

Клинические рекомендации

Мукополисахаридоз VI типа у детей

МКБ 10: E76.2

Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Утверждены

- **Союзом педиатров России**

Согласованы

**Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации**

_____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	4
Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация	7
1.1 Определение.....	7
1.2 Этиология и патогенез	7
1.3 Эпидемиология	7
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	7
1.5 Примеры диагнозов.....	7
1.6 Классификация	8
1.7 Клиническая картина	9
2. Диагностика	11
2.1 Жалобы и анамнез	11
2.3 Лабораторная диагностика	12
2.4 Инструментальная диагностика	13
2.5 Дифференциальная диагностика.....	14
3. Лечение.....	14
3.1 Консервативное лечение.....	14
3.2 Хирургическое лечение	16
4. Реабилитация	17
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	18
5.1 Профилактика	18
5.2. Мониторинг состояния детей с МПС	18
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома	19
6.1 Особенности анестезиологического пособия	19
6.2 Исходы и прогноз	19
Критерии оценки качества медицинской помощи	20
Список литературы.....	21
Приложение А1. Состав рабочей группы	23
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	24
Приложение А3. Связанные документы порядки и стандарты оказания медицинской помощи	24
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с МПС VI типа	26
Приложение В. Информация для пациентов	27

Приложение Г1. Выраженность клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС VI.	28
Приложение Г2. Тактика ведения детей с МПС VI типа	29
Приложение Г3. Алгоритм диагностики МПС VI типа.....	30

Ключевые слова

- N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза
- Галсульфаза
- Гликозаминогликаны
- Дети;
- Лизосомные болезни накопления
- Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами)
- Ферментная заместительная терапия

Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- ГАГ - гликозаминогликаны
- КТ – компьютерная томография
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- КФК – креатинфосфокиназа
- МПС - мукополисахаридоз
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ФЗТ — ферментная заместительная терапия
- ЩФ – щелочная фосфатаза
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭМГ – электромиографии
- ЭНМГ – электронейромиография
- Эхо-КГ – эхокардиография
- ЭЭГ – электроэнцефалография

Термины и определения

Ферментная заместительная терапия – лечение, заключающееся в пожизненном введении препарата (рекомбинантного энзима) пациентам с врожденным дефектом метаболизма.

1. Краткая информация

1.1 Определение

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.

Мукополисахаридоз VI типа (Синдром Марото Лами) Наследственная лизосомная болезнь накопления, при которой недостаточность фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В) приводит к нарушению ступенчатой деградации гликозаминогликана (ГАГ) дерматансульфата [1-5].

Синдром Марото-Лами является клинически неоднородным заболеванием. Выделяют различные по тяжести клинические варианты, имеющие различную скорость прогрессирования и степень поражения различных систем органов. Болезнь характеризуется отставанием в росте, огрубением черт лица, снижением слуха, тугоподвижностью суставов, гепатоспленомегалией, постепенным развитием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, изменениями со стороны органов зрения, . Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации.

1.2 Этиология и патогенез

Недостаточность фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатаза В) приводит к нарушению ступенчатой деградации гликозаминогликана (ГАГ) дерматансульфата. ГАГ накапливается внутри лизосом и обуславливает клиническую картину тяжелого хронического прогрессирующего заболевания. Недостаточность арилсульфатазы В обнаруживается во всех тканях, . Ген *ARSB*, кодирующий арилсульфатазу В, локализуется в хромосомной области 5q14.

Синдром Марото — Лами наследуется по аутосомно-рецессивному типу [3].

1.3 Эпидемиология

МПС VI типа встречается с популяционной частотой 1:300 000.

1.4 Кодирование по МКБ-10

E 76.2 - Мукополисахаридоз VI типа

1.5 Примеры диагнозов

- *Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами). Органическое поражение*

головного мозга, внутренняя гидроцефалия в стадии компенсации, состояние после наложения вентрикулоперитонеального шунта от 2007г. Слепота вследствие тотального помутнения роговицы обоих глаз и частичной атрофии зрительных нервов. Расходящееся косоглазие. Диспраксия походки и мелкой моторики рук. Сужение позвоночного канала в шейном отделе, компрессия спинного мозга в шейном отделе. Вторичная кардиомиопатия. Недостаточность митрального и аортального клапана. НК 2А степени. Синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Деформация позвоночника. Деформация грудной клетки. Сгибательные контрактуры локтевых и коленных суставов. Деформация лучезапястных суставов. Плоскостопие комбинированное 2 ст. Аденоиды 2-3 степени. Гипоплазия зубной эмали. Пупочная грыжа.

1.6 Классификация

В зависимости от первичного генетического дефекта, приводящего к снижению активности лизосомных ферментов выделяют несколько типов мукополисахаридозов (табл.1)

Таблица 1 - Классификация (номенклатура) МПС.

