щитовидной железы.*

*В случае многоуровневого стеноза сначала необходимо выполнить декомпрессию области наибольшего риска (чаще всего уровень краниовертебрального отдела). Хирургических рекомендации по декомпрессии позвоночного канала микрохирургической/декомпрессии позвоночного канала, открытым доступом/декомпрессии краниовертебрального перехода, открытым доступом (декомпрессии спинного мозга) для всех типов МПС на сегодняшний день не существует из-за широкого арсенала методов и техник, используемых в разных клиниках и основанных на собственном клиническом опыте, что обусловлено редкостью заболевания. Оперативные вмешательства на позвоночнике всегда должны выполняться с интраоперационным электрофизиологическим исследованием периферических нервов/электрофизиологическим мониторингом нейромышечной проводимости, с описанием и интерпретацией данных электрофизиологических методов исследований/расшифровкой, описанием и интерпретацией данных электрофизиологических методов исследований (под нейрофизиологическим контролем) [82,83,84].*

*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. В публикациях обычно придерживаются точки зрения раннего лечения краниовертебрального стеноза у пациентов с МПС, прежде чем*

*разовьется необратимая дисфункция спинного мозга.*

*Трудно определить наиболее оптимальные сроки для вмешательства, поскольку потенциальные преимущества декомпрессии должны быть соотнесены с высокими рисками, связанными с анестезией и хирургией при МПС. Более того, степень компрессии при визуализации не обязательно коррелирует с неврологическими проявлениями. Наличие признаков и симптомов миелопатии является абсолютным показанием для операции. Относительными показаниями являются выраженная нестабильность (> 8 мм) и изменение в спинном мозге (очаги миелопатии) на МРТ [85,86].*

*Минимальное пространство позвоночного канала, необходимое для нормального функционирования спинного мозга не установлено. Поэтому необходимо использовать рекомендованные шкалы оценки стеноза при МПС IVA и МПС VI для определения необходимости декомпрессии краниовертебрального перехода, открытым доступом (краниовертебральной декомпрессии) [85].*

*При наличии показаний к оперативному лечению шейной миелопатии и деформаций конечностей, первой рекомендовано производить оперативную декомпрессию позвоночного канала микрохирургическую/декомпрессию позвоночного канала, открытым доступом/декомпрессию краниовертебрального перехода, открытым доступом (декомпрессию спинного мозга). Только при благоприятном исходе данного вмешательства рекомендована оперативная коррекция деформаций конечностей.*

- **Рекомендовано** проведение хирургической коррекции деформаций позвоночника, скелетных деформаций пациентам с МПС IV при выраженном нарушении функции и отсутствии эффекта от консервативной терапии с целью уменьшения болевого синдрома, улучшения двигательных функций [2, 10,11].

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

**Комментарии:** *Показания к операции по поводу тораколюмбального кифоза: деформация позвоночника более 45-50°, прогрессирование деформации, стеноз позвоночного канала с неврологической симптоматикой и без неё.*

*Наложение корсета при патологии грудного отдела позвоночника/наложение корсета при патологии поясничного отдела позвоночника (корсетирование) при МПС, в большинстве случаев, не обосновано. При использовании корсета ребенок испытывает дискомфорт, особенно плохо его переносят дети младшего возраста, в связи с особенностями телосложения и внутрибрюшного давления. Использование корсета у маленьких детей возможно только при быстро прогрессирующем кифозе и невозможности хирургической коррекции по каким-либо причинам. Обычно локальный*

кифоз более  $10^\circ$  и сколиоз более  $40^\circ$  являются показанием для оперативного вмешательства, также как и наличие миелопатии [61].

Методикой выбора является задняя инструментальная фиксация области кифоза и смежных сегментов с послеоперационным корсетированием в течение 3 – 6 месяцев. Терапия сколиоза не имеет каких-либо специфических для МПС особенностей, поэтому используются традиционные методики.

По показаниям рекомендовано осуществлять хирургическую коррекцию деформаций конечностей, исправление оси нижней конечности. В зависимости от возраста и тяжести деформаций, подвывихов тазобедренных суставов можно лечить методами остеотомии (костей таза и бедренной кости), вариантов ацетабулопластики (предпочтение следует отдавать ацетабулопластике типа San-Diego) или тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Вальгусную деформацию коленного сустава корригируют с помощью технологии контроля роста (гемизпифизиодез с помощью набора для коррекции роста кости при фиксации пластинами (восьмиобразными пластинами), эффективно у растущего ребенка и позволяющего предотвратить развитие поражений тазобедренных суставов и вальгусной деформации лодыжек в более позднем возрасте. У пациентов более старшего возраста могут быть эффективны остеотомия (коленного сустава) или артропластика коленного сустава. Вальгусную деформацию лодыжки можно в целом лечить ортопедически, но иногда может потребоваться хирургическая коррекция (например, направляющий рост или остеотомия кости (костей, составляющих лодыжку)). Вальгусная деформация коленного сустава и/или лодыжки нередко рецидивирует. Перед хирургическими вмешательствами, требующими анестезии, необходимо провести предоперационную оценку факторов риска в отношении анестезии, и проводить ее должны группы специалистов, имеющие опыт лечения этих заболеваний.

- **Рекомендовано** пациентам с МПС IV типа рассмотреть, при наличии показаний, оперативное лечение тугоухости, проведение аденоидэктомии (аденоидэктомии с использованием видеоэндоскопических технологий) и/или тонзиллэктомии (предпочтение следует отдавать тонзиллэктомии с использованием видеоэндоскопических технологий) с целью улучшения проходимости дыхательных путей [2,34,35].

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

**Комментарии:** кондуктивную тугоухость, обусловленную скоплением жидкости в среднем ухе, можно лечить с помощью шунтирования и дренирования барабанной полости [2,45]. Тимпаностомические трубки для длительного применения предпочтительнее в первый раз использовать с учетом рисков проведения анестезии и рисков повторного

скопления жидкости в среднем ухе [2,45]. Слуховые аппараты (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\*\*\*) целесообразно применять, если потеря слуха частично обусловлена прогрессирующим нейросенсорным элементом. При обструкции верхних дыхательных путей часто требуются тонзиллэктомия и/или удаление аденоидов. При неэффективности вентиляторной поддержки или при обструкции дыхательных путей во время бодрствования может потребоваться постанова временной трахеостомы/постанова постоянной трахеостомы. Однако, поскольку постанова временной трахеостомы и уход за трахеостомой ( последующий уход за ней) могут сопровождаться большим количеством осложнений, это вмешательство следует проводить только в центрах, имеющих опыт лечения МПС IV [2,58]. По необходимости проводятся смена трахеостомической трубки, закрытие трахеостомы.

Данные вмешательства применяются у пациентов с МПС IV 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 IV типа хирургическое вмешательство требуется чаще, чем среди обычных детей. Пациентам с МПС IV типа следует выбирать максимально щадящие и эффективные методики, отдавать предпочтение эндоскопическим вмешательствам [36,37,38].

#### **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**

В круг реабилитационных мероприятий пациентам с МПС IV могут быть включены занятия с медицинским психологом, отдых в специализированных санаториях, а также социально-реабилитационная работа (социальная адаптация) с участием специалистов и социальных работников, курсы общего массажа медицинского. Специфические методы реабилитации при наличии осложнений указаны в соответствующих разделах.

Реабилитационные мероприятия желательно проводить в условиях дневного стационара с частотой 3-4 раза в год, длительность определяется тяжестью состояния

и ответом на проводимые мероприятия.

### **Нейропсихологическая реабилитация**

#### **Психолого-педагогическая помощь**

Проводится в комплексе реабилитационных мероприятий. Коррекционно-педагогическое воздействие и нейропсихологическая коррекционно-восстановительная процедура при нарушениях психических функций определяется в зависимости от тяжести и длительности течения болезни, степени недоразвития познавательной деятельности, типа эмоционального реагирования, особенностей поведения ребенка. Включение коррекционно-педагогического сопровождения и нейропсихологической реабилитации в комплекс восстановительных мероприятий обеспечивает дополнительную оценку динамики психического развития как одного из важных показателей состояния здоровья, повышает эффективность терапевтических вмешательств, снижает экономическое бремя данной патологии за счет социализации пациентов и сохранения психологического потенциала трудоспособных членов семьи.

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

- **Рекомендован** после установления диагноза МПС IV пациенту или его официальным представителям прием (осмотр, консультация) врача-генетика с целью разъяснения генетического риска, обсуждения возможностей преимплантационного генетического тестирования (пренатального и преимплантационного генетического тестирования эмбриона) [2,12].

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

**Комментарии:** *учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования МПС IV типа, риск повторного рождения в семье ребенка с МПС IV, независимо от пола, равен 25% - высокий. Преимплантационное генетическое тестирование (пренатальная диагностика) возможна методами прямой или косвенной ДНК-диагностики для семей с известным генотипом.*

- **Рекомендовано** проведение вакцинации по национальному календарю прививок всем пациентам с МПС IV, а также вакцинации от гриппа, пневмококковой инфекции с целью предотвращения вакциноуправляемых инфекций и их осложнений [88].

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

**Комментарии:** *Также желательная вакцинация от менингококковой инфекции.*

### **5.2 Диспансерное наблюдение пациентов с МПС IV**

*Заболевание имеет мультисистемную природу и необратимые, прогрессирующие клинические проявления, что обуславливает необходимость наблюдения не только узкими специалистами (врачом-оториноларингологом, врачом-хирургом/врачом-детским хирургом, врачом-травматологом-ортопедом, врачом-офтальмологом, врачом-кардиологом/врачом-детским кардиологом, врачом-пульмонологом, врачом-неврологом, врачом-стоматологом/врачом-стоматологом детским и т.д.), но и логопедом, медицинским психологом, работниками паллиативных служб и другими специалистами по необходимости.*

*Пациенты с МПС IV должны постоянно находиться под наблюдением; 1 раз в 6-12 мес. (в соответствии с тяжестью состояния) показано комплексное обследование в многопрофильных стационарах.*

*Наблюдение пациентов по месту жительства (в амбулаторно-поликлинических условиях) должно осуществляться постоянно. Лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в **Приложении А3.3**.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с мукополисахаридозом IV типа количественное определение гликозаминогликанов мочи (комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип IV) в динамике [87].

