

Клинические рекомендации

Мукополисахаридоз тип IV

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

Возрастная группа: **Дети**

\9

Год утверждения: **202_**

Разработчик клинической рекомендации:

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

Оглавление

Оглавление.....	1
Список сокращений	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
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	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	12
2.1 Жалобы и анамнез.....	13
2.2 Физикальное обследование.....	Ошибка! Закладка не определена.
2.3 Лабораторные диагностические исследования	14
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	18
2.5 Иные диагностические исследования	24
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения....	25
3.1 Патогенетическое лечение	25
3.2 Симптоматическое лечение	26
3.3 Хирургическое лечение	29
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	34
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	34
5.1 Пренатальная диагностика МПС VI.....	35
5.2 Диспансерное наблюдение пациентов с МПС VI.....	35
6. Организация медицинской помощи	35
6.1 Показания для госпитализации в медицинскую организацию:.....	35
6.1.1 Показания для плановой госпитализации	36
6.1.2 Показания для экстренной госпитализации	36
6.2 Показания к выписке пациента из стационара.....	36
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход)	37
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	38
Список литературы	40
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	46
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	48
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	52
Приложение А3.1 Классификация мукополисахаридозов.....	55
Приложение А3.2 Выраженность клинических проявлений МПС VI в разном возрасте	57
Приложение А3.3 Частота проведения обследования у пациентов с МПС VI типа.....	59
Приложение А3.4 Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови.....	61

Приложение А3.5. Тест 6 минутной ходьбы (6МТХ)	64
Приложение А3.6 Основные мероприятия при оказании помощи пациентам с аллергической реакцией на препарат.....	66
Приложение А3.7 Основные мероприятия при оказании помощи пациентам с анафилактической реакцией.....	67
Приложение А3.8 Расшифровка примечаний	68
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	69
Приложение В. Информация для пациента.....	70
Приложение Г1 Шкала субъективной оценки переносимости физической нагрузки (шкала Борга) (Borg scale).....	83

Список сокращений

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

Термины и определения

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

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

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

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

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

Согласно МКБ10, заболевание относится к классу IV, болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ, E76.2 - Мукополисахаридоз IV типа.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

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

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

Раннее выявление клинических проявлений МПС IV способствует предотвращению необратимых поражений.

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

Внешний вид: младенцы с МПС IV при рождении выглядят обычно, не имеют признаков заболевания. Тем не менее, из-за накопления в тканях и органах

патологического материала нарушаются функции клеток, и постепенно развиваются выраженные аномалии скелета и суставов, а также ряд внескелетных проявлений, в том числе поражение дыхательной и сердечно-сосудистой систем, стеноз позвоночного канала, компрессия спинного мозга, миелопатия шейного отдела позвоночника, нестабильность на уровне краниовертебрального перехода, нарушения зрения, потеря слуха, поражение зубов, и в меньшей степени — гепатомегалия [2,43-45]. МПС IV отличается от других МПС низким ростом больных с короткими туловищем и шеей. Скелетные проявления, как правило, более выраженные и тяжелые, чем при других МПС. Для МПС IV очень характерна гипермобильность суставов, отличающая это заболевание от других типов МПС, и не характерны когнитивные нарушения [2,46]. Первые симптомы появляются в возрасте 1-3 года; к 7-8 годам клиническая картина уже полностью выражена. Отмечается отставание в росте и физическом развитии. Фенотип: могут наблюдаться широкий рот, короткий нос, редкие зубы, возможно истончение зубной эмали. Аномалия грудной клетки, общая слабость мышц. Х-образная деформация ног, дисплазия тазобедренных суставов, короткая шея. Интеллект сохранён.

Костная система: поражение скелета и суставов является наиболее очевидным и распространенным проявлением МПС IV. В большинстве случаев отмечается низкорослость (рост взрослого пациента не превышает 120 см) с укорочением туловища и шеи, поражение позвоночника (кифосколиоз грудного и поясничного отделов), деформация грудной клетки (чаще килевидная), верхних и нижних конечностей, суставов и нарушение походки [2,43,44,53,54]. Характерные проявления МПС IV, не наблюдаемые при других видах МПС, включают гипермобильность суставов и деформацию запястий, вплоть до разболтанности запястий со снижением силы хвата и утратой мелкой моторики [2,53]. Также возможны подвывих тазобедренных суставов и нестабильность коленных суставов, усугубляющие проявления genu valgum, дислокация коленной чашечки. Гипоплазия зубовидного отростка второго шейного позвонка в сочетании с разболтанностью связочного аппарата может приводить к нестабильности атлантаксиального сустава с последующим развитием стеноза позвоночного канала и компрессии спинного мозга, развитию миелопатии [2,4].

Рентгенологические данные (множественный дизостоз), позволяющие заподозрить МПС IV, включают аномальную поверхность тел позвонков со слившимися передними отделами, дисплазию передних апофизов тел позвонков, приводящую к клиновидности позвонков, фестончатость задних отделов позвонков, платиспондилию,

гипоплазию зубовидного отростка второго шейного позвонка, кифоз в груднопоясничном отделе, короткие и широкие кости запястья со скругленными проксимальными отделами, неравномерность контуров костей запястья, закругление крыльев подвздошных костей таза, дисплазию вертлужной впадины, вальгусное положение шейки бедренной кости (соха valga), наружное отклонение голени (genu valgum), вальгусное отклонение лодыжки, килевидную грудь (pectus carinatum), веслообразную деформацию ребер, укорочение и утолщение ключиц, хотя на момент диагностики могут иметься только некоторые из этих проявлений [2,51].

Требуется регулярно оценивать функцию верхней конечности (мелкую моторику). Для оценки функции верхней конечности полезны стандартизированные функциональные пробы, включая оценку силы хвата и силы сжатия пальцев, тест установки девяти колышков в лунки и проба на функциональную ловкость [2,56,57]. Чтобы измерения были последовательными, важно записывать положение запястья, а также наличие или отсутствие поддержки запястья во время тестирования. Пассивные и активные исследования диапазона движений в локтевых и плечевых суставах могут быть полезны, но, как правило, не используются для выбора лечения.

Дыхательная система: Нарушения дыхания являются ведущей причиной заболеваемости и смертности пациентов с МПС IV и могут быть обусловлены обструктивными или рестриктивными поражениями [2,58,59]. Верхние и нижние дыхательные пути при МПС IV могут быть сужены и извиты вследствие сочетания процессов отложения ГАГ в стенке дыхательных путей, нарушений строения костей черепа или позвоночника, деформации трахеи, трахеобронхомалиции, увеличения количества секрета. Вследствие сгибания шеи может развиваться окклюзия дыхательных путей, и пациент, чтобы сохранить проходимость дыхательных путей, может принимать положение «принюхивания». Рестриктивные поражения могут развиваться вследствие маленького объема и патологической формы грудной клетки или вследствие нарушения подвижности диафрагмы [2,58]. Ранним симптомом дыхательных нарушений служат нарушения дыхания во сне, то есть обструктивное апноэ во сне (СОАС) и продолжительная гиповентиляция. Со временем развиваются сердечно-сосудистые осложнения, такие как легочная гипертензия, легочное сердце, а возможно — и сердечно-легочная недостаточность. Признаки потенциальных дыхательных нарушений, такие как увеличение языка или положение «принюхивания», можно также выявить при обычном непосредственном обследовании.

Сердечно-сосудистая система: поражение сердца наблюдается довольно редко у детей. В отличие от других МПС [2,63], при МПС IV поражения сердечных клапанов, как правило, очень легкие. Иногда клинически значимое поражение сердца развивается только в постпубертатном возрасте. [2,44], частота развития клапанной регургитации и стеноза оказалась различной. Типична недостаточность аортального клапана, реже митрального. Выявляют небольшой диаметр левого желудочка и аномально низкий ударный объем (С. Кампманн). В качестве компенсации могут развиваться аномально высокие значения ЧСС и высокий индекс работы миокарда. Кроме того, у этих больных при переходе из положения лежа в положение сидя может значительно возрастать артериальное давление. Артериальное давление и частота сердечных сокращений в покое (перед тестированием на выносливость) могут свидетельствовать о наличии артериальной гипертонии или тахикардии покоя. Кардиомегалия обычно носит вторичный характер. На позднем сроке болезни проявления более выраженные.