МП С	Тип	Синдром	Ген	Ферментный дефект	Хромо- сомная локали- зация	ОМIM
I	МПС I Н	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 или отсутствие идуронат-2-сульфатазы Дефицит или отсутствие сульфоидуронат сульфатазы	Xq28	309900
III	МПС IIIА	Санфилиппо	<i>SGSH</i>	Дефицит гепаран-N- сульфатазы	17q25.3	252900
	МПС IIIВ		<i>NAGLU</i>	Дефицит N-ацетил-α-D- глюкозаминидазы Дефицит N-ацетил-α- глюкозаминидазы	17q21.2	252920
	МПС IIIС		<i>HGSNA T</i>	Дефицит гепаран-α- глюкозаминид N- ацетилтрансферазы	8p11.21	252930
	МПС IIIД		<i>GNS</i>	Дефицит N- ацетилглюкозамин-6- сульфатазы	12q14	252940
IV	МПС IVА	Моркио	<i>GALNS</i>	Дефицит галактозамин-6- сульфатазы	16q24/3	253000

	МПС IVB		<i>GLBI</i>	Дефицит β-галактозидазы	3p21.33	253010
VI	МПС VI	Марото-Лами	<i>ARSB</i>	Дефицит N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы	5q14.1	253200
VII	МПС VII	Слая	<i>GUSB</i>	Дефицит β-глюкуронидазы	7q21.11	253220
IX	МПС IX	Недостаточность гиалуронидазы	<i>HYALI</i>	Дефицит гиалуронидазы	3p21.31	601492

В настоящее время выделяют 3 клинических формы Мукополисахаридоза VI типа (синдрома Марото-Лами): при тяжелой форме дебют заболевания происходит в возрасте 1-3 года, при среднетяжелой проявления начинают беспокоить с 6 лет, при легкой – после 20 лет. Однако это разделение в достаточной степени условно и заболевание представляет континуум клинических фенотипов, отличающихся по своей тяжести и скорости прогрессирования.

1.7 Клиническая картина

Синдром Марото-Лами является клинически неоднородным заболеванием с точки зрения распространенности и скорости прогрессирования поражения различных органов и систем (Приложение Г1). Болезнь характеризуется отставанием в росте, изменениями со стороны органов зрения, огрубением черт лица, снижением слуха, тугоподвижностью в суставах, гепатоспленомегалией, постепенным развитием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности [1-5].

Основными признаками болезни являются грубые черты лица при сохраненном интеллекте, контрактуры суставов различной степени выраженности, поражение сердечно-сосудистой системы, помутнение роговицы.

Внешний вид пациента характеризуется отставанием в росте (90-100 см при быстром прогрессировании; максимальный – 150 см), диспропорциональным телосложением - карликовостью с укорочением туловища. Отмечается изменение формы лица - большой нос с запавшей переносицей, пухлые губы, маленькие зубы с широкими зубными промежутками, позднее прорезывание зубов, макроглоссия. Возможна глухота, пупочная грыжа, паховая грыжа, уплотнение и утолщение кожи, грубые волосы, умеренный гирсутизм. На поздних стадиях развивается глухота, слепота.

Костная система: наблюдаются множественный дизостоз, умеренная тугоподвижность практически во всех суставах, сгибательные контрактуры межфаланговых суставов и клешневидная деформация кисти. Изменения тазобедренных суставов (дисплазия головки бедренной кости), деформация эпифизов бедренных костей с **двух сторон** ведет к прогрессирующей инвалидизации. Килевидная грудная клетка с

широкими ребрами, дефект развития тел позвонков с передним переломом; X-образное искривление ног; при рентгенографии - точечные пястные кости.

Органы дыхания: частые респираторные инфекции (риниты, отиты). Гипертрофия миндалин и аденоидов, увеличение языка, утолщение надгортанника и голосовых связок, обуславливают развитие дыхательных нарушений разной степени тяжести, включая обструктивное апноэ сна. Особенности деформаций грудной клетки (жесткая грудная клетка в сочетании с кифосколиозом и поясничным лордозом) способствует развитию рестриктивных дыхательных нарушений.

Органы зрения: отмечается помутнение роговицы, связанное с ее утолщением и увеличением (мегалокорнеа), ретинопатия, изменения диска зрительного нерва, внутриглазная гипертензия, глаукома. Поражение зрительного нерва может быть обусловлено отложением гликозаминогликанов в ганглиозных клетках зрительного нерва, компрессией зрительного нерва утолщенной твердой мозговой оболочкой или сужением костных структур вдоль тракта зрительного нерва, а также повышенным внутричерепным давлением. В случае изменения зрительного нерва или повышения внутриглазного давления следует провести исследование полей зрения. Зрительные вызванные потенциалы могут исследоваться для определения функции и сохранности зрительных нервов при затруднении фундоскопического исследования зрительного нерва выраженным помутнением роговицы.