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

**Комментарии:** *проводится, в среднем, через 3 мес. после инициации ФЗТ и далее обычно каждые 6 мес.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС IV проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с целью определения функционального состояния печени (исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, Исследование уровня холестерина в крови, Исследование уровня натрия в крови, Исследование уровня калия в крови, Исследование уровня общего кальция в крови, Исследование уровня общего магния в сыворотке крови [17, 87,89,90].

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

**Комментарии:** *исследование холестерина включает в том числе, 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.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС IV проведение общего (клинического) анализа крови (Общий (клинический) анализ крови развернутый) для оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов [17, 91].

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

**Комментарии:** *в связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций, аспирационной пневмонии у пациентов с МПС IV [87] рекомендуется проведение данного исследования, в среднем 1 раз в 6 месяцев.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС IV проведение общего (клинического) анализа мочи для оценки состояния мочевыводящих путей и почек в связи с вероятностью появления признаков нейрогенного мочевого пузыря (состояние, относящееся к факторам риска развития инфекции мочевыводящих путей) [94, 95].

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

**Комментарии:** *в связи с риском развития интеркуррентных инфекций у пациентов с МПС IV рекомендуется проведение данного исследования, в среднем, 1 раз в 6 месяцев.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС IV проведение исследования коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) для оценки состояния системы коагуляции и своевременной профилактики развития тромбозов [17].

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

**Комментарии:** *исследуются обычно 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 - частота исследования, в среднем, 1 раз в 12 мес., при необходимости – чаще (перед каждым оперативным вмешательством).*

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС IV проведение УЗИ органов брюшной полости (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и/или проведение магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и/или компьютерной томографии органов брюшной полости с целью выявления увеличения размеров печени и (реже) селезенки [2,44,45,76].

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

**Комментарии:** *выявляются умеренная гепатомегалия или (реже) гепатоспленомегалия. Выбор метода исследования – по индивидуальным показаниям исходя из возможностей пациента и клинической потребности. При необходимости применяется наркоз.*

*Кратность исследования 1 раз в 12 мес. при необходимости - чаще.*

- **Рекомендовано** пациентам с МПС IV проведение рентгенографии шейного отдела позвоночника и/или рентгенографии грудного отдела позвоночника и/или рентгенографии поясничного отдела позвоночника (в т.ч., рентгенографию позвоночника, специальные исследования и проекции) и/или спиральная компьютерная томография шеи, грудного и поясничного отдела позвоночника (компьютерная томография позвоночника (один отдел)), тазобедренных суставов (компьютерная томография позвоночника (один отдел)), а также рентгенографии верхних и нижних конечностей (рентгенография верхней конечности, рентгенография нижней конечности) с целью выявления множественного дизостоза, в среднем, 1 раз в 12 мес. [2,3,4,10,11,87].

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

**Комментарии:** *в зависимости от клинического течения заболевания, следует проводить рентгенографию шейного отдела позвоночника, в т.ч., рентгенографию позвоночника, специальные исследования и проекции (в переднезаднем, боковом нейтральном, сгибательно-разгибательном положениях), и рентгенографию грудного отдела позвоночника, рентгенографию поясничного отдела позвоночника, в т.ч., рентгенографию позвоночника, специальные исследования и проекции (в переднезадней и боковой проекциях) [2,4,87].*

- **Рекомендована** всем пациентам с МПС IV прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный и повторные с проведением осмотра верхних дыхательных путей (носоглотки и гортани), в том числе эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки, эпифаринголарингоскопия с целью диагностики, контроля осложнений со стороны верхних дыхательных путей и выбора оптимальной стратегии терапии 2 раза в год [2, 25].

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

**Комментарии:** *при наличии симптомов обструкции и перед операцией можно рассмотреть проведение видеоларингоскопии.*

*При наличии показаний проводится эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки, эпифаринголарингоскопия, эпифарингоскопия видеэндоскопическая (в среднем, 1 раз в 12 мес.).*

- **Рекомендована** прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога-оториноларинголога и проведение *тональной аудиометрии (пороговой) /тональной аудиометрии в свободном звуковом поле/речевой аудиометрии/игровой аудиометрии/регистрации стационарных слуховых вызванных потенциалов (ASSR тест)* всем пациентам с МПС IV с целью выявления тугоухости не реже 1 раза в 12 мес. [1,2,25].

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

**Комментарии:** При подозрении на снижение слуха необходимо проведение тональной аудиометрии/речевой аудиометрии/игровой аудиометрии (тональной аудиометрии (пороговой) /тональной аудиометрии в свободном звуковом поле/речевой аудиометрии/игровой аудиометрии)/ регистрации вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR тест (регистрации стационарных слуховых вызванных потенциалов (ASSR тест)) (при отсутствии экссудативного отита) Ежегодно необходимо проводить тональную аудиометрию/речевую аудиометрию/игровую аудиометрию (тональную аудиометрию (пороговую) /тональную аудиометрию в свободном звуковом поле/речевую аудиометрию/игровую аудиометрию)/ регистрацию вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (регистрацию стационарных слуховых вызванных потенциалов (ASSR тест) с коррекцией по возрасту [2,45].

- **Рекомендовано** определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и максимальной произвольной вентиляции легких (maximum voluntary ventilation — MVV) (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов) пациентам с МПС IV, способным выполнить требуемый дыхательный маневр, ежегодно для оценки состояния бронхолегочной системы, не реже 1 раза в год [2,87].

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

**Комментарии:** проведение исследования функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии всем пациентам с МПС IV, способным выполнить требуемый дыхательный маневр среднем, 1 раз в 12 месяцев. При изменении выраженности респираторных симптомов или развитии интеркуррентных заболеваний необходимо проводить дополнительное обследование. Для мониторинга изменений дыхательной функции у больных с течением времени можно использовать абсолютные значения этих показателей. Оценить функцию внешнего дыхания также следует перед любыми плановыми авиаперелетами, чтобы обеспечить безопасность пациента во время полета [2,75,80].

- **Рекомендовано** проведение рентгенографии легких (рентгенографии легких цифровой) всем пациентам с МПС IV с целью оценки деформации грудной клетки [26].

**Уровень убедительности рекомендации 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 IV. Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 12 мес.*

- **Рекомендовано** селективное (при наличии показаний) проведение полисомнографии/кардиореспираторного мониторинга (услуги перечислены в комментарии) большинству пациентов с МПС IV для диагностики обструктивного апноэ сна [2].

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

**Комментарии:** *для диагностики и оценки степени обструктивного апноэ сна рекомендуется ежегодно проводить скрининговое исследование сна с контролем насыщения крови кислородом. Исследование сна с полной полисомнографией в специализированном центре рекомендуется проводить при установлении диагноза и затем каждые 3 года, и дополнительно — по клиническим показаниям или перед операцией. При положительном результате тестирования и потребности в ИВЛ необходимо обследование у специалиста в области нарушений сна. Полисомнография/кардиореспираторный мониторинг позволяет определить характер дыхательных нарушений (исключить центральный генез, связь с гипертрофией аденоидов, сердечной недостаточностью или комплексом причин), патологию сердечно-сосудистой системы, в среднем.*

*В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» отсутствует услуга «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).*

- **Рекомендовано** проведение ЭКГ (регистрация электрокардиограммы), Эхо-КГ (эхокардиография) всем пациентам с МПС IV для оценки состояния сердечно-сосудистой системы не реже 1 раза в год [2,16,17].

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

**Комментарии:** поскольку поражение сердца при МПС IV, как правило, нетяжелое, электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию достаточно проводить ежегодно. До и после ежегодного 6 минутного теста ходьбы (6МТХ) (тестирования на выносливость) следует измерять частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Артериальное давление и частота сердечных сокращений в покое (перед проведением 6 минутного теста ходьбы (6МТХ) (тестированием на выносливость)) могут свидетельствовать о наличии артериальной гипертензии или тахикардии покоя. Чтобы оценить резервы сердечно-сосудистой системы и выявить сердечно-сосудистую недостаточность, можно повторно измерить их непосредственно после проведения 6 минутного теста ходьбы (6МТХ) (тестирования на выносливость). Диаметр левого желудочка после прекращения роста, как правило, не увеличивается, если только нет выраженного клапанного поражения. При наличии клинических проявлений (например, при подозрительных данных ЭКГ) или у пациентов в постпубертатном возрасте на момент установления диагноза и каждые 1-2 года впоследствии необходимо проводить длительную регистрацию ЭКГ (холтеровское мониторирование сердечного ритма), чтобы выявить аритмии сердца, возможность которых можно подозревать по опыту наблюдения других типов МПС.

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 IV проведение Магнитно-резонансной томографии шеи и/или Спиральной компьютерной томографии шеи с целью определения наличия стеноза, нестабильности на уровне кранио-verteбрального перехода [2,4].

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

**Комментарии:** 1 раз в 2 года (при необходимости чаще) следует проводить КТ краниоverteбрального перехода, шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника; функциональная КТ шейного отдела позвоночника с максимальным сгибанием и максимальным разгибанием с целью выявления нестабильности и зубовидной кости; МРТ краниоverteбрального перехода, шейного, грудного, поясничного отделов позвоночника с целью определения очагов миелопатии и стеноза [2,4].

- **Рекомендовано** пациентам с МПС IV прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога и проведение исследования переднего сегмента глаза методом бокового освещения, измерение внутриглазного давления (Офтальмотонометрия) и оценки состояния глазного дна (Офтальмоскопия, Биомикрофотография глазного дна с использованием фундус-камеры), осмотр при помощи щелевой лампы (биомикроскопия глаза) с целью выявления глаукомы, изменения прозрачности глазных сред, помутнения роговицы и состояния сетчатки [2,45,87].

