

Клинические рекомендации

Мукополисахаридоз тип II

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

Возрастная группа: **Взрослые**

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

- Ассоциация медицинских генетиков
- Союз педиатров России

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	10
2.1 Жалобы и анамнез	10
2.2 Физикальное обследование	11
2.3 Лабораторные диагностические исследования	12
2.4 Инструментальные диагностические исследования	14
2.5 Иные диагностические исследования.....	17
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	19
3.1 Патогенетическое лечение.....	19
3.2 Симптоматическое лечение.....	21
3.3 Хирургическое лечение	24

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	26
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	26
6. Организация оказания медицинской помощи	32
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	34
Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи	34
Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи	36
Список литературы.....	37
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	41
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	44
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	47
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	50
Приложение В. Информация для пациента	51
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	66
Приложение Г2. Выраженность клинических проявлений МПС II в разном возрасте.....	68
Приложение Г3. Частота проведения обследования у пациентов с МПС II типа.....	69
Приложение Г4. Тест 6 минутной ходьбы (6MWT).....	71
Приложение Г5. Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови.....	73

Список сокращений

- АЛТ — аланинаминотрансфераза;
- АСТ — аспаратаминотрансфераза;
- ВНП — варианты нуклеотидной последовательности;
- ГАГ — гликозаминогликаны;
- КТ — компьютерная томография;
- МПС — мукополисахаридоз;
- МРТ — магнитно-резонансная томография;
- ССС — сердечно-сосудистая система;
- ТГСК — трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- УЗИ — ультразвуковое исследование;
- ФВД — функция внешнего дыхания;
- ФЗТ — ферментная заместительная терапия;
- ЭКГ — электрокардиография;
- ЭНМГ — электронейромиография;
- Эхо-КГ — эхокардиография;
- ЭЭГ — электроэнцефалография.

Термины и определения

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

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

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

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

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

E 76.1 — Мукополисахаридоз II типа.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В соответствии с дефицитом/отсутствием лизосомных ферментов, соответствующим генным дефектам и тяжести клинической симптоматики, выделяют 11 типов МПС (приложение Г1). В настоящее время выделяют тяжелую и умеренно-тяжелую форму МПС II, в зависимости от скорости прогрессирования поражения различных органов и систем [1].

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

Клиническая картина болезни Хантера разнообразна.

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

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

Костная система: Как правило, при тяжелой форме, уже на втором году жизни отмечается отставание в росте и формируется множественный дизостоз, с тугоподвижностью в суставах, из-за возникающих контрактур. Деформация костей черепа — скафоцефалия, макроцефалия. С ростом ребенка прогрессирует кифоз, сколиоз, формируется воронкообразная деформация грудной клетки. Возникает и прогрессирует ограничение движений в суставах, по этой причине часто кисть деформируется по типу «когтистой лапы». Иногда возникают вальгусные деформации голени.

Органы дыхания: характерны частые респираторные заболевания; повторные отиты, часто приводят к прогрессирующей потере слуха; обструктивные заболевания дыхательных путей [1,5,6].

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

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

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

Нередко формируется сообщающаяся гидроцефалия, спастические пара- и тетрапарезы.

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

Описаны также случаи сдавления спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантаксиального сустава. Краниовертебральный стеноз развивается у пациентов с МПС II вследствие гипоплазии зубовидного отростка С2

позвонок, атлантаксиальной нестабильности, отложение ГАГ в твердой мозговой оболочке и задней продольной связке, что в дальнейшем приводит к компрессионной миелопатии на этом уровне, и как следствие, развитию бульбарных нарушений, центральной дыхательной недостаточности. Симптомы могут включать нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохранных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря.

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

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

Поведенческие нарушения — гиперактивность, расторможенность, агрессивность и упрямство, как правило, имеют место у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами МПС. Проблемы с поведением значительно влияют на повседневную жизнь пациента и его социальную адаптацию. Появляясь на втором году жизни, они продолжают вплоть до 8-12 лет. Регресс когнитивных функций наряду с тяжелой потерей слуха, расстройством сна, особенно обусловленным обструктивным апноэ, оказывают существенное влияние на поведение ребенка и молодого взрослого. По мере нарастания когнитивного дефицита к гиперактивности и агрессивности присоединяются

аутистические черты, отмечается постепенная потеря навыков экспрессивной и импрессивной речи. Медикаментозная терапия, направленная на контроль разрушительного поведения, часто бывает неэффективной. В дальнейшем прогрессирование нейродегенеративных изменений приводит к деменции, двигательным нарушениям, что нивелирует особенности поведения.

Сердечно-сосудистая система: характерно поражение клапанов сердца. Наиболее часто отмечается формирование порока митрального клапана, на втором месте поражение аортального, затем трикуспидального и клапана легочной артерии. Кардиомиопатия наблюдается редко.

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

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

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

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

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

2.1 Жалобы и анамнез

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

- отягощенный семейный анамнез (сходные симптомы у родных братьев и родственников по материнской линии);
- низкий рост;

- огрубление черт лица;
- частые респираторные заболевания;
- задержка психомоторного развития (только для тяжелой формы болезни)
- задержка/регресс психического развития (только для тяжелой формы болезни)
- снижение слуха;
- снижение зрения;
- множественный дизостоз (деформации черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей);
- нарушение осанки (кифоз, сколиоз);
- рецидивирующие грыжи (чаще двусторонние);
- ухудшение переносимости физических нагрузок;
- слабость в конечностях;
- тугоподвижность в суставах;
- трудности подъема из положения сидя и лёжа;
- изменение походки;
- неловкость мелкой моторики;
- нарушение контроля за функциями тазовых органов;
- апноэ во сне.

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

2.2 Физикальное обследование

При физикальном обследовании целесообразно обратить внимание на основные клинические проявления МПС II:

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

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

Обращаем внимание, что, согласно требованиям к разработке клинических рекомендаций, к каждому тезису-рекомендации необходимо указывать силу рекомендаций и доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР). Для многих тезисов УУР и УДД будет низким по причине отсутствия посвященных им клинических исследований высокого дизайна. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

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

- **Рекомендуется** определение уровня гликозаминогликанов мочи и электрофоретическое исследование гликозаминогликанов мочи всем пациентам с клиническими признаками мукополисахаридозов с целью подтверждения диагноза [2, 14, 44].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарий: *электрофоретическое исследование гликозаминогликанов мочи является одним из первых подтверждающих биохимических тестов для МПС II типа. При количественном анализе (исследование спектра гликозаминогликанов в моче методом спектрофотометрии) выявляют повышение концентрации ГАГ с мочой, при проведении электрофореза ГАГ (исследование спектра гликозаминогликанов в моче методом электрофореза) — повышенную экскрецию дерматансульфата и гепарансульфата с мочой. Эти изменения наблюдаются также при МПС I, VII типов. Уровень ГАГ является возраст-зависимым параметром. Также при легкой форме МПС II концентрация ГАГ в моче может быть лишь незначительно повышена.*

- **Рекомендуется** определение активности идуронат-2-сульфатазы в процессе мультиплексного определения активности лизосомных ферментов (идуронатсульфатаза, N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидаза, N-ацетилгалактозамин-6-сульфат-сульфатаза, арилсульфатаза В, трипептидил-пептидаза 1) в пятнах высушенной крови методом тандемной масс-спектрометрии (комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип II) всем пациентам с клиническими признаками мукополисахаридозов с целью подтверждения диагноза [2, 12, 14, 16, 17].

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

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

- **Рекомендуется** определение мутаций в гене *IDS* в крови методом секвенирования по Сэнгеру всем пациентам со сниженной активностью фермента идуронат-2-сульфатазы с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [1, 2, 12, 14, 16, 17].

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

Комментарий: тест необходим для верификации диагноза на молекулярно-генетическом уровне. Выявление патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) в гене *IDS* делает возможным обследование родственников пробанда, выявление гетерозиготных носительниц МПС II, а также проведение пренатальной и преимплантационной генетической диагностики. Большинство ВНП у пациентов с МПС II могут быть выявлены с помощью секвенирования по Сэнгеру всех экзонов и прилегающих к ним участков интронов гена, но в небольшом проценте случаев стандартных методов диагностики может быть недостаточно для диагностики. Примерно в 20% случаев причиной болезни являются крупные перестройки гена, что может потребовать применения дополнительных, более сложных молекулярно-генетических тестов.

- **Рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при мукополисахаридозах [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: при проведении биохимического анализа проводят определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина, триглицеридов, альбумина, глюкозы, креатинина, общего белка, натрия, калия, общего кальция в крови.