Вмешательства. Важно знать, что повышенная частота сердечных сокращений при МПС IV может быть необходима для компенсации небольшого объема ударного сердца. Таким образом, следует избегать лечения тахикардии β -блокаторами. Также следует с осторожностью применять ингибиторы АПФ, поскольку они могут привести к непропорциональному увеличению частоты сердечных сокращений, особенно на фоне выраженных изменений артериального давления между положениями лежа и сидя. При развитии или прогрессировании тяжелых поражений аортального или митрального клапанов можно рассмотреть проведение протезирования клапанов [Nicolini и др., 2008; Pagel и Almassi, 2009].

Центральная нервная система: наиболее частым неврологическим осложнением у пациентов с МПС IV типа является шейная миелопатия. **Патофизиология стеноза позвоночного канала может быть следствием нарушения оссификации зубовидного отростка. Персистенция хрящевого зачатка предрасполагает к повторной травматизации или даже переломам [Solanki G.A. [идр.]. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): Presentation, diagnosis and management // Journal of Inherited Metabolic Disease. 2013. № 2 (36). С. 339–355.]. Травматизация отростка приводит к атлантоаксиальной нестабильности и гипертрофии хрящевой ткани вокруг зубовидного отростка, а также твердой мозговой оболочки и желтой связки, по данным нейровизуализации и биопсии [Alden T.D. [идр.]. Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders / T.D. Alden, H. Amartino, A. Dalla Corte, C. Lampe, P.R. Harmatz [идр.], Elsevier Inc, 2017.]. Таким образом, в основе**

компрессии спинного мозга лежит сочетание нескольких факторов: нестабильность сустава, гипертрофия хрящевой ткани и мягких тканей. Причиной сдавления спинного мозга у этой группы пациентов является нестабильность шейных и грудных (реже) позвонков. [2,4,44]. Согласно исходным данным MorCAP (N = 325), нарушения со стороны нервной системы или компрессия спинного мозга развиваются у 51% больных, в том числе у 30% — цервикальная миелопатия, у 14% — компрессия шейного отдела спинного мозга, и у 13% — компрессия груднопоясничного отдела спинного мозга [2,44]. Распространенность этих поражений увеличивается с возрастом, и составляет 36% у больных в возрасте 0—4 года, 48% в возрасте 5—11 лет, 58% в возрасте 12—18 лет, и 55% у пациентов старше 18 лет. Компрессия в шейном отделе спинного мозга может привести к развитию неустойчивости походки, слабости верхних и нижних конечностей, дизестезиям, нарушениям мочеотделения, параличу, внезапной смерти [2,60,61]. На уровне грудного и поясничного отделов позвоночника компрессия спинного мозга может привести к болям в пояснице, иррадиации болей в ноги, постепенно развивающемуся параличу и связанным с ним осложнениям, таким как слабость в нижних конечностях, нарушения чувствительности, нарушения функции мочевого пузыря [2,62].

Интеллект обычно не страдает. Характерно снижение слуха, с возрастом развивается глухота. Синдром запястного канала для пациентов с МПС IV типа не характерен.

Обследование. Для выявления компрессии спинного мозга на ранней стадии, пациентам необходимо проводить оценку выраженности миелопатии по модифицированной шкале Японской Ортопедической Ассоциации mJOA (JOAScore), шкале Нурика (Nurickscale); оценку моторного статуса по тесту 6-минутной ходьбы (6MWT); интегральную балльную оценку функционального статуса, нарушений жизнедеятельности и ролевых ограничений проводили по шкале FIM (Functional Independence Measure – Мера Функциональной Независимости). Данные исследования рекомендуется проводить с максимальным интервалом в шесть месяцев. Неврологическое обследование при синдроме Моркио типа А может выявить гиперрефлексию, повышенный тонус мышц, признаки поражения пирамидного тракта (патологический коленный рефлекс и симптом Бабинского) и/или проприоцептивные дефицитарные симптомы [Solanki и др., 2013]. Тем не менее, иногда провести неврологическое обследование может оказаться трудно из-за низкой степени сохранности функции конечности. Кроме того, неврологические симптомы могут

недостаточно отражать серьезность степени компрессии спинного мозга, видимой на МРТ. Поэтому клинические и неврологические данные следует соотносить с результатами визуализирующих исследований позвоночника [Solanki и др., 2013]. При полисегментарной миелопатии может быть трудно определить уровень компрессии, вызывающей наблюдаемый неврологический дефицит. Если есть возможность, может быть целесообразно амбулаторно измерить соматосенсорные вызванные потенциалы (SEPP) и вызванные двигательные потенциалы (MEP). Тем не менее, значение этих исследований для оценки компрессии спинного мозга до сих пор не установлено [Solanki и др., 2013].

Вмешательства. По данным МРТ можно пере- или недооценить риск компрессии спинного мозга при синдроме Моркио типа А, поэтому в состав междисциплинарной группы следует включить врача-нейрохирурга, врача-травматолога-ортопеда, чтобы они помогли с проведением такой оценки. При риске компрессии спинного мозга во время хирургических вмешательств, требующих анестезии, рекомендуется проводить неврологический мониторинг.

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

Слух: при МПС IV в первой декаде жизни часто развиваются нейросенсорная или смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость [2,73,74]. Потеря слуха может быть обусловлена рецидивирующими инфекциями дыхательных путей или средним отитом, деформацией слуховых косточек и/или поражениями внутреннего уха [2,45,73,74]. В исследовании с участием 18 больных МПС IV А типа кондуктивная тугоухость выявлена у всех трех больных младше 8 лет, а смешанная или нейросенсорная тугоухость — у 14 из 15 больных 8-ми лет и старше [2,74]. Десяти больным потребовался слуховой аппарат. В исследовании MorCAP поражения уха и лабиринта (в основном нарушения слуха и средний отит) описаны у 77% больных [2,44]. Нарушения слуха при МПС IV часто недооценивают. Поэтому при установлении диагноза и впоследствии ежегодно необходимо проводить аудиологическое

обследование с коррекцией по возрасту (например, излучение звука у новорожденных, аудиометрию с визуальным подкреплением у детей от 8 месяцев до 3 лет, обычное обследование ушей у пациентов 3 лет и старше) [2,45].

Вмешательства. Кондуктивную тугоухость, обусловленную скоплением жидкости в среднем ухе, можно лечить с помощью ушного шунта [2,45]. Тимпаностомические трубки для длительного применения предпочтительнее в первый раз использовать с учетом рисков проведения анестезии и рисков повторного скопления жидкости в среднем ухе [2,45]. Наружные слуховые аппараты применять может быть наиболее целесообразно, если потеря слуха частично обусловлена прогрессирующим нейросенсорным элементом.

Желудочно-кишечная система: Желудочно-кишечные проявления при МПС IV включают пупочные, паховые или двусторонние диафрагмальные грыжи, расхождение прямых мышц живота гепатомегалию, спленомегалию (реже) и другие желудочно-кишечные расстройства (например, хронический запор, диарею) [2,44,45,76]. Тем не менее, желудочно-кишечные проявления, как правило, выражены слабее, чем при других типах МПС.

Аномалия зубов: Зубы, как правило, небольшие, широко расставленные, часто с тонкой, структурно слабой эмалью и мелкими остроконечными кончиками, резцы лопатообразные, на щеках ямочки, возможны и другие аномалии развития молочных и постоянных зубов [2,77-79]. Поэтому в зубах легко образуется кариес [2,79].

Обследование. При установлении диагноза больного необходимо направить к стоматологу. Важное значение для предотвращения кариеса и истирания зубов имеют тщательный мониторинг развития зубов (по крайней мере ежегодно) и регулярная стоматологическая помощь [2,45].

Вмешательства. Чтобы предотвратить кариес, при синдроме Моркио типа А необходимо назначать фторсодержащие добавки; в некоторых случаях может быть рассмотрено заполнение фиссур и слепых ямок зубного ряда.

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

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

Из-за прогрессирующего характера МПС IV его ранняя диагностика может иметь решающее значение для оптимизации результатов лечения. Как правило, клинический поиск начинают после выявления прогрессирующих полисистемных клинических и/или рентгенологических нарушений [2]. Диагноз МПС IV устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа (Приложение Г1).