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

**Комментарии:** *кратность исследования, в среднем, 1 раз в год.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС IV типа проведения 6 минутного теста ходьбы (6МТХ) с измерением насыщения артериальной крови кислородом с помощью пульсоксиметра, измерение частоты сердцебиения (измерение частоты сердечных сокращений) и измерение частоты дыхания при диагностике или с момента возможности пациента к выполнению теста с целью оценки физической выносливости пациентов, в том числе, на фоне ферментной заместительной терапии [2,18].

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

**Комментарии:**

*Исследование проводится пациентам, способным выполнить задание, обычно с 5 летнего возраста (не реже 1 раза в 6 месяцев).*

- **Рекомендован** всем пациентам с МПС IV контроль минеральной плотности костей (рентгеноденситометрия) в процессе динамического наблюдения с целью определения необходимости ее коррекции и проведения соответствующих мероприятий [28,29].

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

**Комментарии:** *Проводится с 5-летнего возраста. Доказательных данных по оптимальной частоте проведения исследования нет, проводится, в среднем, 1 раз в 1-2 года.*

- **Рекомендовано** при диспансеризации пациента с МПС IV направить к врачу-стоматологу/врачу-стоматологу детскому с целью диагностики аномалий зубов и своевременного начала профилактики и терапии патологии зубов [2,45].

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

**Комментарий:** *Важное значение для предотвращения кариеса и истирания зубов имеют тщательный мониторинг развития зубов (по крайней мере ежегодно) и регулярная стоматологическая помощь.*

*Иные диагностические исследования проводятся по решению врачебного консилиума [2].*

## **6. Организация медицинской помощи**

Пациентам с МПС IV в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Ведением пациентов с МПС IV обычно занимается врач-педиатр/врач-терапевт/врач-травматолог-ортопед/врач-кардиолог/врач-детский кардиолог, врач-генетик.

Чаще госпитализация осуществляется в педиатрическое/терапевтическое отделение или в хирургическое/травматолого-ортопедическое отделение, также лечение может проводиться в кардиологическом, неврологическом, пульмонологическом и др. в зависимости от доминирующих симптомов заболевания и возраста пациента.

Организация диетического питания пациентов при стационарном лечении в медицинских организациях проводится в соответствии с Приложением 3 приказа Минздрава России от 23.09.2020 № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием».

### **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;
- отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационаророзамещающих 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);

#### **6.1.2 Показания для экстренной госпитализации**

- острые заболевания, требующие стационарного лечения;
- обострения хронических болезней, требующие стационарного лечения;

- 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 другой стационар или учреждение социального обеспечения.

### **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход)**

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 наркоза, поэтому предпочтение следует отдавать местному или региональному обезболиванию. Пациент предварительно консультируется врачом-кардиологом/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 органов грудной полости (спиральной компьютерной томографии легких). Оперативное вмешательство с анестезией необходимо проводить в крупных медицинских центрах, имеющих отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так как интубация трахеи и последующая экстубация у таких пациентов может вызвать затруднения [2].

Особенности физической нагрузки для пациентов с МПС IV - нельзя выполнять кувырки.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено определение активности галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (в случае МПС IVA), $\beta$ -галактозидазы (в случае МПС IVB при постановке диагноза)	Да/Нет
2.	Выполнено молекулярно-генетическое исследование пациентам со сниженной активностью фермента N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (МПС IVA) и $\beta$ -галактозидазы (МПС IVB) при постановке диагноза	Да/Нет
3.	Выполнено для пациентов с МПС IVA назначение ферментной заместительной терапии элосульфазой альфа	Да/Нет
4.	Выполнены регистрация электрокардиограммы, эхокардиография (если не проводилось последние 12 месяцев)	Да/Нет
5.	Выполнено определение размеров печени и селезенки по УЗИ органов брюшной полости (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)) и/или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости и/или компьютерной томографии органов брюшной полости (если не проводилось последние 12 месяцев)	Да/Нет
6.	Выполнена рентгенография шейного отдела позвоночника и/или рентгенография грудного отдела позвоночника и/или рентгенографии поясничного отдела позвоночника (в т.ч., рентгенография позвоночника, специальные исследования и проекции) и/или спиральная компьютерная томография шеи, грудного и поясничного отдела позвоночника (компьютерная томография позвоночника (один отдел)), тазобедренных суставов (компьютерная томография позвоночника (один отдел)), а также рентгенографии верхних и нижних конечностей (рентгенография верхней конечности, рентгенография нижней конечности)	Да/Нет
7.	Выполнена магнитно-резонансная томография шеи и/или спиральная компьютерная томография шеи (если не проводилась последние 24 месяца)	Да/Нет
8.	Выполнено определение функции внешнего дыхания (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) (если не проводилось последние 12 месяцев) (при отсутствии противопоказаний и наличии способностей выполнить дыхательный маневр)	Да/Нет
9.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врачом-генетиком первичный и повторные при установлении диагноза и при планировании беременности в семье	Да/Нет
10.	Проведен 6 минутный тест ходьбы (6МТХ) при возможности выполнения	Да/Нет

## Список литературы

1. Valayannopoulos V, Wijburg FA: Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50(Suppl 5):v49-v59.
2. Christian J. Hendriksz, Kenneth I. Berger, Roberto Giugliani, Paul Harmatz et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015 Jan;167A(1):11-25.
3. Möllmann C, Lampe CG, Müller-Forell W, Scarpa M, Harmatz P, Schwarz M, Beck M, Development of a Scoring System to Evaluate the Severity of Craniocervical Spinal Cord Compression in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). *JIMD Rep.* 2013;11:65-72. doi: 10.1007/8904\_2013\_223. Epub 2013 Apr 12.
4. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, Lampe CG, Beck M, Mackenzie WG, Hendriksz CJ, Harmatz PR Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Mar;36(2):339-55. doi: 10.1007/s10545-013-9586-2. Epub 2013 Feb 6.
5. Stöhr M, Dichgans J, Buettner U.W, Hess C.W, Altenmüller E. Evozierte Potentiale: SEP-VEP-AEP-EKP-MEP. Springer 4. Auflage, Berlin
6. T. Jadhav, A.J. Kornberg, H. Peters, J. Lee, M.M. Ryan. Carpal tunnel syndrome in pediatric mucopolysaccharidoses. <http://jicna.org/index.php/journal/article/download/jicna-2015-101/pdf>
7. 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; 2001:3421-52.
8. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281:249-54.
9. Khan, S. A., Peracha, H., Ballhausen, D., Wiesbauer, A., Rohrbach, M., Gautschi, M., Mason, R. W., Giugliani, R., Suzuki, Y., Orii, K. E., Orii, T., Tomatsu, S. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Molec. Genet. Metab.* 2017; 121: 227-240,
10. White K. K., Harmatz P. (2010). Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine,* 3(1), 47-56.
11. Williams N., Challoumas D., and Eastwood D. M. Does orthopaedic surgery improve quality of life and function in patients with mucopolysaccharidoses? *Journal of Children's Orthopaedics* 2017 11:4, 289-297
12. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, 2019, Издательство «Литтерра»;
13. Johannes Zschocke, Georg F.Hoffmann. *Vademecum Metabolicum.* PRINTALLOGGI, 2013
14. Human Gene Mutations Database. Qiagen HGMD Professional
15. Brands M. M. G., Güngör D., van den Hout J. M. P., et al (2015). Pain: a prevalent feature in patients with mucopolysaccharidosis. Results of a cross-sectional national survey *Journal of Inherited Metabolic Disease,* 38(2), 323-331.
16. Leal G. N., De Paula A. C., Leone C., Kim C. A. (2010). Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiology in the Young,* 20(3), 254-261.

17. Вашакмадзе Нато Джумберовна. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: дис. доктор наук: 14.01.08 – Педиатрия. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2019. 306с.;
18. ATS statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 166, No.1. Jul 01, 2002
19. 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  
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.
20. 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.]
21. Клинические рекомендации «Анафилактический шок» <http://cr.rosminzdrav.ru>
22. Nelson J. 1997. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 101:355—358.
23. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. 2003. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A* 123A:310—313.
24. Alexander K.C. Leung,<sup>1,\*</sup> Alex H.C. Wong,<sup>2</sup> Amy A.M. Leung,<sup>3</sup> and Kam L. Hon<sup>4</sup>. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019 May; 13(1): 2–18;
25. 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;
26. 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 Inher Metab Dis*. 2013 Mar;36(2):201-10;
27. Scarpa M, Lourenço CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2017 Dec;122S:55-61;
28. 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;
29. Jiang Z, Byers S, Casal ML, Smith LJ. Failures of Endochondral Ossification in the Mucopolysaccharidoses. *Curr Osteoporos Rep*. 2020 Dec;18(6):759-773;
30. 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;
31. Motamed M, Thorne S, Narula A. Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000 Jun 30;53(2):121-4;
32. 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;
33. Alden TD, Amartino H, Dalla Corte A, Lampe C, Harmatz PR, Vedolin L. Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2017 Dec;122S:41-48;

34. 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;
35. Bianchi PM, Gaini R, Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 16;44(Suppl 2):127;
36. 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;
37. Harrison R, Schaefer S, Warner L, Mercer J, Jones S, Bruce I. Transnasal adenoidectomy in mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Aug;111:149-15;
38. 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;
39. Borg GAV. Psycho-physical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–381,
40. Borg, G. Borg's Perceived Exertion and pain Scales. USA: Human Kinetics, 1998, p.2,
41. 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,
42. Neufeld EF, Muenzer J. 2001. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing. pp 3421—3452,
43. Montaco AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. 2007. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 30:165—174,
44. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R, Guffon N, Burton BK, Hendriksz CJ, Mitchell J, Martins A, Jones S, Guelbert N, Vellodi A, Hollak C, Slasor P, Decker C. 2013. The MorquioA Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab* 109:54—61,
45. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, McArdle C, Summers CG, Wright E, Braunlin E. 2013a. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis* 36:309—322,
46. Davison JE, Kearney S, Horton J, Foster K, Peet AC, Hendriksz CJ. 2013. Intellectual and neurological functioning in Morquio syndrome (MPS IVA). *J Inherit Metab Dis* 36:323—328,
47. Morrone A, Tylee KL, Al-Sayed M, Brusius-Facchin AC, Caciotti A, Church HJ, Coll MJ, Davidson K, Fietz MJ, Gort L, Hegde M, Kubaski F, Lacerda L, Laranjeira F, Leistner-Segal S, Mooney S, Pajares S, Pollard L, Ribeiro I, Wang RY, Miller N. 2014. Molecular Testing of 163 Patients with Morquio A (Mucopolysaccharidosis IVA) Identifies 39 Novel GALNS Mutations. *Mol Genet Metab* 112:160—170,