Центральная нервная система: интеллект и поведенческие реакции у больных с данной нозологией обычно не страдают. Высок риск развития миелопатии шейного отдела позвоночника. Возможно развитие компрессии спинного мозга вследствие сопутствующих нарушений опорно-двигательного аппарата. Описаны случаи сдавления спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантоаксиального сустава (сопровождаются нарушением походки, мышечной слабостью, неуклюжестью при сохранных моторных навыках и дисфункцией мочевого пузыря).

Тяжелая форма болезни сопровождается открытой (сообщающейся) гидроцефалией, нарушениями резорбции спинномозговой жидкости (СМЖ), которые также вносят вклад в развитие неврологических нарушений

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

У пациентов с тяжелой формой заболевания иногда наблюдаются судороги. Они могут иметь как фокальный, так и генерализованный характер. Появление судорог требует проведения оценки неврологического статуса. При прогрессировании заболевания часто

наблюдаются генерализованные тонико-клонические пароксизмы.

Карпальный тоннельный синдром – нейропатия сдавления у пациентов с различными видами МПС. При отсутствии лечения может привести к необратимой контрактуре дистальных межфаланговых суставов, а также к нарушению или потере чувствительности первых 3 пальцев и к парезу мышц тенара.

Костные изменения при МПС VI типа приводят к снижению подвижности нижней челюсти, что ограничивает способность открывать рот и жевать. Нарушения глотания встречаются редко, отмечаются при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и, в основном, связаны с нарушением функционирования стволовых отделов головного мозга.

У пациентов наблюдаются признаки псевдобульбарного или бульбарного параличей. Симптомы дебютируют с редких поперхиваний твердой пищей, 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 мукополисахаридов в верхних и нижних дыхательных путях.

Сердечно - сосудистая система: отмечается прогрессирующая дегенерация клапанов сердца с образованием стеноза (наиболее часто митрального и аортального). Проявления сердечно-сосудистых нарушений отмечаются с раннего возраста. Большинство пациентов имеют, по крайней мере, один признак ко второму десятилетию жизни. Кардиомиопатия отмечается нечасто.

Желудочно-кишечная система: синдром раздраженного кишечника, гепатоспленомегалия.

2. Диагностика

Диагноз МПС VI устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа [1-5].

2.1 Жалобы и анамнез

- При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:
 - снижение зрения
 - помутнение роговицы
 - снижение слуха

- ухудшение переносимости физических нагрузок, слабость в конечностях
- изменение походки
- неловкость мелкой моторики
- боли в спине, ногах, парестезии (онемение, ползание «мурашек», покалывание) в области конечностей
- апноэ во сне
- огрубение черт лица
- частые респираторные заболевания
- грыжи
- тугоподвижность суставов
- апноэ во сне
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

2.2 Физикальное обследование

- При осмотре необходимо обратить внимание на основные физикальные проявления МПС VI типа:
 - отставание в росте,
 - огрубение черт лица
 - сохраненный интеллект,
 - снижение слуха,
 - тугоподвижность суставов,
 - контрактуры суставов различной степени выраженности,
 - гепатоспленомегалия,
 - признаки сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

Выраженность физикальных проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС VI может варьировать (Приложение Г1).

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендовано исследование спектра и количества экскретируемых гликозаминогликанов

Комментарии: показатели являются основными важным лабораторным критерием МПС. У пациентов с МПС VI типа определяется повышенная концентрация ГАГ и высокий уровень дерматансульфата в моче.

- Рекомендовано определение активности N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В) в культуре фибробластов, в изолированных лейкоцитах, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге.

Комментарий: у пациентов с МПС VI типа данный показатель снижен.

Для исключения множественной сульфатазной недостаточности рекомендовано определение активности и других сульфатаз в крови (идуронатсульфатазы, арилсульфатазы А).

- Рекомендовано молекулярно-генетическое исследование.

Комментарии: выявление мутаций в гене *ARSB*, кодирующем арилсульфатазу В.

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, селезенки, почек.

- Рекомендовано проведение рентгенографии скелета.

Комментарии: выявляются множественный дизостоз, деформация кисти по типу «когтистой лапы», дисплазия головки бедренной кости, деформация эпифизов бедренных костей, точечные пястные кости.

- Рекомендовано проведение электромиографии (ЭМГ) и электронейромиография (ЭНМГ).

Комментарии: исследование позволяет оценить функциональное состояние мышечных тканей, нервов и нервно-мышечной передачи; стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) позволяет определить сдавление срединного нерва даже до появления симптомов и должна проводиться, начиная с возраста 4-5 лет ежегодно.