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

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

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

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события [1-6]:

- отягощенный семейный анамнез (сходные случаи заболевания в семье, близкородственный брак);*
- низкий рост;*
- ухудшение переносимости физических нагрузок, слабость в конечностях;*

- изменение походки;
- скелетные деформации
- боли в спине, ногах, парестезии (онемение, ползание «мурашек», покалывание) в области конечностей;
- апноэ во сне;
- множественный дизостоз (деформации черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей);
- нарушение осанки - кифоз, сколиоз;
- слабость в конечностях;
- тугоподвижность в крупных суставах и гипермобильность в мелких суставах;
- неловкость мелкой моторики;
- нарушение контроля за функциями тазовых органов
- апноэ во сне
-

2.3 Лабораторные диагностические исследования

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

- **Рекомендовано** всем пациентам количественное и качественное определение гликозаминогликанов мочи (комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип IV) с целью подтверждения диагноза, установления типа МПС, количественное определение ГАГ с целью контроля терапии каждые 6 месяцев [1,2,12,13].

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

Комментарии: при количественном анализе выявляют повышение концентрации ГАГ с мочой. При проведении электрофореза ГАГ выявляют изолированное повышение экскреции кератансульфата с мочой. Однако, при скрининговых тестах на выявление МПС IV могут быть получены ложноотрицательные результаты. Общий уровень ГАГ

в моче при МПС IV, особенно у больных более старшего возраста, может повышаться не всегда, поскольку уровень кератансульфата с возрастом физиологически уменьшается и может достигать уровней, соответствующих верхней границе нормального диапазона. Кроме того, так как уровни кератансульфата повышены не во всех случаях МПС IV, а повышение уровня кератансульфата может наблюдаться также и при других заболеваниях, измерять его уровень в качестве метода диагностики МПС IV не следует.

- **Рекомендовано** всем пациентам для подтверждения диагноза определение активности галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (в случае МПС IVA), β -галактозидазы (в случае МПС IVB) в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге (фильтр №903), плазме крови (комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип IV) [1,2,12,13].

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

Комментарий: у пациентов МПС IV типа выявляется снижение активности ферментов в зависимости от подтипа в культуре фибробластов, плазме крови, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге. При сильном клиническом подозрении можно сразу же исследовать активность фермента, не проводя предварительно исследование уровня ГАГ в моче. Если данные анализа активности ферментов в фибробластах или лейкоцитах диагностически незначимы, следует повторить тестирование и/или провести генетический анализ. В случаях с неоднозначными результатами ферментативного тестирования для окончательной диагностики требуется провести исследование двух известных патогенных мутаций в отдельных аллелях [2,50]. Для исключения МПС типа IVB и других ферментативных дефицитарных нарушений, которые могут сопровождаться вторичной недостаточностью GALNS, таких как муколипидозы II и III типов, МПС типа VI, и дефицит нескольких сульфатаз, рекомендуется провести тестирование активности других лизосомальных ферментов (в том числе β -галактозидазы и другой сульфатазы) в сочетании с исследованием GALNS [2,50]. Правильная диагностика чрезвычайно важна, поскольку в настоящее время для лечения МПС IVA типа предложена заместительная ферментная терапия.

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

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

- **Рекомендовано** всем пациентам со сниженной активностью фермента галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (в случае МПС IVA) и β -галактозидазы (в случае МПС IVB) проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в генах GALNS и GLB1 соответственно с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [1,2,12,13].

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

Комментарии: выявление мутаций в генах GALNS и GLB1 подтверждает диагноз МПС IV. Выявление семейной мутации делает возможным обследование родственников пробанда, выявление гетерозиготных носителей МПС IV, а также проведение пренатальной и преимплантационной диагностики. Следует учитывать, что в редких случаях мутации в гене с помощью стандартных методов ДНК-анализа, могут быть не выявлены, так как располагаются в глубине интронов или представляют собой протяженные делеции гена [1]. В этих случаях необходимо тщательное сопоставление биохимических и клинических данных для подтверждения диагноза. В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» название услуги: Комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип IV.

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС IV проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с целью определения функционального состояния печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий и прямой билирубин, холестерин) [Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения : автореферат диссертации доктора медицинских наук: 14.01.08, Екатеринбург, 2019]

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

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

Рекомендовано всем пациентам с МПС IV проведение общего (клинического) анализа

крови (Общий (клинический) анализ крови развернутый) для оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов [Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения : автореферат диссертации доктора медицинских наук: 14.01.08, Екатеринбург, 2019]

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

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

Рекомендовано всем пациентам с МПС IV проведение общего анализа мочи для оценки состояния мочевыводящих путей и почек [[Alexander K.C. Leung](#),^{1,*} [Alex H.C. Wong](#),² [Amy A.M. Leung](#),³ and [Kam L. Hon](#)⁴. Urinary Tract Infection in Children. [Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov](#). 2019 May; 13(1): 2–18; Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения : автореферат диссертации доктора медицинских наук: 14.01.08, Екатеринбург, 2019].

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

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

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС IV проведение исследования коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови, определение тромбинового времени в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение концентрации Д-димеров в крови) для оценки состояния системы коагуляции и своевременной профилактики развития тромбозов [Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения : автореферат диссертации доктора медицинских наук: 14.01.08, Екатеринбург, 2019. - 47 с.].

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

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

- **Рекомендовано** пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы МПС IV проведение исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови для своевременной диагностики сердечной недостаточности, дифференциальной диагностики с одышкой, вызванной респираторными проблемами, для решения вопросов о старте/коррекции кардиотропной терапии [Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: автореферат диссертации доктора медицинских наук: 14.01.08, Екатеринбург, 2019. - 47 с.].

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

Комментарий: кратность исследования: 1 раз в год.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

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

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

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

- **Рекомендовано** проведение рентгенографии шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника, тазобедренных суставов, а также рентгенографии верхних и нижних конечностей с целью выявления множественного дизостоза [2,3,4,10,11].

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

Комментарии: рентгенологические данные (множественный дизостоз), позволяющие заподозрить МПС IV, включают аномальную поверхность тел позвонков со слившимися передними отделами, фестончатость задних отделов позвонков, платиспондилию, гипоплазию отростка второго шейного позвонка, кифоз в грудопоясничном отделе, короткие и широкие кости запястья со скругленными проксимальными отделами, неравномерность контуров костей запястья, закругление крыльев подвздошных костей таза, дисплазию вертлужной впадины, вальгусное положение шейки бедренной кости (*coxa valga*), наружное отклонение голени (*genu valgum*), вальгусное отклонение лодыжки, килевидную грудь (*pectus carinatum*), веслообразную деформацию ребер, укорочение и утолщение ключиц, хотя на момент диагностики могут иметься только некоторые из этих проявлений [2,51].

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

При обследовании позвоночника нужно оценить наличие стеноза и нестабильности позвоночника и компрессии спинного мозга. Каждые 1—3 года, в зависимости от клинического течения заболевания, следует проводить обзорную рентгенографию шейного (в переднезаднем, боковом нейтральном, сгибательно-разгибательном положениях) и грудопоясничного (в переднезадней и боковой проекциях) отделов позвоночника [2,4].

Рекомендована всем пациентам с МПС IV консультация врача-оториноларинголога с проведением осмотра верхних дыхательных путей (носоглотки и гортани), в том числе с помощью эндоскопии [2, 25]

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

Комментарии: при наличии симптомов обструкции и перед операцией можно рассмотреть проведение волоконно-оптической ларингоскопии.

у пациентов с раннего возраста отмечаются гипертрофия аденоидов и миндалин. При наличии показаний проводится эндоскопическая эндоназальная ревизия полости носа, носоглотки, эпифаринголарингоскопия, эпифарингоскопия видеоэндоскопическая (в среднем, 2 раза в год).

- **Рекомендована** консультация врача-сурдолога-оториноларинголога и проведение аудиометрии всем пациентам с МПС IV с целью выявления тугоухости. При подозрении

на снижение слуха необходимо проведение отоакустической эмиссии (Тональная аудиометрия, Речевая аудиометрия, Игровая аудиометрия, Регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR тест) (при отсутствии экссудативного отита) [1,2,25].

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

Комментарии: нарушения слуха при МПС IV часто недооценивают. Поэтому при установлении диагноза и впоследствии ежегодно необходимо проводить аудиологическое обследование с коррекцией по возрасту (например, излучение звука у новорожденных, аудиометрию с визуальным подкреплением у детей от 8 месяцев до 3 лет, обычное обследование ушей у больных 3 лет и старше) [2,45].