48. Lachman RS, Burton B, Clarke LA, Hoffinger S, Ikegawa S, JinD-K, Kano H, Kim O-H, Lampe C, Mendelsohn NJ, Shediak R, Tapaiboon P, White KK. 2014. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux—Lamy syndrome): Under-recognized and challenging to diagnose. *Skeletal Radiol* 43:359—369,
49. Mendelsohn NJ, Wood T, Olson RA, Temme R, Hale S, Zhang H, Read L, White KK. 2013. Spondyloepiphyseal dysplasias and bilateral legg-calveperthes disease: Diagnostic considerations for mucopolysaccharidoses. *JIMD Rep* 11:125—132,
50. Wood TC, Harvey K, Beck M, Burin MG, Chien YH, Church HJ, D’Almeida V, van Diggelen OP, Fietz M, Giugliani R, Harmatz P, Hawley SM, Hwu WL, Ketteridge D, Lukacs Z, Miller N, Pasquali M, Schenone A, Thompson JN, Tylee K, Yu C, Hendriksz CJ. 2013. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis* 36:293—307,
51. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, Gravance CG, Orii T, Tomatsu S. 2013b. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab* 110:54—64,
52. Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, et al. 2014a. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 for Morquio A Syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): A phase 3 randomised placebo-controlled study. *J Inherit Metab Dis* doi:10.1007/s10545-014-9715-6,
53. Aslam R, van Bommel AC, Hendriksz CJ, Jester A. 2013. Subjective and objective assessment of hand function in mucopolysaccharidosis IVa patients. *JIMD Rep* 9:59—65,
54. Dhawale AA, Church C, Henley J, Holmes L, Jr., Thacker MM, Mackenzie WG, Miller F. 2013. Gait pattern and lower extremity alignment in children with Morquio syndrome. *J Pediatr Orthop B* 22:59—62,
55. White KK, Jester A, Bache CE, Harmatz PR, Shediak R, Thacker MM, William G, Mackenzie WG. 2014. Orthopedic management of the extremities in patients with Morquio A syndrome. *J Child Orthop* 8:295—304,
56. Aaron DH, Jansen CW. 2003. Development of the Functional Dexterity Test (FDT): Construction, validity, reliability, and normative data. *J Hand Ther* 16:12—21,
57. Poole JL, Burtner PA, Torres TA, McMullen CK, Markham A, Marcum ML, Anderson JB, Qualls C. 2005. Measuring dexterity in children using the Nine-hole Peg Test. *J Hand Ther* 18:348—351,
58. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, Scarpa M, Tobin MJ, Ward SA, Rapoport DM. 2012. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis* 36:201—210,
59. Montaco AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. 2007. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 30:165—174,
60. Lipson SJ. 1977. Dysplasia of the odontoid process in Morquio’s syndrome causing quadriplegia. *J Bone Joint Surg Am* 59:340—344,
61. White KK. 2012. Orthopaedic surgery for mucopolysaccharidosis. *Curr Orthop Pract* 23:394—399,

62. Dalvie S, Skinner J, Vellodi A, Noorden MHH. 2001. Mobile thoracolumbar gibbus in Morquio type A: The cause of paraparesis and its management. *J Pediatr Orthop B* 10:328—330,
63. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, Ponder KP, Roberts WC, Rosenfeld HM, Giugliani R. 2011. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: Presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 34:1183—1197,
64. Couprie J, Denis P, Guffon N, Reynes N, Masset H, Beby F. 2010. Ocular manifestations in patients affected by Morquio syndrome (MPS IV). *J Fr Ophtalmol* 33:617—622,
65. Summers CG, Ashworth JL. 2011. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 50:v34—v40,
66. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. 2006. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 51:1—17,
67. Dangel ME, Tsou BH. 1985. Retinal involvement in Morquio's syndrome (MPS IV). *Ann Ophthalmol* 17:349—354,
68. Cahane M, Treister G, Abraham FA, Melamed S. 1990. Glaucoma in siblings with Morquio syndrome. *Br J Ophthalmol* 74:382—383,
69. Iwamoto M, Nawa Y, Maumenee IH, Young-Ramsaran J, Matalon R, Green WR. 1990. Ocular histopathology and ultrastructure of Morquio syndrome (systemic mucopolysaccharidosis IV A). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 228:342—349,
70. Olsen H, Baggesen K, Sjolie AK. 1993. Cataracts in Morquio syndrome (mucopolysaccharidosis IV A). *Ophthalmic Paediatr Genet* 14:87—89,
71. Kasman-Kellner B, Weindler J, Pfau B, Ruprecht KW. 1999. Ocular changes in mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A syndrome) and long-term results of perforating keratoplasty. *Ophthalmologica* 213:200—205,
72. Ashworth JL, Kruse FE, Bachmann B, Tormene AP, Suppiej A, Parini R, Guffon N. 2010. Ocular manifestations in the mucopolysaccharidoses — A review. *Clin Experiment Ophthalmol* 28:12—22,
73. Bredenkamp JK, Smith ME, Dudley JP, Williams JC, Crumley RL, Crockett DM. 1992. Otolaryngologic manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101:472—478,
74. Riedner ED, Levin LS. 1977. Hearing patterns in Morquio's syndrome (mucopolysaccharidosis IV). *Arch Otolaryngol* 103:518—520,
75. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, Gradwell DP, Howard L, Innes JA, Johnson AO, Lim E, Lim WS, McKinlay KP, Partridge MR, Popplestone M, Pozniak A, Robson A, Shovlin CL, Shrikrishna D, Simonds A, Tait P, Thomas M. 2011. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 66:i1—i30,
76. Nursal TZ, Atli M, Kaynaroglu V. 2000. Morgagni hernia in a patient with Morquio syndrome. *Hernia* 4:37—39,
77. Kinirons MJ, Nelson J. 1990. Dental findings in mucopolysaccharidosis type IV A (Morquio's disease type A). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70:176—179,
78. Rolling I, Clausen N, Nyvad B, Sindet-Pedersen S. 1999. Dental findings in three siblings with Morquio's syndrome. *Int J Paediatr Dent* 9:219—224,

79. James A, Hendriksz CJ, Addison O. 2012. The oral health needs of children, adolescents and young adults affected by a mucopolysaccharide disorder. *JIMD Rep* 2:51—58,
80. Shrikrishna D, Coker RK. 2011. Air travel working party of the British thoracic society standards of care committee. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British thoracic society recommendations. *Thorax* 66:831—833
81. Kachur E., Maestro R. Del Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. // *Neurosurgery*. 2000. № 1 (47). C. 223–229
82. Saifutdinov M.S., Ryabykh S.O., Savin D.M., Tretyakova A.N. Formalizing the results of intraoperative neurophysiological monitoring of the motor pathways into the spinal cord during the surgical correction of spinal deformities *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2018;177(1):49-53. DOI:10.24884/0042-4625-2018-177-1-49-53.
83. D.B. Mac Donald, Z.Z. Al, I. Khoudeir, B. Stigs by Monitoring scoliosis surgery with combined multiple pulse transcranial electric motor and cortical somatosensory-evoked potentials from the lower and upper extremities. *Spine (PhilaPa 1976)*, 28 (2003), pp. 194-203;
84. T. Vieira, I. Schwartz, V. Munoz, L. Pinto, C. Steiner, M. Ribeiro, R. Boy, V. Ferraz, P.A. de, C. Kim, A. Acosta, R. Giugliani *Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? Am. J. Med. Genet. A*, 146A (2008), pp. 1741-1747
85. Leone A, Rigante D, Amato DZ, Casale R, Pedone L et al (2015) Spinal involvement in mucopolysaccharidoses: a review. *Child Nerv Syst* 31:203–212
86. White A.A., Punjabi M.M. (1984) The role of stabilization in the treatment of cervical spine injuries. *Spine* 9:512–522
87. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Jun 13;14(1):137. doi: 10.1186/s13023-019-1074-9
88. Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. Debra S Regier, MD, PhD, Matthew Oetgen, MD, and Pranoot Tanpaiboon, MD *Mucopolysaccharidosis Type IVA Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. GeneReviews® [Internet] Last Update: June 17, 2021* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/>
89. Ebru Canda, Havva Yazıcı, Esra Er, Cenk Eraslan, Sema Kalkan Uçar, Mahmut Çoker *Clinical Presentation and Follow Up of Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Disease): Single Center Experience J Pediatr Res* 2018;5(Supple 1):28-33
90. Soylu Ustkoyuncu P, Nalcacioglu H, Bastug F, Yel S, Altuner Torun Y. Association of Mucopolysaccharidosis Type 4A and Bartter Syndrome. *Iran J Kidney Dis*. 2019 Jan;13(1):71-72. PMID: 30851722
91. Leal AF, Nieto WG, Candelo E, Pachajoa H, Alméciga-Díaz CJ. Hematological Findings in Lysosomal Storage Disorders: A Perspective from the Medical Laboratory. *EJIFCC*. 2022 Apr 11;33(1):28-42