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови всем пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов [32, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *проводят исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, оценку гематокрита, исследование скорости оседания эритроцитов, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула). В связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций, аспирационной пневмонии у пациентов с МПС рекомендуется проведение данного исследования не реже 5 раз в год.*

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) и/или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости всем пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью оценки размеров печени и селезенки [2, 14, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** рентгенография шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью выявления множественного дизостоза [2, 22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *так же при необходимости проводят рентгенографию верхних и нижних конечностей. Выявляются множественные дизостозы — скафоцефалия, гипоплазия зубовидного отростка С2-позвонка, дорсолюмбарный кифоз в результате платиспондиллии, поясничный гиперлордоз. Определяются широкие ребра, короткие изогнутые ключицы, гипоплазия головок плечевых костей и варусная деформация плечевых костей в проксимальных отделах, дистальные эпифизы костей предплечья скошены друг к другу. Задержка формирования ядер окостенения. Пястные кости кистей укорочены и сужены — «заострены» в проксимальных отделах, «скошенность» вертлужных впадин, деформированные, уплощенные головки бедренных костей и вальгусная деформация шеек бедренных костей.*

- **Рекомендуется** проведение рентгеноденситометрии пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью определения минеральной плотности ткани и диагностики остеопороза [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проведение электронейромиографии стимуляционной одного нерва и игольчатой одного нерва пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе

постановки диагноза с целью оценки функционального состояния мышечных тканей, нервов и нервно-мышечной передачи [27, 33].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: стимуляционная ЭНМГ позволяет определить сдавление срединного нерва до появления симптомов и должна проводиться ежегодно, начиная с возраста 4-5 лет.

- **Рекомендуется** проведение тональной аудиометрии всем пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью выявления тугоухости [2, 34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: так же возможно проведение тимпанометрии. Для данного заболевания характерна тугоухость разной степени выраженности. Она может быть кондуктивной или нейросенсорной или носить смешанный характер. Раннее выявление тугоухости позволяет улучшить качество жизни пациентов, обеспечить им лучшее общение и обучение.

- **Рекомендуется** проведение исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью оценки состояния бронхолегочной систем [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: обычно проводят спирометрию, при условии возможности выполнения маневра пациентом.

- **Рекомендовано** проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки пациентам с клиническими признаками МПС II при наличии аускультативных изменений в легких в процессе постановки диагноза с целью выявления патологии дыхательной системы [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендовано** проведение электроэнцефалографии всем пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью своевременной диагностики эпилепсии [2, 39, 40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проведение электроэнцефалографии с видеомониторингом всем пациентам с клиническими признаками МПС II, у которых были эпилептические приступы в анамнезе, в процессе установки диагноза с целью подтверждения диагноза,

уточнения формы эпилепсии и проведения дифференциальной диагностики эпилептических приступов [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проведение кардиореспираторного мониторинга (пульсоксиметрия и мониторинг электрокардиографических данных) пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе установки диагноза с целью диагностики обструктивного апноэ сна, заболеваний органов сердечно-сосудистой системы и дыхания [35, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: для диагностики обструктивного апноэ сна проводится полисомнография/ кардиореспираторный мониторинг, которая позволяет определить характер дыхательных нарушений (исключить центральный генез, связь с гипертрофией аденоидов, сердечной недостаточностью или комплекс причин), патологию сердечно-сосудистой системы. Исследование проводится не реже 1 раза в год. В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» нет услуги «Полисомнография», в связи с чем возможно использование набора услуг: электроэнцефалография с видеомониторингом, суточное мониторирование артериального давления, регистрация электрокардиограммы, мониторирование электрокардиографических данных, холтеровское мониторирование сердечного ритма, расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных, электромиография накожная (одна анатомическая зона), электроокулография, определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия)) [46].

- **Рекомендовано** регистрация электрокардиограммы, эхокардиографии, холтеровского мониторирования сердечного ритма всем пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе установки диагноза с целью диагностики патологии сердечно-сосудистой системы [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: суточного мониторирования артериального давления может проводиться при необходимости. Регулярное проведение (не реже 1 раза в 12 месяцев) регистрации ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровского мониторирования сердечного ритма, суточного мониторирования артериального давления необходимо пациентам с данной патологией, так как с раннего возраста у них отмечаются сердечно-сосудистые нарушения.

- **Рекомендуется** магнитно-резонансная томография позвоночника (один отдел) пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью выявления компрессии спинного мозга [2, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при необходимости проводят магнитно-резонансную томографию позвоночника с применением комбинированного ингаляционного наркоза. Исследование необходимо проводить не реже 1 раза в 24 месяца. Нестабильность атлантаксиального сочленения может быть выявлена при рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, однако для подтверждения компрессии спинного мозга вследствие утолщения его оболочек и формирующихся аномалий позвонков требуется проведение МРТ [2, 35].*

- **Рекомендуется** магнитно-резонансная томография головного мозга пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью выявления гидроцефалии и других аномалий головного мозга [2, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при необходимости проводят магнитно-резонансную томографию головного мозга с применением комбинированного ингаляционного наркоза. Исследование необходимо проводить не реже 1 раза в 24 месяца [2, 35].*

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный всем пациентам с клиническими признаками МПС II с целью проведения дифференциально-диагностического поиска среди других наследственных болезней и определения оптимального объема генетических исследований [1, 37, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача) первичный всем пациентам с клиническими признаками МПС II с целью диагностики и лечения сопутствующей терапевтической патологии [1, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный всем пациентам с клиническими признаками МПС II с целью диагностики и лечения сопутствующей патологии нервной системы [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный всем пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с

целью диагностики и лечения ортопедических нарушений [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *ортопедическая коррекция нарушения осанки, контрактур суставов с использованием нехирургических методов включает физиопроцедуры и лечебную физкультуру, используют ортопедические устройства. По показаниям осуществляют хирургическое лечение синдрома карпального канала, проводится эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, корригирующие остеотомии для исправления оси конечностей.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога первичный всем пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью диагностики и лечения патологических состояний челюстно-лицевой области [29, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *дополнительно могут потребоваться прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-ортопеда; прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-хирурга; прием (осмотр, консультация) врача-челюстно-лицевого хирурга [29, 37].*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный всем пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью выявления глаукомы, изменения прозрачности глазных сред и состояния сетчатки [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *необходимо проводить офтальмоскопию, гониоскопию, биомикроскопию переднего отдела глаза, глазного дна, кератопахиметрию, тонометрию глаза. У пациентов с МПС II не характерно помутнение роговицы. У некоторых пациентов развивается глаукома, пигментная дистрофия сетчатки. Редко — отек диска зрительного нерва.*

- **Рекомендуется** прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный всем пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью оказания клиничко-психологической помощи [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача сурдолога-оториноларинголога первичный всем пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью своевременной диагностики поражения ЛОР-органов [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *поражение ЛОР-органов является одной из частой сопутствующей патологией. Дебют воспалительных заболеваний уха, горла и носа и у пациентов с МПС приходится на ранний детский возраст. Отмечают частые сочетанные поражения — снижение слуха, рецидивирующие острые средние отиты, остановки дыхания во сне,*

постоянное затруднение носового дыхания, риниты. Пациентам с МПС может потребоваться проведение фиброларингоскопии в связи с патологическими изменениями гортани (утолщение голосовых связок, увеличение и отечность черпаловидных хрящей).

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный всем пациентам с клиническими признаками МПС II в процессе постановки диагноза с целью диагностики нейрохирургической патологии, решения вопросов о необходимости и объеме нейрохирургического вмешательства [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** проводить 6-минутный тест с ходьбой у пациентов с клиническими признаками МПС II с сохранным навыком самостоятельной ходьбы (если не проводился последние 6 мес.) в процессе постановки диагноза с целью первичной оценки выносливости (Приложение Г4) [2, 13-15].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

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

Лечение МПС тип II включает как патогенетическое лечение — назначение ФЗТ, так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с МПС тип II предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием врача-невролога, врача-генетика, врача-кардиолога, врача-пульмонолога, врача-гастроэнтеролога, врача-физиотерапевта и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания.

3.1 Патогенетическое лечение

- **Рекомендовано** прием (осмотр, консультация) врача-генетика (или другого специалиста, имеющего опыт лечения пациентов с МПС II) первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с мукополисахаридозом 2 типа с целью назначения патогенетического лечения и контроля его эффективности и безопасности [1, 37, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендовано** назначение/корректировка ферментной заместительной терапии препаратом идурсульфаза**/идурсульфаза бета** пациентам с мукополисахаридозом 2 типа с целью замедления прогрессирования заболевания, уменьшения размеров печени и селезенки, улучшения функции сердца, снижения уровня экскретируемых ГАГ [10, 13-15, 19].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *назначение и корректировку ФЗТ может осуществлять врач-генетик, врач-терапевт, врач общей практики (семейный врач), врач-невролог или другой специалист, имеющий опыт лечение пациентов с МПС II.*

ФЗТ позволяет значительно улучшить состояние пациентов, добиться уменьшения размеров селезёнки и печени, увеличения показателей функции внешнего дыхания, снижения уровней ГАГ в моче. Препараты не проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), поэтому не позволяют скорректировать неврологические нарушения.

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

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

Из-за риска возникновения аллергических реакций в ответ на инфузию, пациентам назначаются антигистаминные препараты в сочетании жаропонижающими непосредственно перед инфузией. При возникновении нежелательной реакции инфузию нужно остановить, до разрешения симптомов и затем продолжить инфузию со скоростью на половину меньше той с которой она проводилась. При развитии анафилактической/анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Следует придерживаться современных стандартов неотложной терапии [12,16].