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

- **Рекомендовано** определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и максимальной произвольной вентиляции (maximum voluntary ventilation — MVV) пациентам с МПС IV ежегодно, пока ребенок не перестанет расти (после прекращения роста 1 раз в 2-3 года, если респираторные симптомы не прогрессируют) для оценки эффективности проводимой терапии, контроля за состоянием бронхолегочной системы [2]. Проведение исследования функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии всем пациентам с МПС IV, способным выполнить требуемый дыхательный маневр

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

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

В соответствии с Приказом Минздрава России от 13 октября 2017 г № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, Флуометрия дыхания, Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов. Исследование проводится, в среднем, 1 раз в 6 месяцев.

- **Рекомендовано** проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки всем пациентам с МПС IV с целью оценки деформации грудной клетки [26].

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

Комментарии: *Также при исследовании могут быть обнаружены изменения легочной ткани. Следует рассмотреть проведение данного исследования и при наличии аускультативных изменений в легких в связи с возможностью развития пневмонии у пациентов с МПС IV. Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 2 года.*

- **Рекомендовано** проведение полисомнографии/кардиореспираторного мониторинга большинству пациентов с МПС IV для диагностики обструктивного апноэ сна [2].

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

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

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

- **Рекомендовано** проведение ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровского мониторирования ЭКГ и суточного мониторирования артериального давления всем пациентам с МПС IV для оценки состояния сердца [2,16,17].

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

Комментарии: *поскольку поражение сердца при МПС IV в целом легкое, в отсутствие признаков поражения сердца электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию достаточно проводить каждые 3 года. До и после ежегодного тестирования на выносливость следует измерять частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Артериальное давление и частота сердечных сокращений в покое (перед тестированием на выносливость) могут свидетельствовать о наличии артериальной гипертонии или тахикардии покоя. Чтобы оценить резервы сердечно-сосудистой системы и выявить сердечно-сосудистую недостаточность, можно повторно измерить их непосредственно после тестирования на выносливость. Диаметр левого желудочка после прекращения роста, как правило, не увеличивается, если только нет выраженного клапанного поражения. При наличии клинических проявлений (например, при подозрительных данных ЭКГ) или у пациентов в постпубертатном возрасте на момент установления диагноза и каждые 1–3 года впоследствии необходимо проводить длительную регистрацию ЭКГ (холтеровское мониторирование в течение 5–7 дней, включая нормальные уровни физических нагрузок), чтобы обнаружить аритмии сердца, возможность которых можно подозревать по опыту наблюдения других типов МПС.*

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

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС IV проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или КТ позвоночника с целью определения наличия стеноза,

нестабильности на уровне КВП, выявления аплазии, гипоплазии зубовидного отростка или наличие «osodontoidеum» [2,4].

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

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

□ функциональная КТ шейного отдела позвоночника с максимальным сгибанием и максимальным разгибанием с целью выявления нестабильности и зубовидной кости;

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

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: Магнитно-резонансная томография шеи, Спиральная компьютерная томография шеи.

- **Рекомендовано** пациентам с МПС IV консультация врача-офтальмолога и проведение исследования переднего сегмента глаза методом бокового освещения, измерение внутриглазного давления (Офтальмотонометрия) и оценка состояния глазного дна (Офтальмоскопия, Осмотр периферии глазного дна с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана, Биомикрофотография глазного дна с использованием фундус-камеры) с целью выявления глаукомы, изменения прозрачности глазных сред и состояния сетчатки [2,45].

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

Комментарии: кратность исследования, в среднем, 1 раз в год. У пациентов с МПС IV часто встречается диффузное помутнение роговицы и нарушения рефракции (астигматизм, близорукость и дальнозоркость), что может приводить к снижению остроты зрения и нарушению световой чувствительности, периодически описывают катаракту, глаукому, ретинопатию, отек диска зрительного нерва, атрофию зрительного нерва.

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

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

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

При выявлении снижения насыщения крови кислородом во время физической нагрузки следует провести дополнительное обследование (например, исследование функции внешнего дыхания и рентгенографию). Можно начать этиотропное лечение нарушения насыщения крови кислородом и дополнительно назначить ингаляции кислорода, особенно если насыщение кислородом ниже 88—90 %. Кроме того, обследование состояния сердца (например, оценка состояния клапанов и функции миокарда и обследование для выявления аритмий) показано, если во время нагрузки выявлена тахикардия, не имеющая явной причины.

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

Рекомендован пациентам с МПС IV контроль минеральной плотности костей (рентгеноденситометрия) при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения [28,29].

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

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

2.5 Иные диагностические исследования

Иные диагностические исследования проводятся по решению врачебного консилиума.

Дифференциальная диагностика

- **Рекомендовано** проводить дифференциальную диагностику МПС IV со спондилоэпифизарной дисплазией, псевдоахондроплазией, множественной эпифизарной дисплазией, болезнью Легг-Кальве-Пертеса с двусторонним поражением [2,48,49].

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

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

Для лечения МПС IV A типа в качестве патогенетического лечения одобрено применение метода ферментной заместительной терапии (ФЗТ) препаратом рекомбинантного человеческого GALNS (элосульфаза альфа), позволяющего проводить лечение системно. Элосульфаза альфа оказалась эффективна, и обладает благоприятным профилем безопасности. Лечение МПС тип IV предполагает и симптоматическую терапию. Ведение пациентов с МПС тип IV требует мультидисциплинарного подхода с обязательным участием врача-педиатра, врача-невролога, врача-генетика, врача-кардиолога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-пульмонолога, врача-хирурга, врача-неврохирурга, врача-ортопеда-травмотолога, врача-стоматолога, врача-челюстно-лицевого хирурга, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача лечебной физкультуры, врача-физиотерапевта и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания, а также медицинских психологов.

3.1 Патогенетическое лечение

- **Рекомендовано** проведение ФЗТ пациентам с установленным диагнозом МПС IV тип А с целью замедления прогрессирования заболевания, снижения уровня экскретируемых ГАГ [2,51,52].

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

Комментарии: ФЗТ проводится препаратом элосульфаза альфа**, препарат вводится в дозе 2,0 мг/кг/неделю внутривенно в течение примерно 4 ч амбулаторно, в условиях круглосуточного/дневного стационара. Рассчитанную дозу следует при комнатной температуре развести физиологическим раствором до общего объема 100 мл (у пациентов весом < 25 кг) или 250 мл (у пациентов весом ≥ 25 кг). Подробная информация о разведении препарата представлена в листке-вкладыше. Элосульфузу альфа не следует смешивать с другими, помимо физиологического раствора, растворами для вливаний, поскольку ее совместимость с другими препаратами не изучена. *До и после начала ФЗТ следует провести исходное и последующее обследование . ФЗТ в виде внутривенных инфузий проводят еженедельно пожизненно.*

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

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

Из-за риска возникновения аллергических реакций в ответ на инфузию, примерно за 30-60 мин до неё пациентам назначаются антигистаминные препараты в сочетании с парацетамолом** или ибупрофеном** непосредственно перед инфузией. При возникновении нежелательной реакции инфузию нужно остановить до разрешения симптомов и затем продолжить со скоростью на половину меньше той, с которой она проводилась.

При развитии анафилактической/анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Следует придерживаться современных стандартов неотложной терапии [29,30] и соответствующих клинических рекомендаций, см. Приложение А3.6 и Приложение А3.7

Резкое прекращение ФЗТ, перерывы в ФЗТ не желательны и могут привести к ухудшению состояния пациентов. Тяжелые или опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного применения препарата (данные из инструкции по медицинскому применению препарата элосульфаза альфа**).

3.2 Симптоматическое лечение

- **Рекомендовано** проведение медикаментозной премедикации при появлении побочных аллергических реакций при инфузии. [2].

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

Комментарии: У пациентов с МПС, получающих ФЗТ, как и при в/в введении любого другого белкового препарата, могут развиваться побочные реакции (лихорадка, озноб,

рвота, крапивница, тяжелые реакции гиперчувствительности аллергического типа), происходящие или во время инфузии, или в течение дня проведения инфузии. При появлении побочных реакций во время/после инфузии рекомендуется соответствующее лечение, при котором необходимо следовать современным стандартам оказания медицинской помощи (антигистаминными препаратами для системного применения и/или парацетамол** или ибупрофен** и/или кортикостероиды для системного применения препараты (преднизолон** или дексаметазон**)) **Приложение А3.6 и Приложение А3.7.**

- **Рекомендовано** проводить лечение поведенческих нарушений у пациентов с МПС IV с учетом действующих клинических рекомендаций, принимая во внимание результаты комплексной оценки со стороны всех органов и систем и персонализированные цели пациента. [30].