92. Tomatsua, A.M. Montaña, H. Oikawaa, Daniel J. Rowana, M. Smith, L. Barrerac, Y. Chinend, M.M. Thackere, W.G. Mackenziee, Y. Suzukif, and T. Orii  
Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Disease): Clinical Review and Current Treatment: A Special Review Current Pharmaceutical Biotechnology, 2011, 12, 931-945
93. Mucopolysaccharidoses: Complications  
<https://www.uptodate.com/contents/mucopolysaccharidoses-complications> last updated: May 04, 2021
94. Ge Z, Mao J, Shen H, Xu Y, Fu H, Zhang W, Li D. Clinical and genetic characteristics of concomitant Mucopolysaccharidosis type IVA and neurogenic bladder in children: two case reports and literature review. BMC Pediatr. 2021 Jan 6;21(1):18, 4.
95. 't Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. Journal of Pediatric Urology. 2021 Apr;17(2):200-207. DOI: 10.1016/j.jpuro.2021.01.037. PMID: 33589366
96. Lee CL, Chuang CK, Chiu HC, Tu RY, Lo YT, Chang YH, Lin SP, Lin HY. Clinical Utility of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome. Drug Des Devel Ther. 2022 Jan 10;16:143-154
97. Colmenares-Bonilla D, Esquitin-Garduño N. Diagnosis of Morquio-A patients in Mexico: How far are we from prompt diagnosis? Intractable Rare Dis Res. 2017 May;6(2):119-123
98. Bhattacharya K, Balasubramaniam S, Choy YS, Fietz M, Fu A, Jin DK, Kim OH, Kosuga M, Kwun YH, Inwood A, Lin HY, McGill J, Mendelsohn NJ, Okuyama T, Samion H, Tan A, Tanaka A, Thamkunanon V, Toh TH, Yang AD, Lin SP. Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2014 Nov 30;9:192

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

1. Баранов А.А. 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 КИДЗ им.Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
2. Куцев С. И., академик РАН, д.м.н., директор ФГБНУ «МГНЦ», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, председатель профильной комиссии по медицинской генетике Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России
3. Намазова-Баранова Л.С. академик РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
4. Алексеева А.А. – к.м.н., заместитель руководителя КДЦ для детей-врач-педиатр, заведующая многопрофильным педиатрическим дневным стационаром-врач-аллерголог-иммунолог, в.н.с. отдела клинической иммунологии и аллергологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
5. Байдакова Г.В., к.б.н., ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова "
6. Вашакмадзе Н.Д., 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 Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России

7. Вишнева Е.А., д.м.н., профессор РАН, главный внештатный детский специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения г. Москвы; заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского» Минобрнауки России; врач-аллерголог-иммунолог ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ; профессор кафедры факультетской педиатрии ИМД ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов.
8. Воскобоева Е.Ю., к.м.н., ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова "
9. Гордева О.Б. – к.м.н., зав. отделом научных основ гемостаза НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет) Минздрава России, член Союза педиатров России
10. Зеленкова И.В. - заведующий дневным стационаром оториноларингологии и сурдологии, старший научный сотрудник отдела оториноларингологии и сурдологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», врач-оториноларинголог
11. Журкова Н.В., к.м.н., 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
12. Захарова Е.Ю. 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)
13. Ивардава Марика Индикоевна, к.м.н., заведующий отделением общей педиатрии, врач-педиатр, заведующая отделом разработки научных подходов к ведению детей с двигательными нарушениями НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
14. Кайтукова Елена Владимировна – к.м.н., заместитель руководителя по медицинской деятельности - руководитель консультативно-диагностического центра для детей, врач-гастроэнтеролог, в.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики

- инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
15. Кенис В. М., д.м.н., врач-травматолог- ортопед, заместитель директора по инновационному развитию и работе с регионами, ФГБУ НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И.Турнера
  16. Алексеева А.А. – к.м.н., заместитель руководителя КДЦ для детей-врач-педиатр, заведующая многопрофильным педиатрическим дневным стационаром-врач-аллерголог-иммунолог, в.н.с. отдела клинической иммунологии и аллергологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
  17. Левина Ю.Г., 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
  18. Михайлова Л.К. д.м.н., профессор, врач травматолог – ортопед ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, член ассоциации травматологов - ортопедов России, член ассоциации медицинских генетиков
  19. Очирова П.В., к.м.н., Ученый секретарь Центра Илизарова, травматолог-ортопед клиники патологии позвоночника и редких заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России
  20. Пашков А.В, д.м.н., зав. отделом оториноларингологии и сурдологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
  21. Печатникова Н.Л. - руководитель Центра орфанных и других редких заболеваний ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ».
  22. Попова В.М. - врач-генетик, научный сотрудник научно-консультативного отдела НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
  23. Эфендиева Камилла Евгеньевна – к.м.н., ответственный секретарь Союза педиатров России, заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог НИИ

- педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
24. Рябых С.О., д.м.н., травматолог – ортопед, Заместитель директора по образованию и взаимодействию с регионами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» МЗ РФ
25. Семячкина А.Н., д.м.н., ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России»
26. Селимзянова Л.Р. - к.м.н., заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им.Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
27. Смирнова О.Я. – 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
28. 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 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
29. Эфендиева Камилла Евгеньевна – к.м.н., ответственный секретарь Союза педиатров России, заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий научный сотрудник, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института

материнства и детства 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.

Настоящие рекомендации устанавливают виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи пациентам при МПС IV

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

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

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

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

16. Врачи- стоматологи детские
17. Врачи-гастроэнтерологи
18. Врачи-анестезиологи-реаниматологи
19. Врачи-рентгенологи;
20. Врачи функциональной диагностики;
21. Медицинские психологи;
22. Студенты медицинских ВУЗов;
23. Обучающиеся в ординатуре.

**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 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» от 21 апреля 2022 г. № 274н).
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 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 № 489 489-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 Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. № 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными 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 № 208н, Минтруда России №243н от 14.04.2025 «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 № 398н от 9 июля 2025 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых пациенту при оказании паллиативной медицинской помощи 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	ОММ
I	МПС I H	Гурлер	IDUA	Дефицит альфа-L-идуронидазы	4p16.3	607014
	МПС I H/S	Гурлер-Шейе				607015
	МПС I S	Шейе				607016
II	МПС II	Хантера	IDS	Дефицит идуронат-2-сульфатазы	Xq28	309900
III	МПС IIIA	Санфилиппо	SGSH	Дефицит гепаран-N-сульфатазы	17q25.3	252900
	МПС IIIB		NAGLU	Дефицит N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы Дефицит N-ацетил-α-глюкозаминидазы	17q21.2	252920
	МПС IIIC		HGSNAT	Дефицит гепаран-α-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы	8p11.21	252930
	МПС IIID		GNS	Дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы	12q14	252940
IV	МПС IVA	Моркио	GALNS	Дефицит галактозамин-6-сульфатазы	16q24/3	253000
	МПС IVB		GLB1	Дефицит β-галактозидазы	3p21.33	253010
VI	МПС VI	Марото-Лами	ARSB	Дефицит N-ацетилгалактозамин-4-	5q14.1	253200

				сульфатазы		
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 Особенности клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС IV**

[12]

Система	Симптом	Новорожденные	Младенцы	Дети	Подростки/ взрослые
Сердечно-сосудистая	Утолщение створок клапанов	-	-	+	+
ЦНС	Цервикальная миелопатия	-	-	+	++
Пищеварительная система	Дисфункция печени	-	-	+	+
Орган слуха	Снижение слуха	-	-	+	+
Орган зрения	Помутнение роговицы	-	-	+	++
Скелетно-мышечная	Нестабильность атлanto-окципитального сочленения	-	+++	+++	+++
	Грубые черты лица	-	-	±	±
	Дисплазия ТБС	-	-	++	++
	Множественный дизостоз	-	-	+	+
	Вальгусная деформация коленного сустава	-	-	+++	+++
	Слабость (расшатанность) суставов	-	-	+	+
	Кифоз	-	++	++	++
	Одонтогенная гипоплазия	-	-	++	++
	Низкорослость	-	+	+++	+++
Выбухание грудной клетки	-	+	++	++	

Дыхательная	Рестриктивное заболевание легких	-	-	+	+
Специальные лабораторные тесты	Кератансульфат в моче	n -↑	n -↑	n -↑	n
	Активность N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы или β-галактозидазы в лейкоцитах (в зависимости от подтипа)	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
	Общие ГАГ в моче	n	n -↑	n -↑	n -↑

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

[16]

Исследования	Первоначальная оценка	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Реже 1 раза в 12 мес
<b>Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторные</b>	X		X	
Подтверждение диагноза	X			
Анамнез болезни (сбор анамнеза и жалоб терапевтический)	X			
<b>Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра/врача-терапевта первичный и повторные</b>	X	X		
Измерение роста, измерение массы тела, измерение окружности головы	X	X		
Тест 6-минутной ходьбы (6 МТХ) <sup>1</sup>	X	X		
<b>Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторные</b>	X	X		
<b>Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный и повторные</b>	X		X	
Рентгенография шейного отдела позвоночника и/или рентгенография грудного отдела позвоночника и/или рентгенография поясничного отдела	X		X	

позвоночника (в т.ч., рентгенография позвоночника, специальные исследования и проекции) и/или спиральная компьютерная томография шеи, грудного и поясничного отдела позвоночника (компьютерная томография позвоночника (один отдел)), тазобедренных суставов (компьютерная томография позвоночника (один отдел)), а также рентгенографии верхних и нижних конечностей (рентгенография верхней конечности, рентгенография нижней конечности)				
Магнитно-резонансная томография шеи	X			1р/2 года
<b>Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный и повторные</b>	X		X	
Эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки (Эндоскопия носоглотки)	X		X	
<b>Прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога-оториноларинголога первичный и повторные</b>	X		X	
Проведение тональной аудиометрии (пороговой) /тональной аудиометрии в свободном звуковом поле/речевой аудиометрии/игровой аудиометрии/регистрации	X		X	

и стационарных слуховых вызванных потенциалов (ASSR тест)				
<b>Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторные</b>	X		X	
ФВД (спирометрия) (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)	X		X	
<b>Исследование сна/полисомнография/кардиореспираторный мониторинг</b>	X (при возможности и в соответствии с возрастом)			При возможности, в среднем, 1р/3 года или по показаниям
<b>Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога/врача-детского кардиолога первичный и повторные</b>	X		X	
Регистрация электрокардиограммы	X		X	
Эхокардиография	X		X	
<b>Прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный и повторные</b>	X		X	
Ультразвуковое исследование брюшной полости (комплексное) (с оценкой объема селезенки, печени)	X		X	
<b>Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога/</b>	X		X	

<b>врача-стоматолога-детского первичный и повторные</b>				
<b>Лабораторные исследования</b>				
Определение ГАГ	X	X		
Анализ крови биохимический общетерапевтический (Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови (АСТ), Определение активности аланинаминотрансферазы в крови (АЛТ), исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, Исследование уровня холестерина в крови, Исследование уровня натрия в крови, Исследование уровня калия в крови, Исследование уровня общего кальция в крови, Исследование уровня общего магния в сыворотке крови)	X	X		

<sup>1</sup>-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 пульсоксиметрии, измерения частоты дыханий, измерения частоты сердечных сокращений до и после нагрузки.