- Рекомендовано проведение аудиометрии.

- Рекомендовано проведение исследования функции внешнего дыхания (ФВД).

- Рекомендовано проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Комментарии: осуществляют для контроля изменений функции коры головного мозга и глубоких мозговых структур, своевременной диагностики эпилепсии.

- Рекомендовано проведение полисомнографии.

Комментарии: для диагностики обструктивного апноэ сна проводится полисомнография, которая позволяет определить характер дыхательных нарушений (исключить центральный генез, связь с гипертрофией аденоидов, сердечной недостаточностью или комплекс причин).

- Рекомендовано проведение электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (Эхо-КГ)

Комментарии: регулярное проведение ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровского мониторирования ЭКГ, суточного мониторинга артериального давления необходимо пациентам с данной патологией, так как с раннего возраста у них отмечаются сердечно-сосудистые нарушения.

- Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, шейного отдела.

Комментарии: клиническая картина неврологических проявлений и результаты объективных методов обследования не всегда коррелируют. Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга пациентов с МПС не являются диагностически значимыми для определения когнитивного дефицита.

- Рекомендуется скрининг на клинические и визуализационные признаки компрессии спинного мозга.

Комментарии: нестабильность атлантоаксиального сустава может быть выявлена при рентгенографии шейного отдела позвоночника с нагрузкой, однако для подтверждения компрессии спинного мозга вследствие утолщения его оболочек требуется проведение МРТ.

- Рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ) головного мозга.

2.5 Дифференциальная диагностика

Другие виды мукополисахаридозов, муколипидоз тип II/III, галактосиалидоз, ганглиозидозы, альфа-маннозидоз, фукозидоз, множественная сульфатазная недостаточность, неинфекционные полиартриты.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендовано проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ). ФЗТ проводится препаратом галсульфаза (код АТХ А16АВ08) [3].

Комментарии: препарат вводится в дозе 1 мг/кг один раз в неделю в виде внутривенной инфузии в течение 4 ч в условиях стационара. Препарат перед инфузией необходимо развести в растворе натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%). Общий

объем инфузии определяется на основании индивидуального веса пациента. Он составляет 100 мл инфузионного раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%), если вес пациента меньше или равен 20 кг или 250 мл, если вес пациента больше 20 кг. 2,5% раствора вводят в течение первого часа, остальной объём (примерно 97,5%) в течение последующих 3 ч. ФЗТ в виде внутривенных инфузий проводят еженедельно пожизненно.

Первые недели введения препарата из-за риска возникновения неблагоприятных реакций в ответ на инфузию, пациентам назначаются антигистаминные препараты в сочетании жаропонижающими непосредственно перед инфузией. Интенсивность проявлений можно уменьшить при снижении скорости введения препарата или временном прекращении инфузии. При возникновении нежелательной реакции инфузию нужно прервать, до разрешения симптомов и восстановить инфузию со скоростью на половину меньше той с которой она проводилась.

- Коррекцию сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии рекомендуется проводить стандартными методами консервативного лечения, принятыми в детской кардиологии.

Комментарии: *по показаниям решается вопрос о необходимости хирургической коррекции.*

- При симптоматической эпилепсии рекомендовано назначение антиконвульсантов, однако дозировки рекомендуется использовать меньше средне-терапевтических для снижения риска развития возможных нежелательных эффектов.

Комментарии: *подбор антиконвульсанта осуществляется психоневрологом в зависимости от вида приступов, локализации очага патологической активности.*

- При офтальмологических нарушениях рекомендовано проведение лечения по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании общепринятых рекомендаций по лечению соответствующих нозологий.

- Рекомендовано для ортопедической коррекции нарушения осанки, тугоподвижности суставов использование нехирургических методов: физиопроцедуры и применение ортопедических устройств при отсутствии показаний к хирургическому лечению.

- Рекомендовано при рецидивирующих отитах, частых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей проведение симптоматической, по показаниям - антибактериальной терапии при отсутствии показаний к хирургическому вмешательству. При снижении слуха – подбор и ношение слуховых аппаратов. Обструктивные апноэ во сне требуют применения оксигенотерапии.
- При кариесе и абсцессах рекомендована – гигиена полости рта и экстракция зубов при необходимости.
- Рекомендовано проведение вакцинации пациентов против пневмококковой, гемофильной инфекций и другие вакцины, целесообразность обусловлена частыми респираторными инфекциями.