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

Тяжелые или опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного применения ФЗТ.

*Препараты идурсульфазы** и идурсульфазы бета** производятся на разных линиях клеток, имеют разные МНН и не являются взаимозаменяемыми. Переключение с одного препарата на другой возможно только в случае возникновения неконтролируемых серьезных НЯ, повторяющихся несмотря на адекватную премедикацию перед инфузией. Решение о переводе должно приниматься только по заключению врачебного консилиума.*

3. 2 Симптоматическое лечение

Лечение хронических заболеваний (поведенческих нарушений, офтальмологических нарушений, ортопедической патологии, судорожного синдрома, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, рецидивирующих отитов, частых респираторных заболеваний и др.) у пациентов с МПС II необходимо проводить с учетом действующих клинических рекомендаций, принимая во внимание результаты комплексной оценки со стороны всех органов и систем и персонализированные цели пациента.

- **Рекомендовано** проведение медикаментозной премедикации (группой препаратов антигистаминные средства системного действия и/или группой другие анальгетики и антипиретиками) всем пациентам с МПС II при появлении побочных аллергических реакций в процессе проведения инфузии ФЗТ с целью купирования состояния [11, 24, 38].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *у пациентов с МПС, получающих ФЗТ, как и при в/в введении любого другого белкового препарата, могут развиваться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакций гиперчувствительности аллергического типа), происходящее или во время инфузии или в течение дня проведения инфузии. При развитии аллергических реакций могут применяться препараты группы кортикостероиды системного действия (например, преднизолон**). При появлении побочных реакций в процессе/после инфузии рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным стандартам оказания медицинской помощи (противорвотные препараты, антигистаминные средства системного действия, другие анальгетики и антипиретики, кортикостероиды системного действия).*

- **Рекомендуется** рассмотреть вопрос о необходимости применения препаратов группы А06АD осмотические слабительные средства пациентам с МПС II с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта с целью нормализации состояния [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *возможно использование препарата А06АD11 Лактулоза** по 15-45 мл в сутки. Для назначения/корректировки терапии необходим прием (осмотр, консультация) врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача) и/или врача-гастроэнтеролога.*

- **Рекомендуется** рассмотреть вопрос о необходимости применения препаратов группы N03 противозлептические препараты пациентам с МПС II, страдающим от эпилепсии, с целью купирования и профилактики возникновения будущих приступов [2, 39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *общая распространенность эпилепсии при мукополисахаридозах составляет около 30%, хотя показатели разных исследователей могут варьироваться. Вероятно, отсутствует разница между лечением эпилепсии у пациентов с мукополисахаридозом и другими пациентами поэтому следует придерживаться стандартных рекомендаций по лечению эпилепсии [36]. Для назначения и/или корректировки терапии необходим прием (осмотр, консультация) врача-невролога.*

- **Рекомендуется** рассмотреть вопрос о необходимости применения препаратов группы N03AX другие противозлептические препараты пациентам с МПС II, страдающим от хронической нейропатической боли, с целью купирования болевого синдрома и улучшения качества жизни [41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *для назначения и/или корректировки терапии необходим прием (осмотр, консультация) врача-невролога. Положительного эффекта фармакотерапии хронической боли у пациентов с МПС можно добиться при учёте принимаемых пациентом препаратов и регулярном мониторинге безопасности лечения. Эффективны препараты, воздействующий на центральные механизмы формирования хронической боли. При лечении болевого синдрома у пациента следует использовать наименее инвазивный способ.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача) первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с МПС II, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [1, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный и повторный (при необходимости) пациентам с МПС II, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *при офтальмологических нарушениях проводится лечение по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании рекомендаций по лечению*

соответствующих нозологий.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-сурдолога-оториноларинголога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с МПС II, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *рецидивирующие отиты, частые респираторные заболевания верхних дыхательных путей требуют проведения симптоматической, антибактериальной терапии.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с МПС II, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *у пациентов с МПС при наличии эпилептических приступов рекомендовано использование препаратов и схем лечения, на основании клинических рекомендаций по лечению эпилепсий. Лечение поведенческих нарушений проводится неврологом, обычно используются препараты группы снотворные и седативные средства, анксиолитики, другие антипсихотические средства. Выбор препарата, дозировка, длительность курса определяются индивидуально. Начинают прием данных препаратов под тщательным врачебным контролем в условиях круглосуточного/дневного стационара.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с МПС II, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *ортопедическая коррекция нарушения осанки, контрактур суставов с использованием нехирургических методов включает физиопроцедуры и лечебную физкультуру, используют ортопедические устройства. По показаниям осуществляют хирургическое лечение синдрома карпального канала, проводится эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, корригирующие остеотомии для исправления оси конечностей.*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный и повторный

(при необходимости) всем пациентам с МПС II, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *рекомендовано участие мультидисциплинарной команды в ведении сердечной недостаточности у пациентов с МПС II. При лечении артериальной гипертонии у пациентов с МПС II рекомендовано назначение антигипертензивной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертония у взрослых».*

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с МПС II, имеющим патологию, требующую хирургического вмешательства, с целью решения вопросов о необходимости и объеме хирургического вмешательства, назначения симптоматического лечения, контроля его эффективности и безопасности [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный и повторный (при необходимости) пациентам с МПС II, при наличии показаний, с целью решения вопросов о необходимости и объеме нейрохирургического вмешательства, назначения симптоматического лечения, контроля его эффективности и безопасности [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный и повторный (при необходимости) всем пациентам с МПС II, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *частые заболевания верхних и нижних дыхательных путей требуют проведения симптоматической, антибактериальной терапии.*

3.3 Хирургическое лечение

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

- **Рекомендуется** рассмотреть вопрос о необходимости проведения операции невролиз и декомпрессия нерва пациентам с МПС II с сохранным интеллектом и нарушением

функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам ЭНМГ с целью достижения быстрого и стойкого улучшения функций верхних конечностей [22].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *необходим прием (осмотр, консультация) врача-хирурга и/или врача-нейрохирурга. Частота рецидивов карпального туннельного синдрома у пациентов с различными типами МПС неизвестна. Поскольку повторная компрессия медианного нерва вследствие рубцевания или отложения гликозаминогликанов возможна, необходимо продолжать наблюдение.*

- **Рекомендуется** рассмотреть вопрос о необходимости проведения вентрикулоперитонеального шунтирования пациентам с МПС II типа, страдающим от гидроцефалии, с целью купирования данного патологического состояния [42].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *показаниями для проведения вмешательства могут являться сообщающаяся гидроцефалия с прогрессирующим увеличением желудочков по данным МРТ и/или подтверждённым повышением давления цереброспинальной жидкости более 250-300 см водного столба. Необходим прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга.*

- **Рекомендовано** рассмотреть вопрос о необходимости проведения операции декомпрессия позвоночного канала микрохирургическая пациентам с МПС II, имеющим диагностированный стеноз шейного отдела позвоночника, с целью устранения стеноза [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: *необходим прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга. 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 [22, 23, 26].*

- **Рекомендуется** рассмотреть вопрос о необходимости проведения операции эндопротезирование ортопедическое тазобедренного сустава и/или эндопротезирование ортопедическое коленного сустава пациентам с МПС II при наличии показаний и отсутствии эффекта от консервативной терапии с целью восстановления функций, устранения деформаций и улучшения качества жизни [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: необходим прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда с целью решения вопроса о необходимости и объеме возможного хирургического вмешательства [43].

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

Специфической реабилитации пациентам с МПС II не требуется. В круг реабилитационных мероприятий пациентам с МПС II могут быть включены занятия с психологом, отдых в специализированных санаториях, а также социальная адаптация с участием специалистов и социальных работников, курсы массажа. Специфические методы реабилитации при наличии осложнений указаны в соответствующих разделах.

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

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный и повторный (при необходимости)/диспансерный прием врача-генетика всем пациентам с МПС II с установленным диагнозом и/или его официальным представителям, с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной генетической диагностики [1, 37, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: гемизиготные мужчины имеют единственную пораженную X-хромосому, которую передают только своим дочерям, но не сыновьям. Учитывая тип наследования данного заболевания (X-сцепленный), для каждой последующей беременности: у женщины-носительницы риск рождения мальчика с МПС II составляет 50%, риск рождения девочки-носительницы — 50%; у мужчины с МПС II (гемизиготного) риск рождения девочки-носительницы — 100%.

5.1 Пренатальная диагностика

- **Рекомендуется** рассмотреть вопрос о возможности проведения пренатальной и преимплантационной генетической диагностики всем семьям,отягощенным хотя бы

одним случаем МПС II, для каждой последующей беременности, с целью профилактики наследственной патологии [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: преимплантационную генетическую диагностику эмбриона и пренатальную диагностику проводят путем измерения активности идуранатсульфатазы в клетках ворсин хориона, а также методами прямой или косвенной ДНК-диагностики для семей с известным генотипом.