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

Комментарий: *Лечение поведенческих нарушений проводится врачом-неврологом, обычно используются седативные средства, анксиолитики и другие. Выбор препарата, дозировка, длительность курса определяются индивидуально. Начинают прием данных препаратов под тщательным врачебным контролем в условиях круглосуточного/дневного стационара.*

- **Рекомендовано** при офтальмологических нарушениях проводить лечение по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании рекомендаций по лечению соответствующих нозологий [2].

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

- **Рекомендована** 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 [2,6].

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

Комментарий: *необходимо стимулировать пациентов выполнять обычные упражнения, позволяющие лучше сохранить функцию суставов и мелкую моторику,*

участвовать в таких видах деятельности, как плавание или иппотерапия (профессиональная и физиотерапия с использованием движений лошади). Физиотерапия может быть персонафицирована для каждого пациента и направлена на наиболее пораженные в данное время суставы и/или функции.

- **Рекомендовано** при рецидивирующих отитах, частых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей проведения симптоматической, антибактериальной терапии, при отитах не применять тактику «наблюдать и ждать» [2,31].

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

- **Рекомендовано** у пациентов с МПС IV при наличии эпилептических приступов использование препаратов и схем лечения, на основании рекомендаций по лечению эпилепсий. [2,27].

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

- **Рекомендовано** участие мультидисциплинарной команды в ведении сердечной недостаточности у пациентов с МПС IV. [2,16,17].

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

Комментарии: *при лечении сердечной недостаточности, патологии клапанов, кардиомиопатии, нарушении ритма и проводимости сердца назначение терапии в соответствии с клиническими рекомендациями.*

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

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

Комментарии: *применение лекарственных препаратов у детей off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия.*

- **Рекомендовано** пациентам с МПС IV с нарушениями моторики желудочно-

кишечного тракта (запорами) использование диетических мероприятий, адекватной гидратации и слабительных препаратов [2].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

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

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

Комментарии: *боль вызывает главным образом поражение опорно-двигательного аппарата (например, боли в суставах и мышечные боли), и она может развиваться*

во многих областях тела, в том числе в области позвоночника, верхних и нижних конечностей, а также головы и шеи. Боль может значительно нарушать повседневную деятельность, и может побуждать пациентов пользоваться инвалидной коляской.

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

- **Рекомендованы** пациентам с МПС IV консультации следующих специалистов не реже 1 раза в 6 месяцев или чаще при наличии показаний: врача-педиатра, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-кардиолога, врача-травмотолога-ортопеда, врача-пульмонолога, врача-невролога, врача-хирурга, врача-кардиохирурга, врача-неврохирурга, врача-стоматолога, врача-челюстно-лицевого хирурга, врача-физиотерапевта, врача лечебной физкультуры, врача-анестезиолога-реаниматолога (при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства) [2].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5). **Комментарии:** *частота консультаций устанавливается индивидуально, в зависимости от клинической ситуации.*

3.3 Хирургическое лечение

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

- **Рекомендовано** пациентам с МПС IV типа при сообщающейся гидроцефалии с прогрессирующим увеличением желудочков по данным МРТ и/или КТ, подтверждённым повышением давления церебро-спинальной жидкости вентрикуло-перитонеальное шунтирование [33].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендовано** проведение хирургического вмешательства для пациентов с диагностированным стенозом шейного отдела - декомпрессии спинного мозга (Декомпрессия позвоночного канала микрохирургическая), что имеет решающее значение в устранении стеноза, нестабильности атланта-аксиального сочленения [2,3,4].

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

Комментарии: *Краниовертебральный стеноз можно устранить с помощью декомпрессии на данном уровне (например, ламинэктомия, резекции заднего края большого затылочного отверстия) для расширения позвоночного канала и освобождения дурального мешка со спондилодеза. Инструментальная стабилизация рекомендуется для профилактики развития нестабильности и рубцового стеноза [Jurecka A. et al. Mucopolysaccharidosis type II in females and response to enzyme replacement therapy. // American journal of medical genetics. Part A. 2012. № 2 (158A). С. 450–454.*

Kachur E., Maestro R. Del Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. // Neurosurgery. 2000. № 1 (47). С. 223–229.]. В большинстве случаев выполняется дорсальная декомпрессия, поскольку передняя декомпрессия более сложна из-за близкого расположения трахеи, пищевода, языка и щитовидной железы.

В случае многоуровневого стеноза сначала необходимо выполнить декомпрессию области наибольшего риска (чаще всего уровень краниовертебрального отдела). Хирургических рекомендации по декомпрессии спинного мозга для всех типов МПС на сегодняшний день не существует из-за широкого арсенала методов и техник, используемых в разных клиниках и основанных на собственном клиническом опыте, что обусловлено редкостью заболевания. Оперативные вмешательства всегда должны

выполняться под нейрофизиологическим контролем [Saifutdinov M.S., Ryabykh S.O., Savin D.M., Tretyakova A.N. Formalizing the results of intraoperative neurophysiological monitoring of the motor pathways into the spinal cord during the surgical correction of spinal deformities *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2018;177(1):49-53. DOI:10.24884/0042-4625-2018-177-1-49-53.

D.B. Mac Donald, Z.Z. Al, I. Khoudeir, B. Stigs by Monitoring scoliosis surgery with combined multiple pulse transcranial electric motor and cortical somatosensory-evoked potentials from the lower and upper extremities. *Spine (PhilaPa 1976)*, 28 (2003), pp. 194-203;

T. Vieira, I. Schwartz, V. Munoz, L. Pinto, C. Steiner, M. Ribeiro, R. Boy, V. Ferraz, P.A. de, C. Kim, A. Acosta, R. Giugliani *Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? Am. J. Med. Genet. A*, 146A (2008), pp. 1741-1747].

Сдавление спинного мозга приводит к необратимым неврологическим нарушениям, операцию следует рассматривать даже у пациентов без неврологической симптоматики, если сагиттальный диаметр позвоночного канала сужен более чем на 50%. Хирургическое вмешательство должно выполняться раньше развития неврологических проявлений. В публикациях обычно придерживаются точки зрения раннего лечения краниовертебрального стеноза у пациентов с МПС, прежде чем разовьется необратимая дисфункция спинного мозга.

Трудно определить наиболее оптимальные сроки для вмешательства, поскольку потенциальные преимущества декомпрессии должны быть соотнесены с высокими рисками, связанными с анестезией и хирургией при МПС. Более того, степень компрессии при визуализации не обязательно коррелирует с неврологическими проявлениями. Наличие признаков и симптомов миелопатии является абсолютным показанием для операции. Относительными показаниями являются выраженная нестабильность (> 8 мм) и изменение в спинном мозге (очаги миелопатии) на МРТ [Leone A, Rigante D, Amato DZ, Casale R, Pedone L et al (2015) Spinal involvement in mucopolysaccharidoses: a review. *Child NervSyst* 31:203–212

White A.A., Punjabi M.M. (1984) The role of stabilization in the treatment of cervical spine injuries. *Spine* 9:512–522].

Минимальное пространство позвоночного канала, необходимое для нормального функционирования спинного мозга не установлено. Поэтому необходимо использовать рекомендованные шкалы оценки стеноза при МПС IVA и МПС VI для определения необходимости краниовертебральной декомпрессии [Leone A. et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidoses: a review // *Child's Nervous System*. 2015. № 2 (31). С. 203–212.].

При наличии показаний к оперативному лечению шейной миелопатии и деформаций конечностей, первой рекомендовано производить оперативную декомпрессию спинного мозга. Только при благоприятном исходе данного вмешательства рекомендована оперативная коррекция деформаций конечностей.

- **Рекомендовано** проведение хирургической коррекции деформаций позвоночника, скелетных деформаций при выраженном нарушении функции и отсутствии эффекта от консервативной терапии [2, 10,11].