## 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 взятие капиллярной крови/взятие крови из периферической вены (забор крови) и натошак.

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

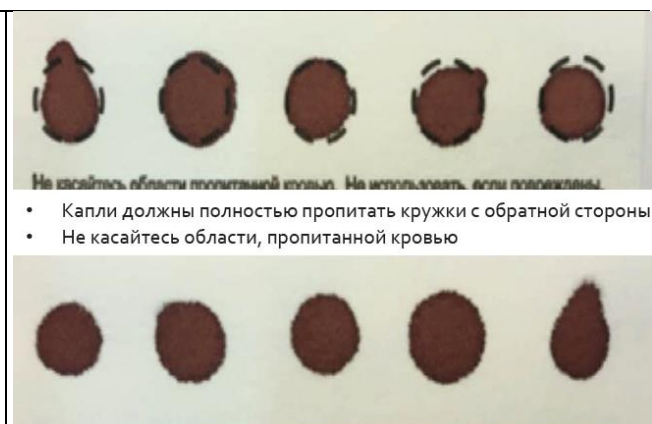


Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на карточку-фильтр

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 салфеткой марлевой медицинской стерильной, смоченной 70% спиртом, промокнуть салфеткой марлевой медицинской стерильной (сухой); - проколоть стерильным одноразовым скарификатором;

- снять первую каплю крови ватным шариком, стерильным сухим;
- 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)**

### **6МТХ – тест 6-минутной ходьбы**

6MWT – тест 6-минутной ходьбы (6 minutes walking test, 6MWT)

Тест 6-минутной ходьбы является одним из наиболее простых и доступных в мировой практике способов оценки выносливости и функциональных возможностей пациентов с кардиологической и легочной патологиями, а также выявления таковых, в том числе и у детей. Перед началом теста и по истечении шести минут специалистом оценивается пройденный путь с точностью до метра, а также переносимость нагрузки по шкале Борга, артериальное давление, пульс, частота дыхания и сатурация кислородом крови. Пациенту необходимо провести измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты сердечных сокращений, измерение частоты дыхания, пульсоксиметрию. Ребёнок должен за 6 минут пройти максимально возможное для себя расстояние на треке в комфортном для себя темпе. Запрещается переходить на бег или прыжки, но можно замедлиться или остановиться, если возникает такая потребность. Дистанцию, пройденную в течение 6 мин (6МТХ), измеряют в метрах оценивают в динамике 1 раз в 6 мес. и сравнивают с данными предыдущего исследования.

Следует помнить, что для данного теста 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 следует немедленно прекратить тест.

6MWT 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 метра, 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 [18].

**Приложение А3.6 Основные мероприятия при оказании помощи пациентам с аллергической реакцией на препарат**

[19].

Аллергическая реакция (АР)	
Остановить инфузию	
Оценить степень аллергической реакции	
Легкая АР: лихорадка, покраснение, сыпь, легкая крапивница.	Тяжелая АР: выраженная крапивница, отек лица, затрудненное дыхание, проявления сердечной недостаточности и др.
Препараты, обладающие жаропонижающими свойствами (ибупрофен** или парацетамол**), антигистаминные средства системного действия в возрастной дозировке	Препараты, обладающие жаропонижающими свойствами (ибупрофен** или парацетамол**), антигистаминные средства системного действия, кортикостероиды системного действия (1-2 мг/кг/сут по преднизолону**), если возникнет необходимость – эпинефрин**. <sup>1</sup>
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).	

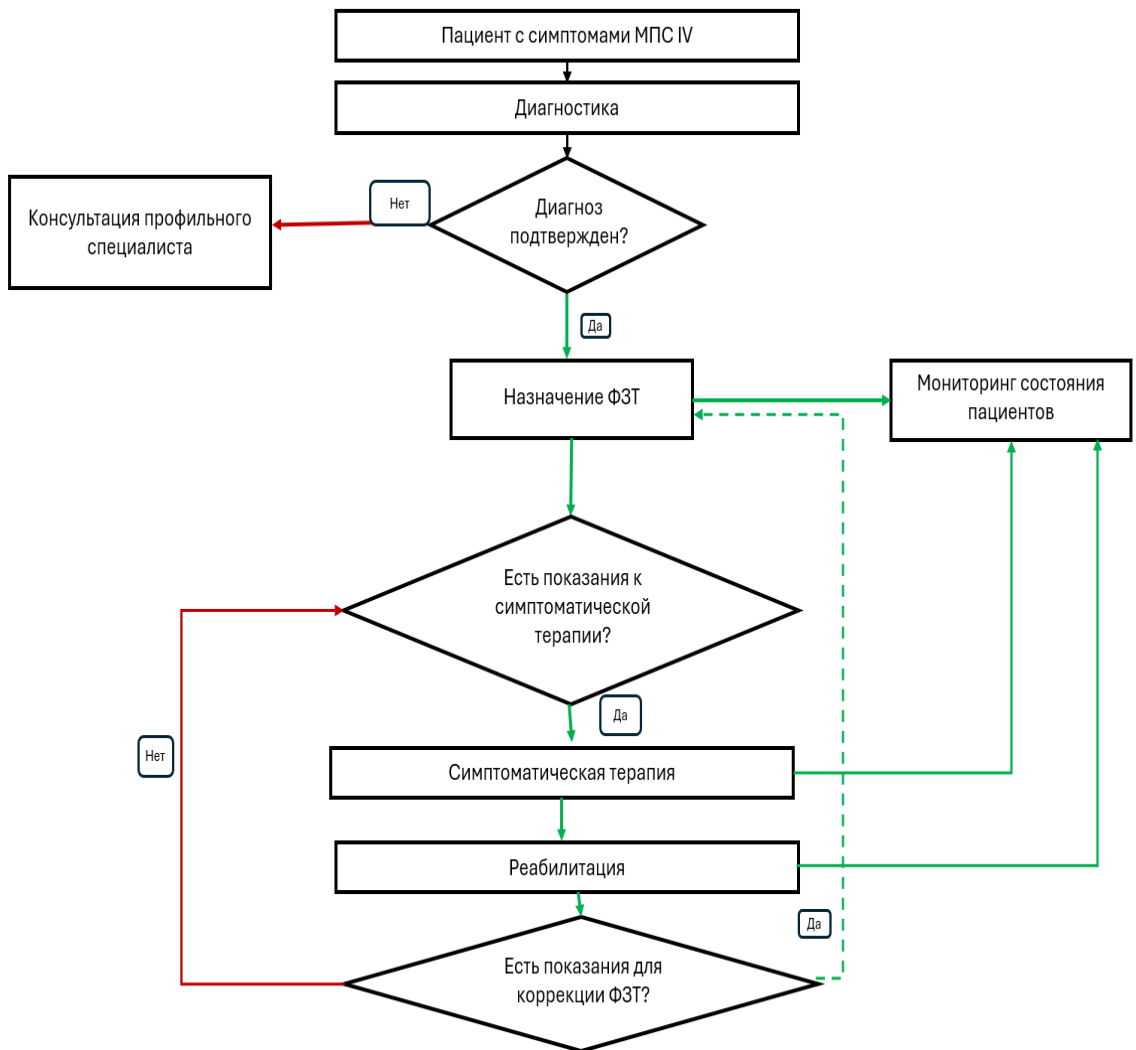
<sup>1</sup> Основные мероприятия при оказании помощи пациентам с анафилактической реакцией см. Приложение А3.7

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

[20,21].

1	Прекратите внутривенное введение лекарственного препарата, которое вызывает анафилаксию или, если пациент начал отмечать изменения в общем самочувствии
2	Оцените кровообращение пациента (исследование пульса), проходимость дыхательных путей (измерение частоты дыхания), проведите психопатологическое обследование (оценка психического состояния), оцените уровень сознания, проведите измерение артериального давления на периферических артериях, наличие кожных проявлений, уточните массу тела (измерение массы тела/сбор анамнеза и жалоб терапевтический)
3	Введите эпинефрин** внутримышечно в передне-боковую поверхность бедра), 0,01 мг/кг (максимум 0,3 мг детям 6-12 лет; 0,15 мг детям до 6 лет). Запишите время, введенную дозу и, при необходимости, повторите через 5-15 мин. Большинству пациентов необходимо 1-2 дозы эпинефрина**. Не рекомендуется введение в одно место 1 мл и более эпинефрина**, так как, обладая большим сосудосуживающим действием, он тормозит и собственное всасывание.
4	Положите пациента на спину если имеется респираторный дистресс и/или рвота; поднимите нижние конечности (пациент не должен стоять, сидеть или двигаться, поскольку это может привести к внезапной смерти в случаях тяжелой анафилактоидной реакции). Запрокиньте и повернуть в сторону голову, выведите вперед и вверх нижнюю челюсть, приоткройте рот, зафиксируйте язык, удалите слизь из верхних дыхательных путей, если в этом появилась необходимость.
5	При показаниях дайте дополнительно кислород (6-8 л/мин) через маску или орофарингеальную трубку (Воздуховод орофарингеальный)
ВАЖНО	Бета - адреноблокаторы уменьшают терапевтический эффект эпинефрина**. Усиливают побочные эффекты эпинефрина** симпатомиметики, дигоксин**.