3.2 Хирургическое лечение

- По показаниям при отсутствии эффекта от консервативной терапии рекомендуется проведение артроскопии, хирургическая замена тазобедренного или коленного сустава, исправление оси нижней конечности [1-5].
- При сообщающейся гидроцефалии рекомендуется проведение вентрикулоперитонеального шунтирования пациентам с МПС с прогрессирующим увеличением желудочков по данным МРТ и/или подтвержденным повышением давления церебро-спинальной жидкости более 25-30 см водного столба (18-22 мм рт. ст.) [1-2].
- Сдавление спинного мозга приводит к необратимым неврологическим нарушениям, поэтому при появлении первых симптомов рекомендуется рассматривать вопрос о декомпрессирующей операции до появления выраженных нарушений.
- Пациентам с нарушением функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам электронейромиографии (ЭНМГ) рекомендована операция декомпрессии нервных стволов, которая приводит к быстрому стойкому улучшению функции. Частота рецидивов карпального тоннельного синдрома у пациентов с различными типами МПС неизвестна. Поскольку повторная компрессия медианного нерва вследствие рубцевания или отложения гликозаминогликанов возможна, необходимо продолжать наблюдение [1-5].

- По показаниям проводится хирургическое лечение глаукомы, коррекция скелетных аномалий, декомпрессия спинного мозга, хирургическое лечение карпального синдрома (рассечение стенки запястного канала и высвобождение срединного нерва), грыжесечение
- Рекомендуется рассмотреть проведение хирургического вмешательства при торпидных к консервативной терапии рецидивирующих отитах.

4. Реабилитация

Пациенту с мукополисахаридозом VI типа физиотерапевтом и врачом-ЛФК разрабатывается индивидуальный курс реабилитации, включающий массаж, лечебную физкультуру, физиотерапевтические процедуры (магнитотерапию, термотерапию, ударно-волновую терапию, метод биологической обратной связи и другие процедуры).

Реабилитационные курсы (массаж, ЛФК, физиопроцедуры, психолого-педагогическая помощь) желательно проводить в условиях дневного стационара проводится с частотой 3-4 раза в год, длительность – определяется тяжестью состояния и ответом на проводимые мероприятия.

Психолого-педагогическая помощь

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

Паллиативная помощь

Необходимо оказание всесторонней помощи (медицинской, психосоциальной и материальной) детям с неизлечимыми ограничивающими срок жизни заболеваниями. В состав паллиативных служб входят врачи, медицинские сестры, психологи и социальные работники. Несмотря на тяжелое состояние и постоянную потребность в мониторинге, все пациенты преимущественно находятся дома в кругу своей семьи и друзей. Основной целью работы паллиативных служб является создание всех необходимых условий для обеспечения нахождения больных в домашних условиях, а не в

стенах лечебного учреждения, что позволяет не только улучшить качество жизни больных и их семей, но и существенно снизить государственные затраты на постоянное стационарное лечение таких пациентов.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

Семьям с больными детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью разъяснения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях при МПС тип VI, для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики. С этой целью генетик рекомендует родителям соответствующие диагностические лаборатории и медицинские центры.

Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности арилсульфатазы В в биоптате ворсин хориона на 9-11 неделе беременности и/или определения спектра ГАГ в амниотической жидкости на 20-22 неделе беременности. Для семей с известным генотипом возможно проведение ДНК-диагностики.

5.2. Мониторинг состояния детей с МПС

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 [1-5].

Пациенты с данной нозологией 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 21-28 дней.

Наблюдение больных по месту жительства (в амбулаторно-поликлинических условиях) должно осуществляться постоянно. Лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в Приложении Г2.

Для предотвращения аспирационного поражения органов дыхания родителям или лицам, осуществляющим уход за больным МПС с нарушением глотания, рекомендуется выполнять выполнение ряда рекомендаций:

- частота кормлений должна быть не менее 8-10 р/сутки небольшими порциями,

- положение больного при кормлении сидя или с приподнятым головным концом,
- ежедневный дренажный массаж, проводимый несколько раз в день,
- в случае грубого нарушения глотания регулярная санация верхних дыхательных путей с помощью электроотсоса,
- кормление через зонд (обязательно при бронхите/пневмонии),
- постоянное применение зонда в случае грубого нарушения глотания, частых бронхолегочных инфекций аспирационного генеза.

Наблюдение пациентов с МПС VI включает выявление осложнений основного заболевания и сопутствующих состояний.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 Особенности анестезиологического пособия

При проведении общей анестезии 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 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 ОРИТ, так как интубация и последующая экстубация у таких пациентов может вызвать затруднения.

6.2 Исходы и прогноз

Прогрессирование заболевания - скелетные деформации, заболевания суставов, сердечно-легочные осложнения, слепота и компрессия спинного мозга приводит к инвалидизации пациента. В литературе описаны случаи пациентов с выраженными физическими изменениями, развившимися уже на первом году жизни; однако иногда отмечается медленное прогрессирование болезни в течение многих десятилетий.