5.2 Диспансерное наблюдение

Заболевание имеет мультисистемную природу и необратимые, прогрессирующие клинические проявления, что обуславливает необходимость наблюдения не только узкими специалистами (врачами-оториноларингологами, врачами-хирургами, врачами-офтальмологами, врачами-кардиологами, врачами-пульмонологами, врачами-неврологами, врачами-стоматологами), но и врачами-физиотерапевтами, медицинскими логопедами, медицинскими психологами и работниками паллиативных служб.

Пациенты с МПС II должны постоянно находиться под наблюдением; 1 раз в 6-12 мес. (в соответствии с тяжестью состояния) показано комплексное обследование в многопрофильных стационарах. Длительность нахождения в стационаре / дневном стационаре 10-14 дней. Наблюдение пациентов по месту жительства (в амбулаторно-поликлинических условиях) должно осуществляться постоянно. Лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в Приложении Г3.

- **Рекомендуется** определение уровня гликозаминогликанов мочи и электрофоретическое исследование гликозаминогликанов мочи не реже 1 раза в 6 месяцев в процессе диспансерного наблюдения всем пациентам с мукополисахаридозом 2 типа с целью контроля эффективности патогенетической терапии [14, 44, 45].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

- **Рекомендуется** проводить 6-минутный тест с ходьбой у пациентов с МПС II с сохраненным навыком самостоятельной ходьбы (если не проводился последние 6 мес.) в процессе диспансерного наблюдения с целью оценки выносливости и контроля эффективности ФЗТ (Приложение Г4) [2, 13-15].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови всем пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения (частота — по показаниям) с целью оценки

основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов [32, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *проводят исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, оценка гематокрита, исследование скорости оседания эритроцитов, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула). В связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций, аспирационной пневмонии у пациентов с МПС II рекомендуется проведение данного исследования не реже 5 раз в год.*

- **Рекомендуется** проведение анализа крови биохимического общетерапевтического всем пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения с целью определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при мукополисахаридозах [32].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *проводят определение активности аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина, билирубина связанного (конъюгированного), холестерина, триглицеридов, альбумина, глюкозы, креатинина, общего белка, натрия, калия, общего кальция в крови. Исследование проводят каждые 6 месяцев.*

- **Рекомендуется** ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и/или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости всем пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения (частота — по показаниям) с целью оценки динамики размеров печени и селезенки [2, 14, 16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендуется** рентгенография шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника всем пациентам с МПС II не реже 1 раза в 12 месяцев в процессе диспансерного наблюдения с целью выявления множественного дизостоза и контроля за состоянием [2, 14, 16, 22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *так же при необходимости проводят рентгенографию верхних и нижних конечностей. В ряде случаев необходимо проведение рентгенографии шейного, грудного и*

поясничного отдела позвоночника с функциональными пробами. При недостаточной информативности исследований, возможно проведение компьютерной томографии шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника. Выявляются множественные дизостозы — скафоцефалия, гипоплазия зубовидного отростка С2-позвонка, дорсолюмбарный кифоз в результате платиспондилии, поясничный гиперлордоз. Определяются широкие ребра, короткие изогнутые ключицы, гипоплазия головок плечевых костей и варусная деформация плечевых костей в проксимальных отделах, дистальные эпифизы костей предплечья скошены друг к другу. Задержка формирования ядер окостенения. Пястные кости кистей укорочены и сужены — «заострены» в проксимальных отделах, «скошенность» вертлужных впадин, деформированные, уплощенные головки бедренных костей и вальгусная деформация шеек бедренных костей.

- **Рекомендуется** магнитно-резонансная томография позвоночника (один отдел) не реже 1 раза в 24 месяца пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения с целью выявления компрессии спинного мозга [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при необходимости проводят магнитно-резонансную томографию позвоночника с применением комбинированного ингаляционного наркоза. Нестабильность атлантаксиального сочленения может быть выявлена при рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, однако для подтверждения компрессии спинного мозга вследствие утолщения его оболочек и формирующихся аномалий позвонков требуется проведение МРТ.

- **Рекомендуется** проведение рентгеноденситометрии всем пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения (частота — по показаниям) с целью определения минеральной плотности ткани, выявления остеопороза, контроля за состоянием пациента [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- **Рекомендуется** проведение электронейромиографии стимуляционной одного нерва и электронейромиографии игольчатыми электродами одного нерва пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения (частота — по показаниям) с целью оценки функционального состояния мышечных тканей, нервов и нервно-мышечной передачи [27, 33].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: стимуляционная ЭНМГ позволяет определить сдавление срединного нерва даже до появления симптомов и должна проводиться, начиная с возраста 4-5 лет ежегодно.

- **Рекомендовано** проведение исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения (частота — по показаниям) с целью оценки эффективности проводимой терапии, контроля за состоянием бронхолегочной системы [35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: обычно проводят спирометрию, при условии выполнения пациентом маневра...

- **Рекомендовано** регистрация электрокардиограммы, проведение эхокардиографии, холтеровского мониторирования сердечного ритма всем пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения (частота — по показаниям) с целью оценки состояния сердца [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: суточного мониторирования артериального давления может проводиться при необходимости. Регулярное проведение ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления необходимо пациентам с данной патологией, так как с раннего возраста у них отмечаются сердечно-сосудистые нарушения.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный и повторный/диспансерный прием врача-травматолога-ортопеда пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения, при наличии показаний, с целью контроля состояния, назначения симптоматического лечения и контроля его эффективности и безопасности [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: ортопедическая коррекция нарушения осанки, контрактур суставов с использованием нехирургических методов включает физиопроцедуры и лечебную физкультуру, используют ортопедические устройства. Консультация необходима не реже 1 раза в 6 мес-1 год или чаще по показаниям. По показаниям осуществляют хирургическое лечение синдрома карпального канала, проводится эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава, корригирующие остеотомии для исправления оси конечностей.

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача сурдолога-оториноларинголога первичный и повторный/диспансерный прием врача сурдолога-оториноларинголога всем пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения с целью контроля состояния, своевременной диагностики и лечения патологии ЛОР-органов [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: поражение ЛОР-органов является одной из частой сопутствующей патологией. Дебют воспалительных заболеваний уха, горла и носа и у пациентов с МПС приходится на ранний детский возраст. Отмечают частые сочетанные поражения — снижение слуха, рецидивирующие острые средние отиты, остановки дыхания во сне, постоянное затруднение носового дыхания, риниты. Пациентам с МПС может потребоваться проведение фиброларингоскопии в связи с патологическими изменениями гортани (утолщение голосовых связок, увеличение и отечность черпаловидных хрящей). Консультация необходима не реже 1 раза в 6 мес-1 год или чаще по показаниям.

Рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога первичный и повторный (при необходимости) пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения с целью диагностики и лечения патологических состояний челюстно-лицевой области [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: дополнительно могут потребоваться прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-ортопеда; прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-хирурга; прием (осмотр, консультация) врача-челюстно-лицевого хирурга [29, 37].

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный и повторный (при необходимости) пациентам с МПС II в процессе диспансерного наблюдения, при наличии показаний, с целью назначения симптоматического лечения, решения вопросов о необходимости и объеме нейрохирургического вмешательства, контроля его эффективности и безопасности [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

5.3 Вакцинация

Диагноз МПС II не является противопоказанием к проведению вакцинации с использованием вакцин любого типа [Приказ Минздрава России от 06.12.2021 №1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», Методические указания МУ 3.3.1.1095—02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок, 50, 51], в том числе, для вакцинации против коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) [52]. Вакцинация против коронавирусной инфекции нового типа (COVID-19) проводится по эпидемиологическим

показаниям. Противопоказания — согласно Инструкциям к соответствующим препаратам.

6. Организация оказания медицинской помощи

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

6.1. Организация парентерального введения

В данном разделе основное внимание уделяется организации длительной патогенетической ферментзаместительной терапии в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий», доставляемым путем внутривенной инфузии:

- 1) проведение инфузий через постоянный венозный доступ, если это возможно [47];
- 2) венозный доступ может быть обеспечен небольшими катетерами, установленными в периферические вены, в центральные вены, и полупостоянные центральные венозные доступы с подкожными резервуарами [47];
- 3) применение центральных венозных доступов является предпочтительным: периферические вены со сравнительно медленным кровотоком будут раздражаться высокой осмотической нагрузкой, крайними значениями рН и химической природой некоторых активных и вспомогательных веществ. Флебит, тромбофлебит или инфильтрация тканей могут приводить к потере вены для лечения и, возможно, повреждению тканей. Скорость кровотока в центральных венах обеспечивает быстрое разбавление вводимых веществ, что избавляет от необходимости жесткого контроля концентрации вводимых веществ при использовании для введения центральных венозных доступов. При быстром естественном разбавлении кровотоком нет необходимости в дополнительных объемах инфузионных сред, что может иметь значение для отдельных пациентов [47];
- 4) при инфузии через центральные венозные доступы следует обращать внимание на выбор скорости введения и учитывать вероятность повышения токсичности, побочных эффектов при ее увеличении [47].