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

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

Корсетирование при МПС не обосновано. При использовании корсета ребенок испытывает дискомфорт, особенно плохо его переносят дети младшего возраста, в связи с особенностями телосложения и внутрибрюшного давления. Использование корсета у маленьких детей возможно только при быстро прогрессирующем кифозе и невозможности хирургической коррекции по каким-либо причинам. Обычно локальный кифоз более 10° и сколиоз более 40° являются показанием для оперативного вмешательства, также как и наличие миелопатии [White K.K. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses // Rheumatology. 2011. № SUPPL. 5 (50). С. 26–33.].

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

по показаниям рекомендовано осуществлять хирургическую коррекцию деформаций конечностей, исправление оси нижней конечности. В зависимости от возраста и тяжести деформаций, подвывих тазобедренного сустава можно лечить методами остеотомии костей таза и бедренной кости, ацетабулопластики с операцией создания навеса, или тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Вальгусную деформацию коленного сустава корректируют с помощью направляющего роста (8-пластинчатый гемиепифизиодез), эффективного у растущего ребенка и позволяющего предотвратить развитие поражений тазобедренных суставов и вальгусной деформации лодыжек в более позднем возрасте. У пациентов более старшего возраста могут быть эффективны остеотомия коленного сустава или

артропластика коленного сустава. Вальгусную деформацию лодыжки можно в целом лечить ортопедически, но иногда может потребоваться хирургическая коррекция (например, направляющий рост или остеотомия). Вальгусная деформация коленного сустава и/или лодыжки нередко рецидивирует. Перед хирургическими вмешательствами, требующими анестезии, необходимо провести предоперационную оценку факторов риска в отношении анестезии, и проводить ее должны группы специалистов, имеющие опыт лечения этих заболеваний.

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

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

Комментарии: *кондуктивную тугоухость, обусловленную скоплением жидкости в среднем ухе, можно лечить с помощью ушного шунта [2,45]. Тимпаностомические трубки для длительного применения предпочтительнее в первый раз использовать с учетом рисков проведения анестезии и рисков повторного скопления жидкости в среднем ухе [2,45]. Наружные слуховые аппараты применять целесообразно, если потеря слуха частично обусловлена прогрессирующим нейросенсорным элементом. При обструкции верхних дыхательных путей часто требуются тонзиллэктомия и/или удаление аденоидов. При неэффективности вентиляторной поддержки или при обструкции дыхательных путей во время бодрствования может потребоваться трахеостомия. Однако, поскольку установка трахеостомической трубки и последующий уход за ней могут сопровождаться большим количеством осложнений, это вмешательство следует проводить только в центрах, имеющих опыт лечения МПС IV [2,58].*

Данные вмешательства применяются у пациентов с МПС IV типа, как и в общей популяции, с синдромом обструктивного ночного апноэ, экссудативным отитом, затруднением носового дыхания и рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей. При этом необходимо учитывать, что при МПС IV типа хирургическое вмешательство требуется чаще, чем среди обычных детей. Пациентам с МПС IV типа следует выбирать максимально щадящие и эффективные методики, отдавать предпочтение эндоскопическим вмешательствам [36,37,38].

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

Специфической реабилитации пациентам с МПС IV не требуется. В круг реабилитационных мероприятий пациентам с МПС IV могут быть включены занятия с медицинским 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.

Реабилитационные мероприятия желательно проводить в условиях дневного стационара 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, 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.

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

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

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

Комментарии: *учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования МПС IV типа, риск*

повторного рождения в семье ребенка с МПС IV, независимо от пола, равен 25% - высокий.

5.1 Пренатальная диагностика МПС VI

- **Рекомендовано** в семьях, где есть пациент с установленными мутациями, вызвавшими болезнь, обсудить возможность проведения преимплантационной генетической диагностики эмбриона и пренатальной диагностики путем определения активности фермента галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (в случае МПС IVA), β -галактозидазы (в случае МПС IVB) в клетках ворсин хориона, а также методами ДНК-диагностики. [2,12].

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

Комментарий: пренатальная диагностика возможна методами прямой или косвенной ДНК-диагностики для семей с известным генотипом.

5.2 Диспансерное наблюдение пациентов с МПС IV

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

Пациенты с МПС IV должны постоянно находиться под наблюдением; 1 раз в 6-12 мес. (в соответствии с тяжестью состояния) показано комплексное обследование в многопрофильных стационарах. Длительность нахождения в круглосуточном/дневном стационаре 21-28 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 А3.3.***

6. Организация медицинской помощи

6.1 Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

6.1.1 Показания для плановой госпитализации

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

6.1.2 Показания для экстренной госпитализации

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

6.2 Показания к выписке пациента из стационара

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

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

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, врачом-оториноларингологом, врачом-анестезиологом-реаниматологом, врачом-неврологом. Обязательно проведение полного кардиологического обследования, полисомнографии (для выявления степени дыхательных нарушений), при необходимости - эндоскопии носоглотки и компьютерной томографии легких. Оперативное вмешательство с анестезией необходимо проводить в крупных медицинских центрах, имеющих отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так как интубация и последующая экстубация у таких пациентов может вызвать затруднения [2].

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
1.	Выполнено определение уровня и спектра ГАГ мочи (при постановке диагноза и если не проводилось в предшествующие 6 месяцев)	Да/Нет
2.	Выполнено определение активности галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (в случае МПС IVA), β-галактозидазы (в случае МПС IVB) в плазме крови или пятнах высушенной крови и/или молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в генах <i>GALNS</i> (для МПС IVA) и <i>GLB1</i> (для МПС IVB) (при постановке диагноза)	Да/Нет
3.	Выполнено назначение ферментной заместительной терапии элосульфазой альфа** в виде в/в инфузии еженедельно	Да/Нет
4.	Выполнены ЭКГ, Эхо-КГ (если не проводилось последние 6 месяцев), холтеровское мониторирование ЭКГ и суточное мониторирование артериального давления (если не проводилось предшествующие 12 месяцев)	Да/Нет
5.	Выполнено определение размеров печени и селезенки по данным ультразвукового исследования (если не проводилось последние 12 месяцев)	Да/Нет
6.	Выполнена рентгенография грудной клетки, шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника, а также рентгенографии верхних и нижних конечностей (если не проводилась последние 12 месяцев)	Да/Нет
7.	Выполнена магнитно-резонансная томография и/или компьютерная томография головы, позвоночника (если не проводилось последние 24 месяцев)	Да/Нет
8.	Выполнено определение функции внешнего дыхания (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) (если не проводилось последние 6 месяцев) (при отсутствии противопоказаний)	Да/Нет
9.	Выполнена полисомнография/кардиореспираторный мониторинг (если не проводились последние 12 месяца)*	Да/Нет
10.	Выполнена консультация врачом-сурдологом-оториноларингологом и проведена аудиометрия (если не проводилась последние 12 месяцев)	Да/Нет
11.	Выполнена консультация врачом-	Да/Нет

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств
	офтальмологом, (если не проводилась последние 6 месяцев)	
12.	Выполнена консультация врачом-генетиком при установлении диагноза и при планировании беременности в семье	Да/Нет
13.	Выполнена консультация врачом-кардиологом при наличии патологии сердечно-сосудистой системы (если не проводился последние 6 мес.)	Да/Нет
14.	Выполнена консультация врачом-оториноларингологом (при наличии патологии со стороны ЛОР-органов и/или верхних дыхательных путей) (если не проводилась последние 6 месяцев)	Да/Нет
15.	Выполнена консультация врачом-неврологом при наличии патологии со стороны центральной нервной системы (если не проводился последние 6 месяцев)	Да/Нет
16.	Выполнена консультация врачом-травмотологом-ортопедом при наличии патологии со стороны опорно-двигательного аппарата (если не проводился последние 6 месяцев)	Да/Нет
17.	Выполнена консультация врачом-хирургом (при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства)	Да/Нет
18.	Выполнена консультация врачом-пульмонологом (при наличии патологии со стороны дыхательной системы)	Да/Нет
19.	Выполнена консультация врачом-стоматологом (если не проводилась последние 6 месяцев)	Да/Нет
20.	Выполнена консультация врачом-физиотерапевтом, врачом по лечебной физкультуре (если не проводилась последние 6 месяцев)	Да/Нет

*-Проведение полисомнографии рекомендуется пациентам с подозрением на наличие синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) или при динамическом обследовании пациентам с СОАС.