Продолжительность жизни может составить примерно 30 лет. Основная причина смерти – осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 2 - Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций – низкий (консенсус экспертов -D)
1	Выполнено определение активности N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы В) в культуре фибробластов, в изолированных лейкоцитах, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге и молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене ARSB, кодирующем арилсульфатазу В.	D
2	Выполнено назначение ферментной заместительной терапии с применением Галсульфазы детям с установленным диагнозом Мукополисахаридоза VI типа в дозе 1мг/кг в виде в/в инфузии еженедельно	D
3	Выполнено определение гликозаминогликана мочи, если не проводилось в предшествующие 6 месяцев	D
4	Выполнена эхокардиография, если не проводилось предшествующие 6 месяцев	D
5	Выполнено определение размеров печени и селезенки по данным ультразвукового исследования, если не проводилось последние 6 месяцев	D
6	Выполнено ультразвуковое исследование почек, если не проводилось в последние 12 месяцев	D
7	Выполнено электроэнцефалограмма, если не проводилось в последние 6 месяцев	D
8	Выполнена электрокардиография, если не проводилось в последние 6 месяцев	D
9	Выполнена рентгенография органов грудной клетки, если не проводилась последние 12 месяцев	D
10	Выполнена магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника, если не проводилось в последние 24 месяцев	D
11	Выполнена компьютерная томография или магнитнорезонансная томография головного мозга, если не проводилось в последние 24 месяцев	D
12	Выполнено определение скорости нервной проводимости, если не проводилось последние 12 месяцев	D
13	Выполнено определение функции внешнего дыхания, если	D

	не проводилось последние 12 месяцев	
14	Выполнена полисомнография, если не проводилась последние 12 месяцев,	D
15	Выполнена рентгенография скелета, если не проводилась последние 12 месяцев	D
16	Выполнена аудиометрия, если не проводилась последние 12 месяцев	D
17	Выполнена консультация врачом-кардиологом при наличии патологии сердечно-сосудистой системы	D
18	Выполнена консультация врачом-отоларингологом при наличии патологии со стороны ЛОР-органов /верхних дыхательных путей	D
19	Выполнена консультация врачом-неврологом при наличии патологии со стороны центральной нервной системы	D
20	Выполнена консультация врачом-ортопедом при наличии патологии со стороны опорно-двигательного аппарата	D
21	Выполнена консультация врачом-хирургом при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства	D
22	Выполнена консультация врачом-офтальмологом при наличии патологии зрения	D
23	Выполнена консультация врачом-пульмонологом при наличии патологии со стороны дыхательной системы	D
24	Выполнен 6-тиминутный тест с ходьбой, если не проводился последние 6 мес.	D
25	Выполнен биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогениза, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза), если не проводился в предшествующие 6 месяцев	D

Список литературы

1. Lampe C, Schwarz M, Mengel E. Craniocervical decompression in patients with mucopolysaccharidosis VI: development of a scoring system to determine indication and outcome of surgery. J Inher Metab Dis. 2013 Nov;36(6):1005-13.
2. Pauchard N, Jouve JL, Lascombes P, Journeau P. Perioperative medullary complications in spinal and extra-spinal surgery in mucopolysaccharidosis: a case series of three patients. JIMD Rep. 2014;16:95-9.
3. Roberto Giugliani, Paul Harmatz, James E. Wraith. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics. 2007;120 (2):405-418.
4. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, Kaplan P, Simon J, Butensky E, Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). J Pediatr. 200;144(5):574-580.
5. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А. академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России. Награды: Орден Трудового Красного Знамени, Орден Почета, Орден «За заслуги перед Отечеством» IV степени, Орден «За заслуги перед Отечеством» III степени

Намазова-Баранова Л.С. академик РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.

Куцев С.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., член правления Российского общества медицинских генетиков

Кузенкова Л.М., профессор, д.м.н., член Союза педиатров России

Геворкян А.К., к.м.н., член Союза педиатров России

Вашакмадзе Н.Д., к.м.н., член Союза педиатров России

Михайлова С.В., д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

Семячкина А.Н., д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

Савостьянов К.В., к.б.н., член Союза педиатров России

Пушков А.А., к.б.н., член Союза педиатров России

Воскобоева Е.Ю., к.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

Захарова Е.Ю., д.м.н., член Российского общества медицинских генетиков

Вишнева Е.А., к.м.н., член Союза педиатров России

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-детские кардиологи;
2. Врачи-пульмонологи;
3. Врачи-педиатры;
4. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
5. Врачи –генетики;
6. Врачи- эндоскописты;
7. Врачи- рентгенологи;
8. Врачи функциональной диагностики;
9. Врачи- детские стоматологи
10. Врачи- детские хирурги
11. Врачи детские анестезиологи-реаниматологи;
12. Врачи-детские неврологи;
13. Студенты медицинских ВУЗов
14. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1992-2013 гг. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов (Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA; Pediatrics. 2009 Jan;123(1):19-29; Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. Martins AM, Dualibi AP, Norato D et al. J Pediatr. Vol. 155, No. 4, Suppl. 2. October 2009), современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению больных 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.