6.2. Организация маршрутизации пациента и движения лекарственного препарата для патогенетической ферментзаместительной терапии

В данном разделе основное внимание уделяется организации схемы маршрутизации пациентов, а также включение в схемы маршрутизации всех муниципальных образований субъекта РФ.

- 1) для каждого субъекта РФ следует разработать и утвердить схемы маршрутизации пациентов с МПС, утвердить приказом руководителя Территориального органа управления здравоохранением.
- 2) применение лекарственного препарата патогенетической ферментзаместительной терапии, закупленного в рамках льготного лекарственного обеспечения в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» следует организовать в

медицинской организации, имеющей лицензию на медицинскую деятельность по любому профилю в условиях стационара дневного пребывания или в условиях круглосуточного стационара [48].

3) при утверждении схем маршрутизации пациентов, следует предусмотреть маршрутизацию самого лекарственного препарата с применением термоиндикаторов для контроля температурного режима хранения и транспортирования медицинских иммунобиологических препаратов в системе "холодовой цепи" [49], необходимого для обеспечения непрерывности патогенетической ферментзаместительной терапии в лекарственной форме «концентрат для приготовления раствора для инфузий» до места выполнения лекарственного назначения непосредственно пациенту в медицинской организации.

Показания для плановой госпитализации:

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

Показания для неотложной/экстренной госпитализации:

- острые заболевания;
- обострения хронических болезней;
- отравления и травмы, состояния, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационные отделения или отделения интенсивной терапии (в том числе побочные реакции, происходящие во 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.

Показания к выписке пациента из стационара:

- отсутствие угрозы жизни пациента;
- отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;

- стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;
- необходимости перевода пациента в другую медицинскую организацию или учреждение социального обеспечения

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

При проведении наркоза и интубации необходимо помнить о высоком риске компрессии спинного мозга вследствие нестабильности атлантоаксиального сустава. Короткая шея, ограничение подвижности нижней челюсти, увеличение языка, выраженная гипертрофия аденоидов и миндалин создают проблемы при проведении анестезиологического пособия, поэтому предпочтение следует отдавать местному или региональному обезболиванию. Пациент предварительно консультируется врачом-кардиологом, оториноларингологом, анестезиологом, невропатологом. Обязательно проведение полного кардиологического обследования, полисомнографии (для выявления степени дыхательных нарушений), при необходимости - эндоскопии носоглотки и компьютерной томографии легких. Оперативное вмешательство с анестезией необходимо проводить в крупных медицинских центрах, имеющих отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так как интубация и последующая экстубация у таких пациентов может вызвать затруднения [2, 14, 20].

Наблюдение пациентов по месту жительства (в амбулаторно- поликлинических условиях) должно осуществляться постоянно. Лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в Приложение Г3. Заболевание имеет мультисистемную природу и необратимые, прогрессирующие клинические проявления, что обуславливает необходимость наблюдения не только узкими специалистами (оториноларингологами, хирургами-ортопедами, офтальмологами, кардиологами, пульмонологами, невропатологами, стоматологами), но и физиотерапевтами, логопедами, психологами и работниками паллиативных служб [2, 14, 20].

Пациенты с МПСII должны постоянно находиться под наблюдением; 1 раз в 6 мес. проходить обследование в многопрофильных стационарах. Длительность нахождения в стационаре / дневном стационаре 21-28 дней. Необходимые осмотры врачей-специалистов, лабораторные и инструментальные обследования.

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача) первичный	Да/нет
2.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	Да/нет

3.	Выполнено определение уровня гликозаминогликанов мочи и электрофоретическое исследование гликозаминогликанов мочи	Да/нет
4.	Выполнено определение уровня гликозаминогликанов мочи и электрофоретическое исследование гликозаминогликанов мочи не реже 1 раза в 6 месяцев	Да/нет
5.	Выполнено определение активности идуронат-2-сульфатазы в процессе мультиплексного определения активности лизосомных ферментов (идуронатсульфатаза, N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидаза, N-ацетилгалактозамин-6-сульфат-сульфатаза, арилсульфатаза В, трипептидил-пептидаза 1) в пятнах высушенной крови методом тандемной масс-спектрометрии (комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип II)	Да/нет
6.	Выполнено определение мутаций в гене <i>IDS</i> в крови методом секвенирования по Сенгеру всем пациентам со сниженной активностью фермента идуронат-2-сульфатазы	Да/нет
7.	Выполнена магнитно-резонансная томография позвоночника (один отдел) не реже 1 раза в 24 месяца	Да/нет
8.	Выполнена рентгенография шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника не реже 1 раза в 12 месяцев	Да/нет
9.	Назначена/скорректирована ферментная заместительная терапия препаратом идурсульфаза**/идурсульфаза бета** пациентам с мукополисахаридозом II типа	Да/нет
10.		
11.	Выполнен 6-минутный тест с ходьбой у пациентов с сохраненным навыком самостоятельной ходьбы (если не проводился последние 6 мес.)	Да/нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-терапевта/врача общей практики (семейного врача) первичный	Да/нет
2.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный	Да/нет
3.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-травматолога-ортопеда первичный	Да/Нет
4.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный	Да/Нет
5.	Выполнена рентгенография шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника не реже 1 раза в 12 месяцев	Да/нет
6.	Выполнена магнитно-резонансная томография позвоночника (один отдел) не реже 1 раза в 24 месяца	Да/нет
7.	Назначена/скорректирована ферментная заместительная терапия препаратом идурсульфаза**/идурсульфаз бета**) пациентам с мукополисахаридозом II типа	Да/нет
8.	Выполнен 6-минутный тест с ходьбой у пациентов с сохранным навыком самостоятельной ходьбы (если не проводился последние 6 мес.)	Да/нет

Список литературы

1. Neufeld E., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses// In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8 ed. New York. NY: McGraw-Hill. 2001. P.3421-52.
2. Scarpa M, Almásy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011; 6:72. Published 2011 Nov 7. doi:10.1186/1750-1172-6-72.
3. Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szymańska A, et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):82. Published 2017 May 2. doi:10.1186/s13023-017-0635-z.
4. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders//*JAMA*. 1999. V.281. P.249–54.
5. Martin R, Beck M, Eng C, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008;121(2): e377-e386. doi:10.1542/peds.2007-1350.
6. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(5):589-595. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.01.017.
7. Biswas J., Nandi K., Sridharan S., Ranjan P. Ocular manifestation of storage diseases// *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2008. V.19. P.507–11.
8. Thappa D. M., Singh A., Jaisankar T. J., Rao R., Ratnakar C. Pebbling of the Skin: A Marker of Hunter's Syndrome// *Pediatric Dermatology*.1998. V.15. №5. P.370– 3.
9. Barbier A.J., Bielefeld B., Whiteman D.A. et al. The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase// *Mol Genet Metab*. 2013. V.110. №3. P.303–10.
10. Kim C., Seo J., Chung Y., Ji H.J., Lee J., Sohn J. Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo// *J. Hum. Genet*. 2017. V.62. P.167–74.
11. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders// *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009. V.47. №1. P.100–6.
12. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3):267-277. doi:10.1007/s00431-007-0635-4.
13. Sampayo-Cordero M, Miguel-Huguet B, Pardo-Mateos A, et al. Agreement between results of meta-analyses from case reports and clinical studies, regarding efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS-II). A new tool for evidence-based medicine in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):230. Published 2019 Oct 21. doi:10.1186/s13023-019-1202-6.
14. Bradley LA, Haddow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genet Med*. 2017;19(11):1187-1201. doi:10.1038/gim.2017.30.
15. da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD008185. Published 2016 Feb 5. doi: 10.1002/14651858.CD008185.pub4.
16. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010;33(4):589-604. doi:10.1590/S1415-47572010005000093.
17. Rezende M. M. et al. Brazilian reference values for MPS II screening in dried blood spots— A fluorimetric assay // *Clinical biochemistry*. 2014. V. 47. № 13-14. P. 1297-9.
18. Human Gene Mutations Database. Qiagen HGMD Professional