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



## **Приложение В. Информация для пациента**

### **Синдром Моркио**

Синдром Моркио или мукополисахаридоз IV (МПС IV) – одна из самых редких форм мукополисахаридозов (МПС). По оценкам специалистов, оно встречается крайне редко, с частотой от 1 на 640 000 живорожденных детей в Западной Австралии до 1 на 76 000 живорожденных детей в Северной Ирландии.

За прошедшие годы был создан специальный препарат, который позволяет замедлить прогрессирование болезни, смягчить некоторые из ее проявлений. Однако, наряду с применением этого препарата, необходимо не забывать, о симптоматической терапии, физиотерапии, реабилитации, а главное – позитивном отношении к жизни пациента и членов его 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 расщепление «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 всех пациентов с МПС отсутствует фермент (особый для каждого типа МПС), который необходим для расщепления определенного ГАГ. У пациентов с МПС IV типа отсутствует фермент, называемый галактозамин-6-сульфат-сульфатаза (при МПС IVA) или β-галактозидаза (при МПС IVB), который необходим для расщепления ГАГ – кератансульфата. Нерасщепленный кератансульфат накапливается в клетках, нарушая их работу. Кератансульфат находится, главным образом, в костях и соединительной ткани и его накопление, прежде всего, вызывает множество проблем связанных со скелетом.

#### **Наследование синдрома Моркио**

Синдром Моркио – относится к наследственным заболеваниям и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что болезнь проявляется только в том случае, если оба родителя являются носителями болезни и, хотя сами они не болеют, передают ребенку два пораженных гена (по одному от каждого из родителей). Большинство семей,

где есть ребенок с этим заболеванием, не сталкивались раньше с подобной проблемой. Риск повторного рождения ребенка с МПС IV в семье, где уже есть пациенты детского возраста, составляет 25% на каждую беременность.

Все семьи с МПС IV должны обязательно пройти медико-генетическое консультирование и получить полную информацию от врача-генетика о риске повторного проявления данного заболевания в семье, обсудить со специалистом все 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 инструментальные исследования. Поскольку разные типы МПС очень похожи по своим клиническим проявлениям, необходимо подтвердить диагноз с помощью лабораторных методов.

Подтверждающая диагностика МПС заключается в определении уровня экскреции ГАГ в моче и измерении активности ферментов в клетках крови, пятнах высушенной крови или культуре кожных фибробластов. Для МПС IV проводят определение активности галактозамин-6-сульфат-сульфатаза (при МПС IVA) или  $\beta$ -галактозидаза (при МПС IVB). В дальнейшем рекомендуется проведение ДНК диагностики (если активность фермента была снижена).

Проведение лабораторной диагностики для подтверждения диагноза крайне необходимо, так как от этого зависит выбор лечения, прогноз течения заболевания и определение типа наследования болезни.

### **Клинические проявления синдрома Моркио**

Синдром Моркио – прогрессирующее мультисистемное заболевание и у пациента бывают поражены не только скелет и суставы, страдают также нервная система, органы зрения, слуха, сердечно-сосудистая и бронхолегочная системы.

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

Основная задача врачей, близких и самого пациента с синдромом Моркио – сделать жизнь максимально комфортной, снизить риск тяжелых осложнений, замедлить прогрессирование болезни, смягчить основные симптомы заболевания.

Далее приведены основные проблемы, с которыми сталкиваются пациенты с синдромом Моркио, но это не означает, что они обязательно будут у каждого пациента. Заболевание протекает очень по-разному, даже в одной семье.

### **Раннее развитие, рост**

Поставить диагноз синдрома Моркио новорожденному практически невозможно, так как пациенты рождаются в срок, с нормальными росто-весовыми показателями. Одним из первых симптомов является задержка роста с укорочением туловища и шеи.

### **Внешние особенности**

Младенцы с МПС IV при рождении выглядят обычно, не имеют признаков заболевания. Тем не менее, из-за накопления в тканях и органах патологического материала нарушаются функции клеток, и постепенно развиваются выраженные аномалии скелета и суставов, а также ряд внескелетных проявлений, в том числе поражение дыхательной и сердечно-сосудистой систем, компрессия спинного мозга, нарушения зрения, потеря слуха, поражение зубов, и в меньшей степени —увеличение печени. Пациенты с МПС IV отличается низким ростом с короткими туловищем и шеей. Скелетные проявления, как правило, более выраженные и тяжелые, чем при других МПС. Для МПС IV очень характерна повышенная подвижность (гиперподвижность) суставов, отличающая это заболевание от других типов МПС, и не характерны когнитивные нарушения.

### **Скелет, опорно-двигательная и костно-суставная система**

У пациентов с МПС IV 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. Характерны деформации позвоночника и грудной клетки, X-образная деформация коленных суставов, подвывихи тазобедренных суставов, нарушение походки, гиперподвижность суставов кистей.

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 (вялый парез) мышц, нарушениям при ходьбе, иногда даже к затруднениям с дыханием.

Со временем развивается X-образное искривление нижних конечностей (вальгусная деформация). Большинство врачей считает, 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 не всегда приводит к ожидаемому результату – деформация возвращается спустя какое-то время.

В ряде случаев возникает поражение головок бедренных костей (асептический некроз), что приводит 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).

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: грудная клетка «жесткая» и не может двигаться свободно, не позволяет легким набрать большой объем воздуха. Эти особенности приводят к тому, что пациенты хуже переносят инфекции верхних дыхательных путей и легких.

Первыми симптомами нарушения функции верхних дыхательных путей могут служить ночной храп, шумное дыхание, обструктивное ночное апноэ (кратковременные, до нескольких секунд, задержки дыхания во время ночного сна). Такие проявления должны настораживать, так как в дальнейшем они могут прогрессировать и привести 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 вакцинировать пациентов с МПС обязательно, так как прививки помогают предотвратить развитие заболеваний, поражающих легкие. В том числе важно не пропустить вакцинацию против пневмококковой инфекции, гриппа.

### **Ротовая полость и зубы**

У пациентов с МПС IV зубы покрыты хрупкой эмалью, что приводит к быстрому развитию кариеса.

### **Сердечно-сосудистая система**

Патология сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с МПС проявляется в виде утолщения стенок сердца, изменений со стороны клапанного аппарата (уплотнение створок и хорд клапанов), развития сердечной недостаточности, как с сохраненной, так и со сниженной сократительной способностью миокарда.

Функция клапанов, несмотря на их утолщение в результате отложения ГАГ, может некоторое время не нарушаться. В последующем появляются шумы, характерные для митральной (систолический) и аортальной (диастолический) недостаточности, развивающиеся в результате несостоятельности клапанов. В дальнейшем укорочение хорд и фиброз левого атриовентрикулярного кольца приводят к стенозированию митрального отверстия. Недостаточность трикуспидального и пульмонального клапана обычно клинически не диагностируются. Кроме того, сердечная недостаточность может развиваться с поражением правых отделов сердца, по типу хронического легочного сердца, в результате деформации грудной клетки, поражения легких из-за отложения ГАГ (жесткие легкие).

### **Брюшная полость**

Иногда при синдроме Моркио печень и селезенка увеличены из-за накопления ГАГ (гепатоспленомегалия). Увеличение печени обычно не приводит к нарушению ее функции.

При МПС, как правило, живот увеличен в объеме за счет гепатоспленомегалии и слабости прямых мышц живота. Также часто возникают сочетанные или изолированные грыжи (пупочная, паховая, пахово-мошоночная и средней линии живота). Решение о необходимости оперативного лечения должно приниматься совместно с лечащим врачом, показанием к срочной операции служит ущемление грыжевого выпячивания.

### **Нервная система**

При МПС IV интеллект не страдает – дети и подростки хорошо и с удовольствием учатся. Многие с отличием заканчивают школу и ВУЗ.

При тяжелых формах могут возникать нарушения циркуляции спинномозговой жидкости. В этом случае пациенты жалуются на головные боли. Необходима консультация врача-нейрохирурга для решения вопроса о необходимости оперативного или медикаментозного лечения данного осложнения.

Одним из частых осложнений является стеноз позвоночного канала.

Это опасное осложнение, которое может привести к значительным последствиям, в том числе к двигательным нарушениям, поэтому очень важно чтобы пациент наблюдался у врача-невролога, врача-ортопеда и врача-хирурга. Рентгенография шейного отдела позвоночника, МРТ и КТ могут помочь в визуализации этого осложнения.

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, что затрудняет каждодневную активность пациентов.

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, 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 в этой ситуации пугается и отказывается 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 специалист определит, из-за чего ухудшается зрение.

### **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). Различают 3 степени тугоухости: легкую, умеренную и тяжелую. В зависимости от типа и тяжести поражения слуха применяют различные методы коррекции. 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 IV типа.

### **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 оценить состояние пациента, обосновать лечение, ввести изменения в программы реабилитации и абилитации.

Самым известным является 6 минутный тест ходьбы. Суть его очень простая: оценить выносливость пациента. Пациенту предлагают ходить по длинному коридору в течение 6 минут. Оценивается количество пройденных метров. Когда проводили клинические испытания препарата для лечения МПС разных типов, исследователи проводили такое тестирование до и после начала ферментной терапии, сравнивали результаты группы пациентов, получавших препарат, с результатами тех, кто получал плацебо. Именно тест доказал, что ферментная заместительная терапия улучшает выносливость пациентов и их двигательную активность.

Для диагностики заболевания легких и бронхов необходимо провести определение насыщения артериальной крови кислородом с помощью пульсоксиметра, функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью спирометра. При помощи ФВД определяют, какой максимальный объем воздуха может вдохнуть пациент, насколько быстро происходит газообмен. Во время исследования нужно по команде вдыхать, задерживать воздух, выдыхать. Функциональное тестирование легких (исследование функции легких) не представляет опасности для здоровья. Эти тесты могут выявить заболевания легких, определить степень их поражения и оценить эффективность лечения.