Приложение А3. Связанные документы порядки и стандарты оказания медицинской помощи

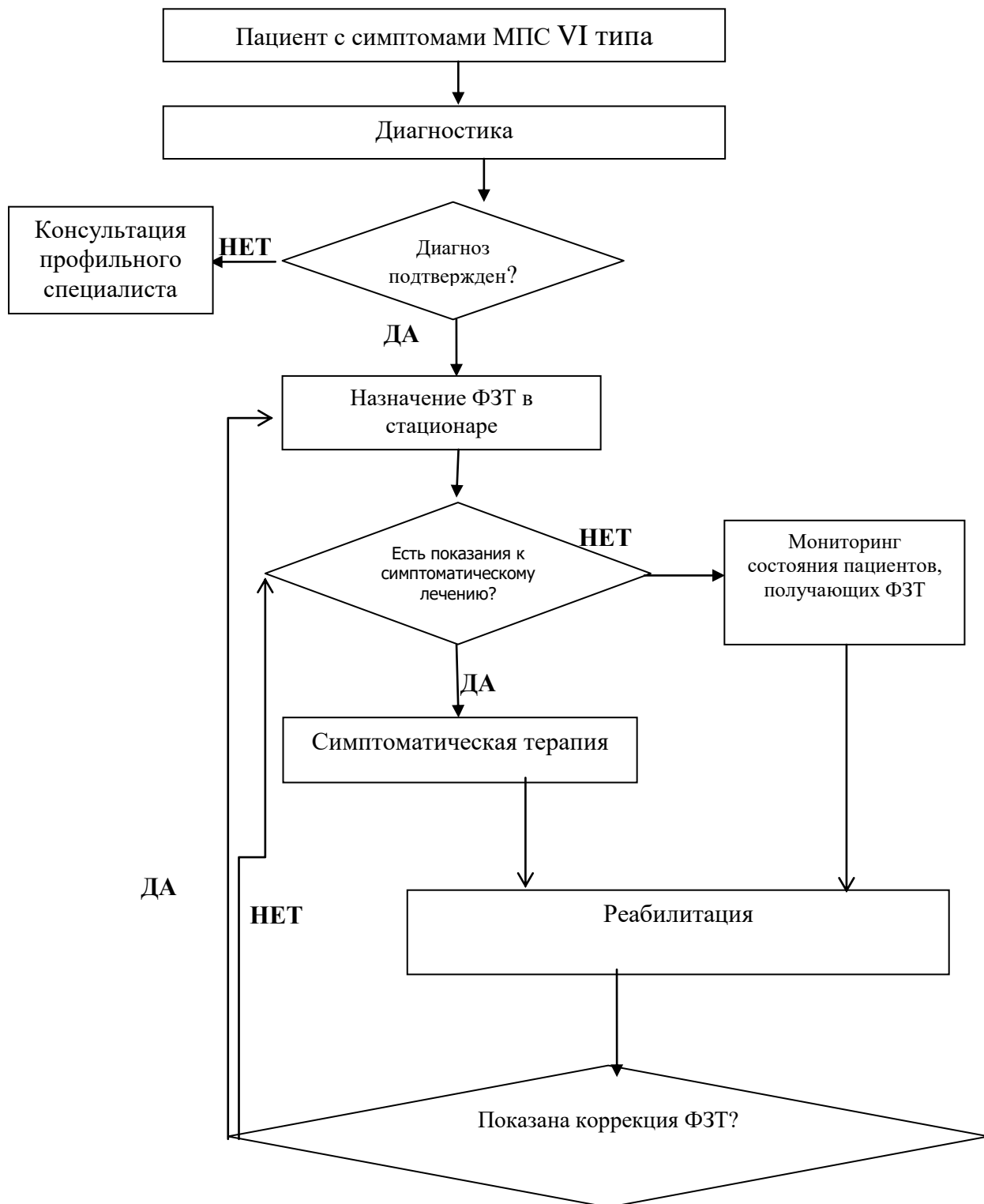
Порядки оказания медицинской помощи:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи")
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н).

Стандарты оказания медицинской помощи:

1. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 791н «Об утверждении Стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе II типа»
2. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 790н «Об утверждении Стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозах III, IV и VII типов».
3. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 834н «Об утверждении Стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе VI типа»

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с МПС VI типа



Приложение В. Информация для пациентов

Реакции родителей и близких на диагноз "Мукополисахаридоз" разнятся.