19. Okuyama T., Tanaka A., Suzuki Y. et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II, MPS II) // *Mol Genet Metab.* 2010. V.99. P.18–25.
20. Guffon N., Heron B., Chabrol B. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with Hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study // *Orphanet J Rare Dis.* 2015. V.10. P.43.
21. Jurecka A., Zuberuber Z., Opoka-Winiarska V. et al. Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: a report of 5 cases and a review of the literature // *Mol Genet Metab.* 2012. V.107. P.508–12.
22. Миронов С.П., Колесов С.В., Переверзев В.С., Колбовский Д.А., Кулешов А.А., Ветрилэ М.С., Казьмин А.И. Опыт хирургического лечения краниовертебрального стеноза у пациентов с мукополисахаридозом I, II, VI типов // *Хирургия позвоночника.* 2018. Т.15. №4. С.32-40.
23. Williams N., Challoumas D., Eastwood D. M. Does orthopaedic surgery improve quality of life and function in patients with mucopolysaccharidoses? // *Journal of Children's Orthopaedics.* 2017. V.11. №4. P.289-97.
24. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S100-S106. doi:10.5414/cpp47100.
25. Mendelsohn N. J., Harmatz P., Bodamer O. et al. Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Data from the Hunter Outcome Survey // *Genetics in Medicine.* 2010. V.12. №12. P.816–22.
26. Remondino R. G. et al. Clinical Manifestations and Surgical Management of Spinal Lesions in Patients With Mucopolysaccharidosis: A Report of 52 Cases // *Spine deformity.* 2019. V. 7. №. 2. P. 298-303.
27. Kwon JY, Ko K, Sohn YB, et al. High prevalence of carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Am J Med Genet A.* 2011;155A:1329–1335
28. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol.* 2010;33(4):589–604.
29. Yoon JH, Lee HI, Jang JH, et al. Oral manifestation and root canal therapy of the patient with mucopolysaccharidosis. *Restor Dent Endod.* 2019;44(2):e14. Published 2019 Apr 4. doi:10.5395/rde.2019.44. e14
30. Вшакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: автореферат дис. ...доктора медицинских наук: 14.01.08, Екатеринбург, 2019.- 47 с.
31. 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; 8:71. Published 2013 May 11. doi:10.1186/1750-1172-8-71.
32. Ватанская И.Ю., Стрекозова И.П., & Котелевская И.Т. (2016). Мукополисахаридоз II типа в практике терапевта. *Актуальная инфектология*, (3 (12)), 93-99. doi: 10.22141/2312-413x.3.12.2016.81721
33. Bäumer T, Bühring N, Schelle T, Münchau A, Muschol N. Nerve ultrasound in clinical management of carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(11):1172-1179. doi:10.1111/dmcn.13127

34. Silveira MRMD, Buriti AKL, Martins AM, Gil D, Azevedo MF. Audiometric evaluation in individuals with mucopolysaccharidosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73: e523. Published 2018 Dec 3. doi:10.6061/clinics/2018/e523
35. Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1228-e1239. doi:10.1542/peds.2008-0999
36. Scarpa M, Lourenço CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:55-61. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.10.006
37. Mitchell J, Berger KI, Borgo A, et al. Unique medical issues in adult patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Intern Med*. 2016; 34:2-10. doi: 10.1016/j.ejim.2016.05.017
38. Pérez-López J, Moltó-Abad M, Muñoz-Delgado C, Morales-Conejo M, Ceberio-Hualde L, Del Toro M. Efficacy of Idursulfase therapy in patients with Mucopolysaccharidosis type II who initiated enzyme replacement therapy in adult age. A systematic review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2018;124(3):216-227. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.04.013
39. Giugliani R, Villarreal ML, Valdez CA, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol*. 2014;37(2):315-329. doi:10.1590/s1415-47572014000300003
40. *Lysosomal Storage Diseases: Early Diagnosis and New Treatments*. R. Parini, G. Andria, John Libbey Eurotext, 2010, pp. 73-80
41. Politei JM, Gordillo-González G, Guelbert NB, et al. Recommendations for Evaluation and Management of Pain in Patients With Mucopolysaccharidosis in Latin America. *J Pain Symptom Manage*. 2018;56(1):146-152. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.03.023
42. Faragher MW, Stark RJ. Hunter syndrome complicated by hydrocephalus and an endogenous anticoagulant. *J Clin Neurosci*. 1997;4(2):252-255. doi:10.1016/s0967-5868(97)90083-7
43. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. 2007 Nov 6 [Updated 2018 Oct 4]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/>.
44. Piraud M, Boyer S, Mathieu M, Maire I. Diagnosis of mucopolysaccharidoses in a clinically selected population by urinary glycosaminoglycan analysis: a study of 2,000 urine samples. *Clin Chim Acta*. 1993;221(1-2):171-181. doi:10.1016/0009-8981(93)90031-x
45. Christianto A, Watanabe H, Nakajima T, Inazu T. Idursulfase enzyme replacement therapy in an adult patient with severe Hunter syndrome having a novel mutation of iduronate-2-sulfatase gene. *Clin Chim Acta*. 2013; 423:66-68. doi: 10.1016/j.cca.2013.04.022
46. Moreira GA, Kyosen SO, Patti CL, Martins AM, Tufik S. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI in a reference center. *Sleep Breath*. 2014;18(4):791-797. doi:10.1007/s11325-014-0944-6
47. Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 13.09.2021 N 23 "О Руководстве по определению возможности использования лекарственной формы лекарственного препарата в педиатрической практике или в отношении отдельной группы педиатрической популяции в целях указания соответствующих сведений в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению"
48. Приказ Росздравнадзора от 04.05.2021 N 3881 «Об утверждении Ведомственной программы профилактики нарушений обязательных требований при осуществлении государственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности,

федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств и государственного контроля за обращением медицинских изделий»

49. "МУ 3.3.2.2437-09. 3.3.2. Медицинские иммунобиологические препараты. Применение термоиндикаторов для контроля температурного режима хранения и транспортирования медицинских иммунобиологических препаратов в системе "холодовой цепи". Методические указания" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 21.01.2009).
50. Naur OM, Anggraini A, Indraswari BW, Wandita S, Wibowo T, Haksari EL. Immunisation issues in patient with mucopolysaccharidosis: A case report. *Med J Malaysia*. 2020 May;75(Suppl 1):51-52
51. Ramos BCF, Aranda CS, Cardona RSB, Martins AM, Solé D, Clemens SAC, Clemens R. Vaccination strategies for people living with inborn errors of metabolism in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2023 Mar-Apr;99 Suppl 1(Suppl 1):S70-S80
52. Yoldaş Çelik M, Canda E, Yazıcı H, Erdem F, Yazıcı Özkaya P, Bal Sahbudak Z, Kalkan Uçar S, Çoker M. COVID-19 and Vaccination Status in Lysosomal Storage Diseases: A Single-Center Experience. *Turk Arch Pediatr*. 2023 May;58(3):262-267

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

1. **Анисимова Инга Вадимовна** — к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи-врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
2. **Байдакова Галина Викторовна** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков
3. **Баранов Александр Александрович** — акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
4. **Вашакмадзе Нато Джумберовна** — д.м.н., руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
5. **Воскобоева Елена Юрьевна** — к.м.н., в.н.с. лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»
6. **Журкова Наталия Вячеславовна** — 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
7. **Захарова Екатерина Юрьевна** — д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM)

8. **Кузенкова Людмила Михайловна** — д.м.н., начальник центра детской психоневрологии, г.н.с., заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России
9. **Куцев Сергей Иванович** — академик РАН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
10. **Ларионова Валентина Ильинична** — д.м.н., ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", член Российского общества медицинских генетиков
11. **Михайлова Людмила Константиновна** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»
12. **Михайлова Светлана Витальевна** — д.м.н., заведующая отделением медицинской генетики РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
13. **Моисеев Сергей Валентинович** — д.м.н., заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России
14. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** — акад. 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 педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
15. **Никитин Сергей Сергеевич** — д.м.н., профессор, председатель Совета правления РОО «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», заведующий кафедрой генетики неврологических болезней ИВДПО ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»
16. **Пашков Александр Владимирович** — к.м.н., зав. отделом оториноларингологии и сурдологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского»

17. **Подклетнова Татьяна Владимировна** — к.м.н., с.н.с. лаборатории редких наследственных болезней у детей ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России
18. **Семячкина Алла Николаевна** — д.м.н., г.н.с. отделения клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков
19. **Смирнова Ольга Яковлевна** — врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
20. **Субботин Дмитрий Михайлович** — врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова»
21. **Удалова Ольга Васильевна** — к.м.н., ООО «Медико-генетический центр «Геном»», председатель Нижегородского отделения РОМГ, руководитель Центра медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород
22. **Федосеенко Марина Владиславовна** — к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 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.

Клинические рекомендации созданы на основании обзора литературы 1992-2023 гг., в т.ч., современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с метаболическими болезнями.