Выслушивание (аускультация) сердца должно быть обязательным и регулярным исследованием для пациентов с мукополисахаридозами. Важным методом изучения сердца является ультразвуковой – эхокардиография (Эхо-КГ), она безопасна, безболезненна и высокоинформативна. Современные приборы позволяют получить одно-, двух- и трехмерное изображение сердца, определить скорость кровотока и давление в различных 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, индекс массы левого желудочка, нарушение сократительной функции (фракция выброса), а также диастолической функции, оценка сердечных клапанов, движение межжелудочковой перегородки)

Кроме того, для выявления нарушения ритма и проводимости сердца необходимо проводить холтеровское мониторирование сердечного ритма, не реже 1 раза в год.

Необходимо регулярно проводить проверку слуха, для того чтобы сразу же начать лечение, если потребуются, и максимально сохранить возможность учиться и общаться.

### **Магнитная резонансная томография**

МРТ позвоночника должна проводиться ежегодно, с особым фокусом на областях, в которых может развиваться компрессия спинного мозга: шейный, грудной, груднопоясничный отделы. Пациенты с синдромом Моркио должны наблюдаться у врача-невролога, врача-хирурга/врача-детского хирурга, врача-травматолога-ортопеда, чтобы они могли контролировать состояние шейного отдела позвоночника. Важно оценивать результаты исследований в динамике, поэтому все снимки следует хранить и предоставлять врачам при каждом следующем исследовании. Компьютерную томографию позвоночника детям часто проводят под наркозом, в том числе, перед планируемым оперативным лечением.

### **Рентгенография**

Рентгенографию шейного отдела позвоночника, рентгенографию грудного отдела позвоночника, рентгенографию поясничного отдела позвоночника, в т.ч., рентгенографию позвоночника, специальные исследования и проекции (в двух проекциях) следует проводить каждый год. Это исследование провести технически проще, чем МРТ, кроме того рентгенография дает больше информации о строении позвонков, но не показывает степень сдавления спинного мозга.

### **Патогенетическая терапия**

Для МПС тип IVA разработана специальная ферментная заместительная терапия. Пациенту еженедельно путем внутривенное введение вводят недостающий фермент. В самой процедуре внутривенного введения фермента нет ничего сложного, и при определенном навыке инфузию можно проводить в любой больнице.

Эффект от терапии во многом зависит от того, когда было начато лечение. Вместе с врачом необходимо перед началом ферментной заместительной терапии обсудить все возможные риски, побочные эффекты и главное – ожидания от лечения. Важно понимать,

что введение фермента не позволит вылечить заболевание, цель терапии – замедлить прогрессирование болезни. Те деформации, которые уже сформировались, терапия не исправит, инфузионная терапия не заменит необходимые хирургические вмешательства.

### **Симптоматическая терапия**

Основная цель симптоматического лечения – скорректировать вызванные заболеванием изменения.

### **Хирургическое лечение**

Существуют различные мнения о необходимости хирургического вмешательства. Но оперативное вмешательство – всегда риск, и прибегать к нему следует только в случае необходимости, решение всегда должно приниматься с участием докторов разных специальностей, в том числе врачей-нейрохирургов, врачей-анестезиологов-реаниматологов. Лучше проводить любые оперативные вмешательства в плановом порядке, тогда врачи могут лучше оценить состояние пациента и подготовиться к операции с учетом особенностей пациента.

Большая сложность при МПС – проведение анестезии. Нестабильность шейного отдела позвоночника у пациентов с МПС увеличивает риск травматического повреждения при ведении анестезии, так как многие виды анестезии связаны с максимальным разгибанием шеи. Часто тугоподвижны суставы челюсти и плохо открывается рот, язык и десны могут быть увеличены.

В этом случае нужно принять специальные меры предосторожности. Интубировать людей с МПС должен опытный врач, имеющий определенные навыки. 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, возможно, потребуется использование гибкого бронхоскопа.

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

### **Скелет и опорно-двигательный аппарат**

Важно найти баланс между возможностью жить максимально полной жизнью и минимизацией осложнений, связанных с особенностями строения скелета пациентов. С одной стороны, не следует чрезмерно ограничивать и опекать детей, но некоторые виды

физической активности, такие, как кувыркание, стойка на голове и ныряние должны быть полностью исключены из-за нестабильности шейного отдела. Разрешаются легкие подскоки, но пациент не должен самостоятельно прыгать на обе ноги, потому что система опоры и координации движений у него слабо развита. Родителям школьников нужно обязательно сообщить учителю физкультуры об особенностях ученика.

Пациенты с синдромом Моркио 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 всем пациентам. Необходимо укреплять грудную мускулатуру, при этом проводить терапию, направленную на развитие пояснично-крестцового отдела. Важно следить, чтобы пациент не перенапрягался и не уставал чрезмерно, поэтому рекомендуется тщательно изучить его физическое состояние и выработать индивидуальные рекомендации.

Рекомендуется заниматься дома, сочетая активные и пассивные упражнения. Комплекс занятий должен включать:

- упражнения на выработку осанки и чувства равновесия;
- упражнения на растяжение;
- Лечебное плавание в бассейне, 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 выполнять специальные упражнения, лучше всего дома или во время игр. Для снятия чрезмерного мышечного напряжения необходимо пособие по подбору ортопедических стелек и обуви, которые выполняют поддерживающую функцию, в некоторых случаях – ортезы, парафиновые ванночки (Воздействие парафином на кисти или стопы (парафиновая ванночка), Воздействие парафином при заболеваниях костной системы), массаж стопы и голени также необходимы.

Важно выполнять упражнения на растяжку мышц задней поверхности бедра и голени. Для улучшения мелкой моторики кистей рук рекомендована лечебная гимнастика для пальцев и ладошек (Лечебная гимнастика при заболеваниях опорно-двигательного аппарата у детей), ее родители могут проводить дома. Лучше всего ввести необходимые упражнения 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 этом случае помогут теплые парафиновые ванночки для рук (Воздействие парафином на кисти или стопы (парафиновая ванночка)), подушечки с прогретыми зернами или мхом, торфом, которые пациент держит в руках во время игр.

После интенсивных занятий электротерапия (воздействие синусоидальными модулированными токами), общий массаж медицинский, подводный душ-массаж лечебный, воздействие лечебной грязью, гидрокинезотерапия с использованием подводных тренажеров 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.

### **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**

Из-за развития клапанных дисфункций нередко рекомендована консультация врача-сердечно-сосудистого хирурга для решения вопроса о необходимости протезирования клапанов сердца.

Из-за часто развивающихся нарушений ритма сердца ставится вопрос об имплантации однокамерного кардиовертера-дефибриллятора/ Имплантация двухкамерного кардиовертера дефибриллятора (кардиовертера-дефибриллятора)/ Имплантация кардиовертер-дефибриллятора трехкамерного (бивентрикулярного), открытым доступом/ Имплантация кардиовертер-дефибриллятора трехкамерного (бивентрикулярного), эндоваскулярным доступом.

### **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 до и после лечения. Это вызвано тем, что некоторые бактерии из ротовой полости могут проникнуть в кровоток 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 зубного врача.

Лечение банального 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 средства системного действия (1 поколения), могут сушить слизистую, делая ее тоньше, капли или спреи для носа с противоотечным или сосудосуживающим эффектом могут повысить кровяное давление и сузить кровеносные сосуды, что нежелательно при МПС.

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

Чтобы нормализовать циркуляцию воздуха в легких, рекомендуется и профилактически, и во время болезни проводить игры с мыльными пузырями, ватой, соломинками для напитков, бумажными пакетами и другими предметами (воздушными шарами, мячами), требующими активной работы дыхательной системы. Для детей постарше, подростков и взрослых можно разработать упражнения для растяжения мышц грудной клетки, чтобы была возможность заниматься 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 пациентам с МПС не нужны, пациенты должны питаться в соответствии с возрастными потребностями.

### ***Взрослая жизнь***

Пациентам необходимо научиться быть независимыми от своих семей. Подростку и взрослому нельзя замыкаться в себе. Нужны друзья, общение и навыки самостоятельной жизни.

Поскольку пациенты имеют нормальный интеллект, необходимо приложить все усилия, чтобы они получили хорошее образование.

### **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](http://www.mpssociety.org)

Международный портал по редким болезням [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Европейская организация, объединяющая пациентов с разными редкими заболеваниями EURORDIS [www.eurordis.org](http://www.eurordis.org)

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

### **Общественные организации и фонды России**

МПС IV 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. В сети «Интернет» вы сможете найти информацию о нескольких общественных организациях, которые помогают семьям с мукополисахаридозами.

### **Помощь семье**

Конечно, многое зависит от врача, сколько он знает про ваше заболевание, правильно ли назначил лечение, хорошо ли объяснил вам принципы терапии. Но не забывайте: от семьи успех лечения зависит не в меньшей степени. Нужно соблюдать рекомендации, ни при каких условиях не терять надежды 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 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. Лечащий врач или врач-генетик не имеет права разглашать медицинскую информацию, поэтому судьба родных – целиком в руках самих пациентов.

**Приложение Г1-ГN. 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:** [39,40,41].

**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.

<b>Баллы</b>	<b>Ощущения одышки</b>
<b>0</b>	Отсутствует
<b>0,3</b>	
<b>0,5</b>	Практически нет (едва заметная)
<b>0,7</b>	
<b>1</b>	Очень слабая
<b>1,5</b>	
<b>2,5</b>	Легкая одышка
<b>3</b>	Довольно тяжелая одышка
<b>4</b>	
<b>5</b>	Тяжелая одышка
<b>6</b>	
<b>7</b>	Сильно выраженная тяжелая одышка
<b>8</b>	
<b>9</b>	
<b>10</b>	Очень выраженная тяжелая одышка (на пределе возможностей)