В первый момент это может быть облегчение, особенно если родители ощутили, что с их ребенком не все хорошо, и мечутся от доктора к доктору, пытаясь узнать, что же не так. Понятно, что диагноза "Мукополисахаридоз" никто не желает, но в самый первый момент родители могут немного успокоиться - ведь их ребенку поставили диагноз, а раз так, то ясно, в каком направлении надо будет идти дальше. Однако, очень скоро наступает понимание, что не все так просто. Что лечения такого, чтобы исцелило ребенка сразу, нет. Признаки Мукополисахаридоза изменяются в широких пределах от больного к больному. У пациентов проблемы с сердцем, легкими, пищеварительной системой, костно-мышечного аппарата и поражениями мозга, многие с Мукополисахаридозом испытывают больше боли, чем обычные люди.

Дети с легкой формой мукополисахаридоза, как правило, полностью не отличаются в поведении от здоровых детей. Время от времени они могут быть несдержанными от расстройства, когда их физические ограничения делают жизнь трудной. Надо всячески поощрять проявлениям их самостоятельности.

Приложение Г1. Выраженность клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС VI.

Система	Симптом	Ново рожд.	младенцы	дети	подростки
Сердечно-сосудистая	Кардиомиопатия	-	±	+	+
	Утолщение створок клапанов	-	+	+++	+++
ЦНС	Компрессия спинного мозга	-	-	++	++
Пищеварительная система	Гепатоспленомегалия	-	++	+++	+++
Орган слуха	Снижение слуха	-	-	+	+
	Рецидивирующий средний отит	-	+	++	++
Орган зрения	Помутнение роговицы	-	+	+++	+++
	Глаукома	-	-	+	+
Скелетно-мышечная	Туннельный карпальный синдром	-	±	++	++
	Грубые черты лица	-	-	++	++
	Дисплазия ТБС	-	+	++	++
	Множественный дизостоз	-	+	+++	+++
	Грыжи	-	+	+	+
	Контрактуры суставов	-	+	+++	+++
	Кифоз	-	+	++	++
	Низкорослость	-	+	++	++
Дыхательная	Выбухание грудной клетки	-	-	+	+
	Обструктивное апноэ во сне	-	+	++	++
Специальные лабораторные тесты	Обструкция верхних дыхательных путей	-	+	++	++
	Дерматан сульфат в моче	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	Активность N-ацетилгалактоза-мин-4-сульфатазы	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
	Общие ГАГ в моче	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑

Приложение Г2. Тактика ведения детей с МПС VI типа

Исследования	Первоначальная оценка	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Один раз в 2 года
Подтверждение диагноза	X			
Анамнез болезни	X			
Клинический осмотр	X	X		
Рост, вес, окружность головы		X		
Выносливость ¹	X	X		
Оценка ЦНС				
Компьютерная томография или МРТ головного мозга	X			X
Когнитивное тестирование (DQ/IQ) ²	X		X	
Скорость нервной проводимости/ЭМГ	X		X	
Оценка слуха				
Аудиометрия	X		X	
Оценка зрения				
Острота зрения	X		X	
Осмотр глазного дна	X		X	
Исследование роговицы	X		X	
Дыхательная система				
ФВД	X		X	
Исследование сна/полисомнография	X		X	
Обследование сердечно-сосудистой системы				
Электрокардиограмма	X	X		
Эхокардиография	X	X		
Опорно-двигательный аппарат				
Рентгенографии скелета	X		X	
Желудочно-кишечный тракт				
УЗИ органов брюшной полости; объем селезенки, печени	X	X		
УЗИ почек	X		X	
Лабораторные исследования				
Определение ГАГ	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.

² DQ или Коэффициент умственного развития (КУР) - способ сравнения интеллектуального развития, свойственного данному возрасту (умственных способностей ребенка по отношению к его сверстникам), с хронологическим возрастом (фактическим возрастом ребенка).
КУР рассчитывается делением интеллектуального возраста на хронологический и умножением на 100 для получения целого числа. Средний коэффициент умственного развития для любого возраста считается равным 100.

Приложение Г3. Алгоритм диагностики МПС VI типа

Основные симптомы		Биохимический маркер, предполагающий наличие заболевания		Специфический биохимический маркер, подтверждающий диагноз		Молекулярно-генетическое исследование
частые респираторные инфекции, грубые черты лица при сохраненном интеллекте, отставание в росте, контрактуры суставов различной степени выраженности, поражение сердечно-сосудистой системы, помутнение роговицы, гепатомегалия, спленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи	➔	Повышенная экскреция дерматансульфата с мочой	➔	Снижение активности N-ацетилгалактозами н-4-сульфатазы (арилсульфатазы В)	➔	Выявление мутаций в гене <i>ARSB</i>