Мукополисахаридозы относятся 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 качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий проводилась в соответствии с унифицированной шкалой, приведенной в таблицах 1-3.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
2. Врачи- педиатры;
3. Врачи-терапевты;
4. Врачи-генетики;
5. Врачи-лабораторные генетики;
6. Врачи-кардиологи;
7. Врачи-детские кардиологи;
8. Врачи- неврологи;
9. Врачи- рентгенологи;
10. Врачи функциональной диагностики;
11. Врачи-оториноларингологи;
12. Медицинские психологи;
13. Студенты медицинских ВУЗов;
14. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

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)

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. Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (N 323-ФЗ от 21.11.2011).
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» от 21.04.2022 № 274н
3. Постановление Правительства №403 от 26.04 2012г "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих угрожающими и хронически прогрессирующими редкими орфанными заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности и его регионального сегмента".
4. Критерии оценки качества медицинской помощи (Приказ МЗ РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»).
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2014 г. N 834н "Об утверждении унифицированных форм медицинской документации, используемых в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и порядков по их заполнению".
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. N 1177н "Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства".
7. 5.4. 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»
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16 мая 2019 г. N 302н "Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях "
9. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р "Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг"

10. Приказ Минздрава России от 6 июня 2013 г. N 354н "О порядке проведения патологоанатомических вскрытий" (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 16 декабря 2013 г., регистрационный N 30612)
11. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
12. Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
13. Приказ Минздрава России от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
14. 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».
15. 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».
16. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
17. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. n 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы";
18. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
19. Информационное письмо Минздрава России от 17.12.2019 № 3175/25-2 по вопросам особенностей осуществления закупок лекарственных препаратов (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);

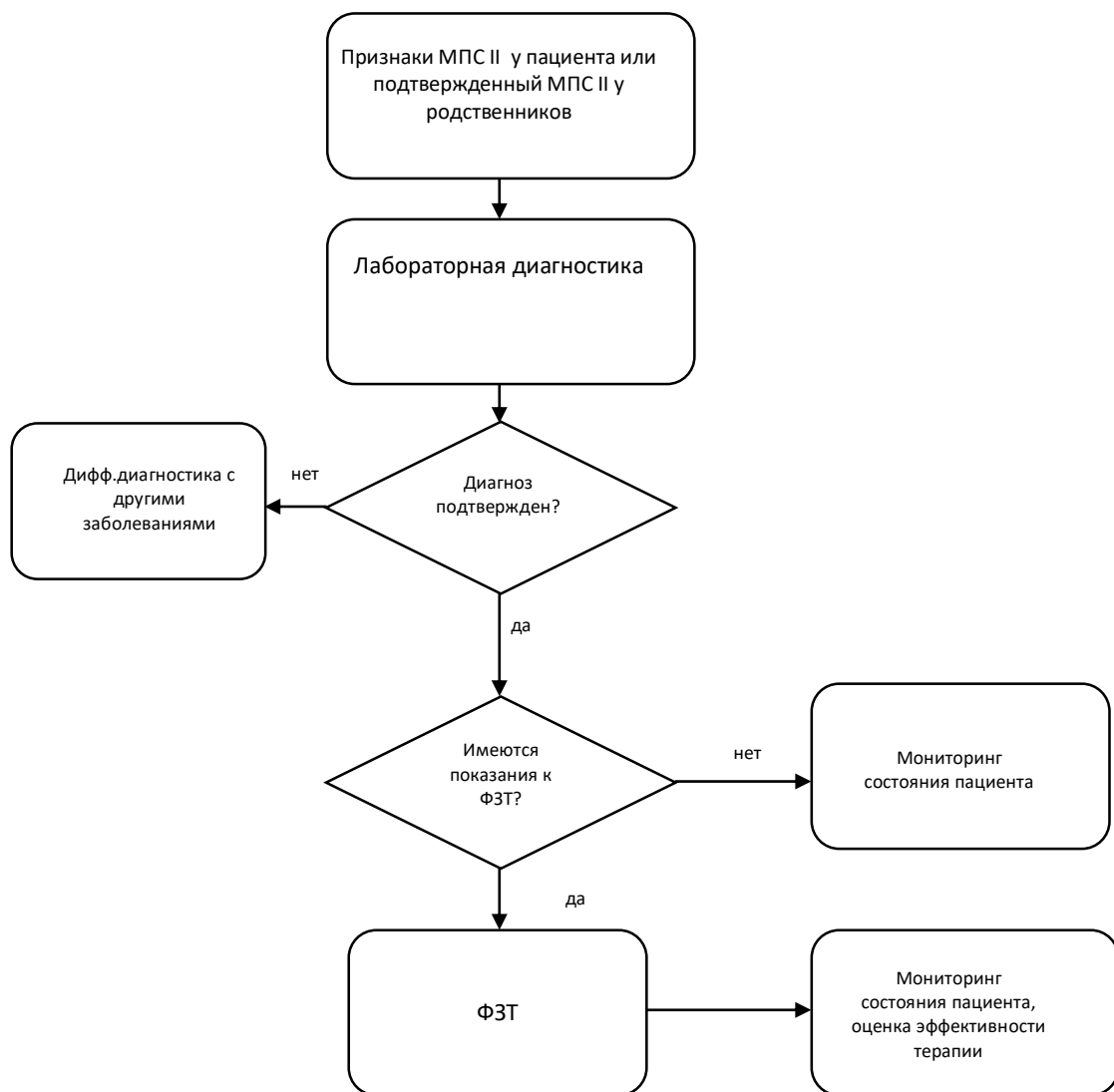
Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».

Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Синдром Хантера

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

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

Патогенез.

При всех мукополисахаридозах нарушается обмен (расщепление) гликозаминогликанов (ГАГ) — особых структурных компонентов соединительной ткани. ГАГ — это длинные цепочки молекул сахара, которые соединяются с белками и служат важным строительным материалом для костей, хрящей, кожи, сухожилий, клапанов сердца и многих других тканей. ГАГ содержатся в вязкой синовиальной жидкости, которая увлажняет суставы, входят в состав клапанов сердца, суставов и сухожилий. 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 пациентов с МПС отсутствует фермент (особый для каждого типа МПС), который необходим для расщепления определенного гликозаминогликана.

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

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

Тяжесть заболевания определяется степенью активности фермента идуронат-сульфатазы. Исследования показали, что при более легких формах болезни, активный

фермент присутствует в организме в небольшом количестве. К сожалению в настоящее время нет способа спрогнозировать, тяжелой или легкой будет болезнь. Форма заболевания устанавливается клинически врачом по совокупности симптомов и скорости прогрессирования заболевания.

МПС II очень редкое заболевание. По оценкам специалистов его частота приблизительно 1: 100 000 - 1: 150 000 новорожденных.

Наследование синдрома Хантера.

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

В случае подтверждения носительства заболевания возможно проведение пренатальной диагностики — т.е. на ранних сроках беременности определить, будет ли ребенок болен или здоров.

Следует также отметить, что мать пациента в ряде случаев может не являться носителем заболевания и риск повторного рождения в семье пациента минимальный.

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

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

Как устанавливают диагноз?

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

Клинические проявления синдрома Хантера.

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

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

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

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

Раннее развитие, рост.

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

Умственное развитие.

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

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

Внешние особенности.

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

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

Скелет, опорно-двигательная и костно-суставная система.

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

нуждается в хирургическом лечении. Если искривление позвоночника или сколиоз прогрессирует, то требуется оперативное лечение.

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

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

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

Органы дыхания.

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

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

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

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

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

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

Ротовая полость и зубы.

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

Сердечно-сосудистая система.

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

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

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

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

Брюшная полость.

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

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

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

Нервная система.

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

для решения вопроса о необходимости оперативного или медикаментозного лечения данного осложнения.

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

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

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

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

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

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

Орган зрения.

Накопление ГАГ происходит во многих тканях, в том числе и в роговице, поэтому может наблюдаться ее помутнение. Одним из признаков изменения роговицы является непереносимость яркого света, так как помутнение вызывает неправильное преломление

света. В этом случае могут помочь солнечные очки. Если помутнение роговицы тяжелое — ухудшается зрение, особенно при тусклом свете.

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

Орган слуха.

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

Лечение, наблюдение и плановые обследования.

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

Наблюдение, плановые обследования и тесты.

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

Самым известным является 6-минутный тест ходьбы. Суть этого теста очень простая- оценить выносливость пациента. Пациенту предлагают ходить по длинному коридору 6 минут. Тест оценивается количеством пройденных шагов за это время. Когда проводили первые клинические испытания препарата для лечения МПС разных типов,

исследователи оценивали этот показатель до и после начала ферментной терапии и сравнивали с группой пациентов, получавших плацебо. Именно этот тест показал, что ферментная заместительная терапия улучшает выносливость пациентов и их двигательную активность.

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

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

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

Магнитная резонансная томография.

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

Рентгенография.

Рентген шейного и груднопоясничного отделов позвоночника в двух проекциях следует проводить каждые 1-3 года. Это исследование провести технически бывает

проще, чем МРТ, кроме того рентгенография дает больше информации о строении позвонков.

Симптоматическое лечение.

Основная цель симптоматического лечения — скорректировать вызванные заболеванием изменения.

Скелет и опорно-двигательная система костно-суставная система.

Важно найти баланс между возможностью жить максимально полной жизнью и не допускать осложнений заболевания, связанными с особенностями строения скелета. С одной стороны, не следует чрезмерно ограничивать и опекать пациента, но важно помнить, что некоторые виды физической активности, такие как кувыркание, стойка на голове и ныряние должны быть полностью исключены из-за нестабильности шейного отдела. Разрешаются легкие прыжки, но нельзя допускать самостоятельные прыжки на обе ноги, потому что система опоры и координации движений у пациентов не совсем развита. Родителям школьников нужно обязательно сообщить об этом учителю физкультуры.

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

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

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

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

Расслабляющий массаж и подводный массаж оказывают весьма благоприятное действие.

Отдельного внимания требуют деформированные ступни и кисти.

Чтобы поддерживать подвижность ступней необходимо проводить гимнастику, лучше всего дома или во время игр. Для снятия чрезмерного мышечного напряжения

необходима ортопедическая обувь, стельки и вкладыши, которые выполняют поддерживающую функцию, в некоторых случаях — ортезы. Ванночки, массаж ног также необходимы.