Список литературы

1. Valayannopoulos V, Wijburg FA: Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011, 50(Suppl 5):v49-v59.
2. Christian J. Hendriksz, Kenneth I. Berger, Roberto Giugliani, Paul Harmatz et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015 Jan;167A(1):11-25.
3. Möllmann C, Lampe CG, Müller-Forell W, Scarpa M, Harmatz P, Schwarz M, Beck M, Development of a Scoring System to Evaluate the Severity of Craniocervical Spinal Cord Compression in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). *JIMD Rep.* 2013;11:65-72. doi: 10.1007/8904_2013_223. Epub 2013 Apr 12.
4. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, Lampe CG, Beck M, Mackenzie WG, Hendriksz CJ, Harmatz PR Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Mar;36(2):339-55. doi: 10.1007/s10545-013-9586-2. Epub 2013 Feb 6.
5. Stöhr M, Dichgans J, Buettner U.W, Hess C.W, Altenmüller E. Evozierte Potentiale: SEP-VEP-AEP-EKP-MEP. Springer 4. Auflage, Berlin
6. T. Jadhav, A.J. Kornberg, H. Peters, J. Lee, M.M. Ryan. Carpal tunnel syndrome in pediatric mucopolysaccharidoses. <http://jicna.org/index.php/journal/article/download/jicna-2015-101/pdf>
7. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* 8 ed. New York. NY: McGraw-Hill; 2001:3421-52.
8. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281:249–54.
9. Khan, S. A., Peracha, H., Ballhausen, D., Wiesbauer, A., Rohrbach, M., Gautschi, M., Mason, R. W., Giugliani, R., Suzuki, Y., Orii, K. E., Orii, T., Tomatsu, S. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Molec. Genet. Metab.* 2017; 121: 227-240,
10. White K. K., Harmatz P. (2010). Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*, 3(1), 47–56.
11. Williams N., Challoumas D., and Eastwood D. M. Does orthopaedic surgery improve quality of life and function in patients with mucopolysaccharidoses? *Journal of Children's Orthopaedics* 2017 11:4, 289-297
12. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. Москва, 2019, Издательство «Литтерра»;
13. Johannes Zschocke, Georg F.Hoffmann. *Vademecum Metabolicum.* PRINTALLOGGI, 2013
14. Human Gene Mutations Database. Qiagen HGMD Professional
15. Brands M. M. G., Güngör D., van den Hout J. M. P., et al (2015). Pain: a prevalent feature in patients with mucopolysaccharidosis. Results of a cross-sectional national survey *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 38(2), 323–331.
16. Leal G. N., De Paula A. C., Leone C., Kim C. A. (2010). Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiology in the Young*, 20(3), 254–261.
17. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения:

- автореферат диссертации доктора медицинских наук: 14.01.08, Екатеринбург, 2019;
18. ATS statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 166, No.1. Jul 01, 2002
 19. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International Consensus on drug allergy *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37
 20. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, Khan DA, Lang DM, Park HS, Pichler W, Sanchez-Borges M, Shiohara T, Thong BY. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37.
 20. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, Lockey RF, El-Gamal YM, Brown SG, Park HS, Sheikh A. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015 Oct 28;8(1):32.]
 21. Клинические рекомендации «Анафилактический шок» <http://cr.rosminzdrav.ru>
 22. Nelson J. 1997. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 101:355—358.
 23. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. 2003. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A* 123A:310—313.
 24. [Alexander K.C. Leung](#),^{1,*} [Alex H.C. Wong](#),² [Amy A.M. Leung](#),³ and [Kam L. Hon](#)⁴. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019 May; 13(1): 2–18;
 25. Keilmann A, Bendel F, Nospes S, Lampe C, Läßig AK. Alterations of mucosa of the larynx and hypopharynx in patients with mucopolysaccharidoses. *J Laryngol Otol*. 2016 Feb;130(2):194-200;
 26. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, Scarpa M, Tobin MJ, Ward SA, Rapoport DM. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Mar;36(2):201-10;
 27. Scarpa M, Lourenço CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2017 Dec;122S:55-61;
 28. Lin HY, Shih SC, Chuang CK, Chen MR, Niu DM, Lin SP. Assessment of bone mineral density by dual energy x-ray absorptiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 May 11;8:71;
 29. Jiang Z, Byers S, Casal ML, Smith LJ. Failures of Endochondral Ossification in the Mucopolysaccharidoses. *Curr Osteoporos Rep*. 2020 Dec;18(6):759-773;
 30. Escolar ML, Jones SA, Shapiro EG, Horovitz DDG, Lampe C, Amartino H. Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders. *Mol Genet Metab*. 2017 Dec;122S:35-40;
 31. Motamed M, Thorne S, Narula A. Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000 Jun 30;53(2):121-4;
 32. Congedi S, Orzalesi M, Di Pede C, Benini F. Pain in Mucopolysaccharidoses: Analysis of the Problem and Possible Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 8;19(10):3063;
 33. Alden TD, Amartino H, Dalla Corte A, Lampe C, Harmatz PR, Vedolin L. Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2017 Dec;122S:41-48;
 34. Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, Blackshaw H, Lim J, Schilder AG. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive

- sleep-disordered breathing in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 14;(10):CD011165;
35. Bianchi PM, Gaini R, Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):127;
 36. Yang L, Shan Y, Wang S, Cai C, Zhang H. Endoscopic assisted adenoidectomy versus conventional curettage adenoidectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Springerplus*. 2016 Apr 11;5:426;
 37. Harrison R, Schaefer S, Warner L, Mercer J, Jones S, Bruce I. Transnasal adenoidectomy in mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018 Aug;111:149-15;
 38. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, Friedman NR, Giordano T, Hildrew DM, Kim TW, Lloyd RM, Parikh SR, Shulman ST, Walner DL, Walsh SA, Nnacheta LC. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Feb;160(1_suppl):S1-S42;
 39. Borg GAV. Psycho-physical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–381,
 40. Borg, G. Borg's Perceived Exertion and pain Scales. USA: Human Kinetics, 1998, p.2,
 41. Grant S, Aitchison T, Henderson E, Christie J, Zare S, McMurray J, Dargie H. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest*. 1999 Nov;116(5):1208-17,
 42. Neufeld EF, Muenzer J. 2001. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th edition. New York: McGraw-Hill Medical Publishing. pp 3421—3452,
 43. Montaco AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. 2007. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 30:165—174,
 44. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R, Guffon N, Burton BK, Hendriksz CJ, Mitchell J, Martins A, Jones S, Guelbert N, Vellodi A, Hollak C, Slasor P, Decker C. 2013. The MorquioA Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab* 109:54—61,
 45. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, McArdle C, Summers CG, Wright E, Braunlin E. 2013a. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis* 36:309—322,
 46. Davison JE, Kearney S, Horton J, Foster K, Peet AC, Hendriksz CJ. 2013. Intellectual and neurological functioning in Morquio syndrome (MPS IVA). *J Inherit Metab Dis* 36:323—328,
 47. Morrone A, Tylee KL, Al-Sayed M, Brusius-Facchin AC, Caciotti A, Church HJ, Coll MJ, Davidson K, Fietz MJ, Gort L, Hegde M, Kubaski F, Lacerda L, Laranjeira F, Leistner-Segal S, Mooney S, Pajares S, Pollard L, Ribeiro I, Wang RY, Miller N. 2014. Molecular Testing of 163 Patients with Morquio A (Mucopolysaccharidosis IVA) Identifies 39 Novel GALNS Mutations. *Mol Genet Metab* 112:160—170,

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

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

79. James A, Hendriksz CJ, Addison O. 2012. The oral health needs of children, adolescents and young adults affected by a mucopolysaccharide disorder. *JIMD Rep* 2:51—58,
80. Shrikrishna D, Coker RK. 2011. Air travel working party of the British thoracic society standards of care committee. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British thoracic society recommendations. *Thorax* 66:831—833,

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

1. Баранов А.А. акад. РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
2. Куцев С. И., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМН, ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова "
3. Намазова-Баранова Л.С. акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
4. Байдакова Г.В., к.б.н., ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова "
5. Вашакмадзе Н.Д., д.м.н., кафедра факультетской педиатрии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Минобрнауки
6. Воскобоева Е.Ю., к.м.н., ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова "
7. Захарова Е.Ю. д.м.н., ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова "Кузенкова Л.М. д.м.н., ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
8. Кенис В. М., д.м.н.травматолог- ортопед, заместитель директора по инновационному развитию и работе с регионами, ФГБУ НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И.Турнера
9. Очирова П.В., к.м.н., травматолог – ортопед клиники патологии позвоночника и редких заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» МЗ РФ

10. Печатникова Н.Л. - руководитель Центра орфанных и других редких заболеваний ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ».
11. Рябых С.О., д.м.н., травматолог – ортопед, Заместитель директора по образованию и взаимодействию с регионами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» МЗ РФ
12. Семячкина А.Н., д.м.н., ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России»
13. Журкова Н.В., к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
14. Смирнова О.Я. – врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН
- 15.