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

Для улучшения мелкой моторики кистей рук рекомендована интенсивная гимнастика для пальцев и ладошек, которую родители могут проводить дома. Лучше всего ввести ее в повседневные домашние ритуалы, например, во время еды за столом. Игры с участием ладоней и пальцев очень по душе детям, но во время упражнений на растяжение могут появиться жалобы на боль и неприятные симптомы. В данном случае хорошо помогают теплые ванночки для рук, подушечки с прогретыми зернами или мхом, торфом, которые пациент держит в руках во время игр.

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

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

Хирургическое лечение.

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

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

Орган слуха.

Нейросенсорная и кондуктивная тугоухость в большинстве случаев могут компенсироваться подбором слуховых аппаратов (слуховые импланты среднего уха).

Сердечно-сосудистая система.

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

Инфекции.

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

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

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

Чтобы нормализовать циркуляцию воздуха в легких, рекомендуется проводить игры с мыльными пузырями, ватой, соломинками для напитков, бумажными пакетами и другими предметами, требующими активизации работы дыхательной системы. Возможны

игры с воздушными шарами или мячами. Для детей постарше или подростков можно разработать зарядку на растяжение мышц грудной клетки, которую родители смогут проводить самостоятельно.

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

Диетотерапия.

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

Взрослая жизнь

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

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

Подростки с легкой формой синдрома Хантера проходят нормальные стадии полового созревания. У таких пациентов могут быть дети. Все дочери мужчины с синдромом Хантера будут носителями заболевания, но его сыновья будут подвержены заболеванию только в случае, если мать является носителем.

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.

Общественные организации и фонды России.

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

Помощь семье.

Не забывайте — значительная часть успеха зависит от семьи. Нужно соблюдать все рекомендации, ни при каких условиях не терять надежду и самому стать экспертом в

заболевании. Ищите и читайте отечественные и зарубежные статьи и рекомендации, общайтесь с семьями, фондами, общественными организациями, не стесняйтесь задавать вопросы. Это очень важно, особенно сейчас, когда информация и научные данные стремительно обновляются, накапливаются данные международного опыта в области лечения, диспансерного наблюдения, реабилитации. 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 МПСИ могут помочь своим родственникам, просто сообщив им о необходимости пройти диагностику. Если диагноз будет установлен рано — до начала необратимых изменений внутренних органов, лечение будет гораздо эффективнее. Тестирование также необходимо для выявления носительниц болезни, поскольку они имеют высокий риск передачи заболевания своим сыновьям и должны иметь эту информацию. Лечащий врач или врач-генетик не имеет права разглашать медицинскую информацию, поэтому судьба родных — целиком в руках самих пациентов.

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

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

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

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

Приложение Г1. Классификация мукополисахаридозов

МПС	Подтип	Синдром	Ген	Ферментный дефект	Локус	OMIM
I	МПС I H	Гурлер	<i>IDUA</i>	Дефицит альфа-L-идуронидазы	4p16.3	607014
	МПС I H/S	Гурлер-Шейе				607015
	МПС I S	Шейе				607016
II	МПС II	Хантера	<i>IDS</i>	Дефицит идуронат-2-сульфатазы	Xq28	309900
III	МПС IIIA	Санфилиппо	<i>SGSH</i>	Дефицит гепаран-N-сульфатазы	17q25.3	252900
	МПС IIIB		<i>NAGLU</i>	Дефицит N-ацетил- α -D-глюкозаминидазы Дефицит N-ацетил- α -глюкозаминидазы	17q21.2	252920
	МПС IIIC		<i>HGSNAT</i>	Дефицит гепаран- α -глюкозаминид N-ацетилтрансферазы	8p11.21	252930
	МПС IIID		<i>GNS</i>	Дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы	12q14	252940
IV	МПС IVA	Моркио	<i>GALNS</i>	Дефицит галактозамин-6-сульфатазы	16q24/3	253000
	МПС IVB		<i>GLB1</i>	Дефицит β -галактозидазы	3p21.33	253010
VI	МПС VI	Марото-Лами	<i>ARSB</i>	Дефицит N-ацетилгалактозамин-4-	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 Г2. Выраженность клинических проявлений МПС II в
разном возрасте**

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

Приложение Г3. Частота проведения обследования у пациентов с МПС

II типа

Исследования	Первоначальная оценка	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Один раз в 2 года
Прием врача-генетика	X			X	
Подтверждение диагноза	X				
Анамнез болезни	X				
Клинический осмотр терапевта	X	X			
Рост, вес, окружность головы	X		X		
Выносливость ¹	X		X		
Осмотр врача-невролога	X	X			
Осмотр врача-нейрохирурга	X			X	
Компьютерная томография или МРТ головного мозга	X				X
Электроэнцефалограмма (при наличии показаний – с видеомониторингом)	X			X	
Стимуляционная ЭНМГ	X			X	
Осмотр врача-оториноларинголога	X	X			
Осмотр врача-сурдолога-оториноларинголога	X			X	
Тональная аудиометрия	X			X	
Осмотр врача-офтальмолога	X			X	
Оценка остроты зрения	X			X	
Офтальмоскопия	X			X	
Исследование роговицы	X			X	
Осмотр врача-пульмонолога	по показаниям				
Определение функции внешнего дыхания (ФВД)	X			X	
Кардиореспираторный мониторинг	X			X	
Осмотр врача-кардиолога	X		X		
Электрокардиограмма	X			X	
Эхокардиография	X			X	
Осмотр врача-травматолога-ортопеда	X		X		
Рентгенографии скелета	X			X	
УЗИ органов брюшной полости	X			X	
Осмотр врача-физиотерапевта	По показаниям				

Прием врача по лечебной физкультуре	По показаниям				
Осмотр врача-стоматолога	По показаниям				
Лабораторные исследования					
Определение ГАГ	X		X		
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды)	X		X		

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

Приложение Г4. Тест 6 минутной ходьбы (6MWT)

Название на русском языке: тест 6-минутной ходьбы

Оригинальное название (если есть): The six minute walking test (6MWT)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Laboratories, A. T. S. C. o. P. S. f. C. P. F. (2002). "ATS statement: guidelines for the six-minute walk test." Am J Respir Crit Care Med 166(1): 111-117.

Тип (подчеркнуть):

шкала оценки

индекс

вопросник

другое

Назначение: определение выносливости пациентов с целью оценки эффективности терапии

Содержание (шаблон): В тесте оценивается дистанция в метрах, пройденная пациентом за 6 минут без вынужденных остановок.

Ключ (интерпретация): проводится сравнение с результатами теста, проведенного ранее (до начала терапии, на фоне терапии и т.д.)

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

Следует помнить, что для данного теста имеются следующие абсолютные противопоказания: нестабильная стенокардия напряжения и инфаркт миокарда, давностью до 1 месяца. Относительными противопоказаниями являются: ЧСС выше 120/мин в покое, систолическое АД >180 мм.рт.ст. и диастолическое АД > 100 мм.рт.ст. Стабильная стенокардия не является абсолютным противопоказанием для проведения теста, однако его следует проводить с осторожностью, на фоне приема антиангинальных препаратов по показаниям.

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 появления:

- 1) Боли в груди;
- 2) Непереносимой одышки;
- 3) Крампи в ногах;

- 4) Резкой неустойчивости и пошатывания при ходьбе;
- 5) Чрезмерного потоотделения;
- 6) Резкого изменения цвета кожных покровов (бледности).

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 3 метра, а также точками поворотов/разворотов.*

Пациент получает инструкцию о необходимости идти с максимально возможной скоростью (но не бежать) в течение 6 минут.

В тесте оценивается дистанция в метрах, пройденная пациентом за 6 минут без вынужденных остановок.

Приложение Г5. Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови

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

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

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

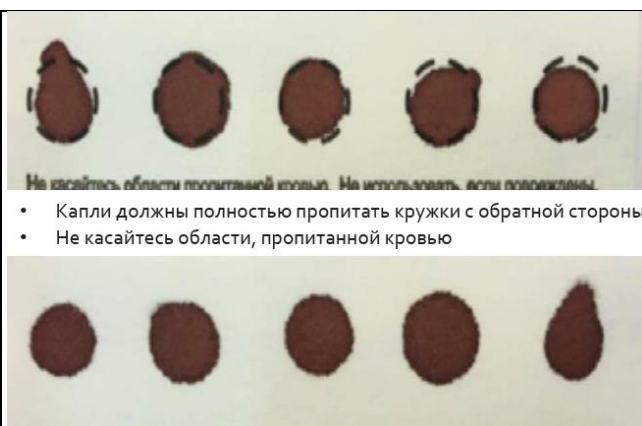


Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на карточку-фильтр

Рисунок 2. Образец карточки-фильтра

Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови

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

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

Особенности при инфузионной терапии

Некоторые пациенты могут получать инфузионную терапию, переливание компонентов крови, что может оказать влияние на результаты тестов. Например, при переливании плазмы крови могут быть получены ложноотрицательные 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 +40С 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 ложноположительным результатам.