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

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

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

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

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

15. Студенты медицинских ВУЗов;

16. Обучающиеся в ординатуре.

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

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

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

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

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

УУР	Расшифровка
------------	--------------------

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

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

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

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

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

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

Консультация и экспертная оценка:

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

Рабочая группа:

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

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

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

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н).
2. Информация о лекарственных препаратах: Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
4. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
5. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
6. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
7. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
8. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
9. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
10. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. № 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы" (вступает в силу с 1 января 2020 года);

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»

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

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

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

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

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

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

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

5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

Приложение А3.1 Классификация мукополисахаридозов.

[1] Классификация мукополисахаридозов.

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

VII	МПС VII	Слая	<i>GUSB</i>	Дефицит β- глюкуронидазы	7q21.11	253220
IX	МПС IX	Недостаточность гиалуронидазы	<i>HYALI</i>	Дефицит гиалуронидазы	3p21.31	601492

Приложение А3.2 Особенности клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС IV

Система	Симптом	Новорожд.	Младенцы	Дети	Подростки
Сердечно-сосудистая	Утолщение створок клапанов	-	-	+	+
ЦНС	Цервикальная миелопатия	-	-	+	++
Пищеварительная система	Дисфункция печени	-	-	+	+
Орган слуха	Снижение слуха	-	-	+	+
Орган зрения	Помутнение роговицы	-	-	+	++
Скелетно-мышечная	Нестабильность атланта-окципитального сочленения	-	+++	+++	+++
	Грубые черты лица	-	-	±	±
	Дисплазия ТБС	-	-	++	++
	Множественный дизостоз	-	-	+	+
	Вальгусная деформация коленного сустава	-	-	+++	+++
	Слабость (расшатанность) суставов	-	-	+	+
	Кифоз	-	++	++	++
	Одонтогенная гипоплазия	-	-	++	++
	Низкорослость	-	+	+++	+++
	Выбухание грудной клетки	-	+	++	++
Дыхательная	Рестриктивное заболевание легких	-	-	+	+
Специальные лабораторные тесты	Кератансульфат в моче	n - ↑	n - ↑	n - ↑	n
	Активность N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы или β-галактозидазы в лейкоцитах (в зависимости от подтипа)	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓

	Общие ГАГ в моче	n	n -↑	n -↑	n -↑
--	------------------	---	------	------	------

Приложение А3.3 Тактика ведения пациентов с МПС IV 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	
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				
Рентгенография, КТ, МРТ скелета	X		X	
Желудочно-кишечный тракт				
УЗИ органов брюшной полости; объем селезенки, печени	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 А3.3 Частота проведения обследования у пациентов с МПС IV типа

[16]

Исследования	Первоначальная оценка	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Один раз в 2 года
Прием врача-генетика	X		X	
Подтверждение диагноза	X			
Анамнез болезни	X			
Клинический осмотр врача-педиатра	X	X		
Рост, вес, окружность головы	X	X		
Выносливость (6 МТХ) ¹	X	X		
Осмотр невролога	X	X		
Осмотр врача-нейрохирурга	X		X	
Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, позвоночника	X			X
Когнитивное тестирование (DQ/IQ) ²	X		X	

¹Для 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.

Электроэнцефалограмма	X		X	
Скорость нервной проводимости/ ЭМГ	X		X	
Осмотр врача-оториноларинголога	X	X		
Эндоскопия носоглотки	X	X		
Осмотр врача-сурдолога-оториноларинголога	X		X	
Аудиометрия	X		X	
Осмотр офтальмолога	X	X		
Острота зрения	X	X		
Осмотр глазного дна	X	X		
Исследование роговицы	X	X		
Осмотр пульмонолога	X		X	
ФВД	X	X		
Исследование сна/полисомнография/кардиореспираторный мониторинг	X		X	
Осмотр кардиолога	X	X		
Электрокардиограмма	X	X		
Эхокардиография	X	X		
Осмотр врача-травмотолога-ортопеда	X	X		
Рентгенографии скелета	X		X	
УЗИ органов брюшной полости; объем селезенки, печени	X		X	
Осмотр врача-физиотерапевта	X	X		
Прием врача лечебной физкультуры	X	X		
Осмотр врача-стоматолога	X	X		
Лабораторные исследования				
Определение ГАГ	X	X		
Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды)	X	X		

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

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

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

Приложение А3.4 Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови

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

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

Образец сухого пятна крови вкладывается в чистый конверт, либо в чистый файл. Карточка-

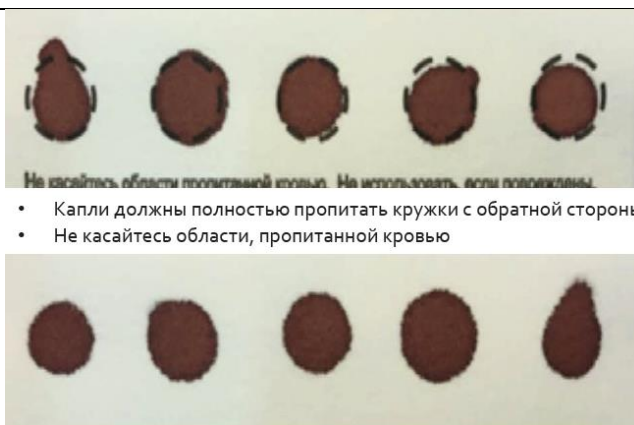


Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на карточку-фильтр

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

903 2023-10 Lot 000002Q/W001
Хранить при +2 - +25 C°

SN 6 0010608

ФИО Пациента

Дата рождения Дата взятия крови Пол

ФИО Врача

ЛПУ / Город / Адрес

E-mail врача

Телефон врача

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

Рисунок 2. Образец карточки-фильтра

Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови

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

Особенности при инфузионной терапии

Некоторые пациенты могут получать инфузионную терапию, переливание компонентов крови, что может оказать влияние на результаты тестов. Например, при переливании плазмы

крови могут быть получены ложно-отрицательные результаты, так как определяемые ферменты находятся в плазме и в клетках крови. Рекомендуется осуществить забор крови для ферментной и ДНК-диагностики не ранее чем через 6-7 дней после переливания плазмы крови и через 7-10 дней после переливания компонентов крови.

Не допускается забор крови:

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

Хранение и транспортировка биоматериала

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

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

6МТХ – тест 6-минутной ходьбы

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

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

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

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

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

Также для теста вам понадобится тонометр, часы с секундной стрелкой, пульсоксиметр и телефон. Тест рекомендуется проводить в утренние часы после легкого завтрака. На пациенте должна быть удобная одежда и подходящая для прогулки обувь. Запрещены интенсивные физические нагрузки менее чем за два часа до испытания. Лечение пациента проходит в обычном режиме. Если в повседневной жизни ребенок использует для ходьбы трость, костыли или ходунки, следует оставить их и для теста. Перед началом пробы пациенту необходимо измерить артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, провести пульсоксиметрию [18]

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

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

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

[19].

Аллергическая реакция (АР)	
Остановить инфузию	
Оценить степень аллергической реакции	
Легкая АР: лихорадка, покраснение, сыпь, легкая крапивница.	Тяжелая АР: выраженная крапивница, отек лица, затрудненное дыхание, проявления сердечной недостаточности и др.
ибупрофен или парацетамол**, антигистаминные препараты для системного применения в возрастной дозировке	ибупрофен или парацетамол**, антигистаминные препараты для системного действия, кортикостероиды для системного применения (1-2 мг/кг/сут по преднизолону**), если возникнет необходимость – эпинефрин**. ¹
Наблюдение за пациентом	
Продолжается реакция на введение	Нет реакции на введение
Остановить инфузию и не возобновлять в этот день	Продолжить инфузию на небольшой скорости
Следующую инфузию проводить на небольшой скорости после премедикации (повторить предыдущую схему).	

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

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

[20,21].

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

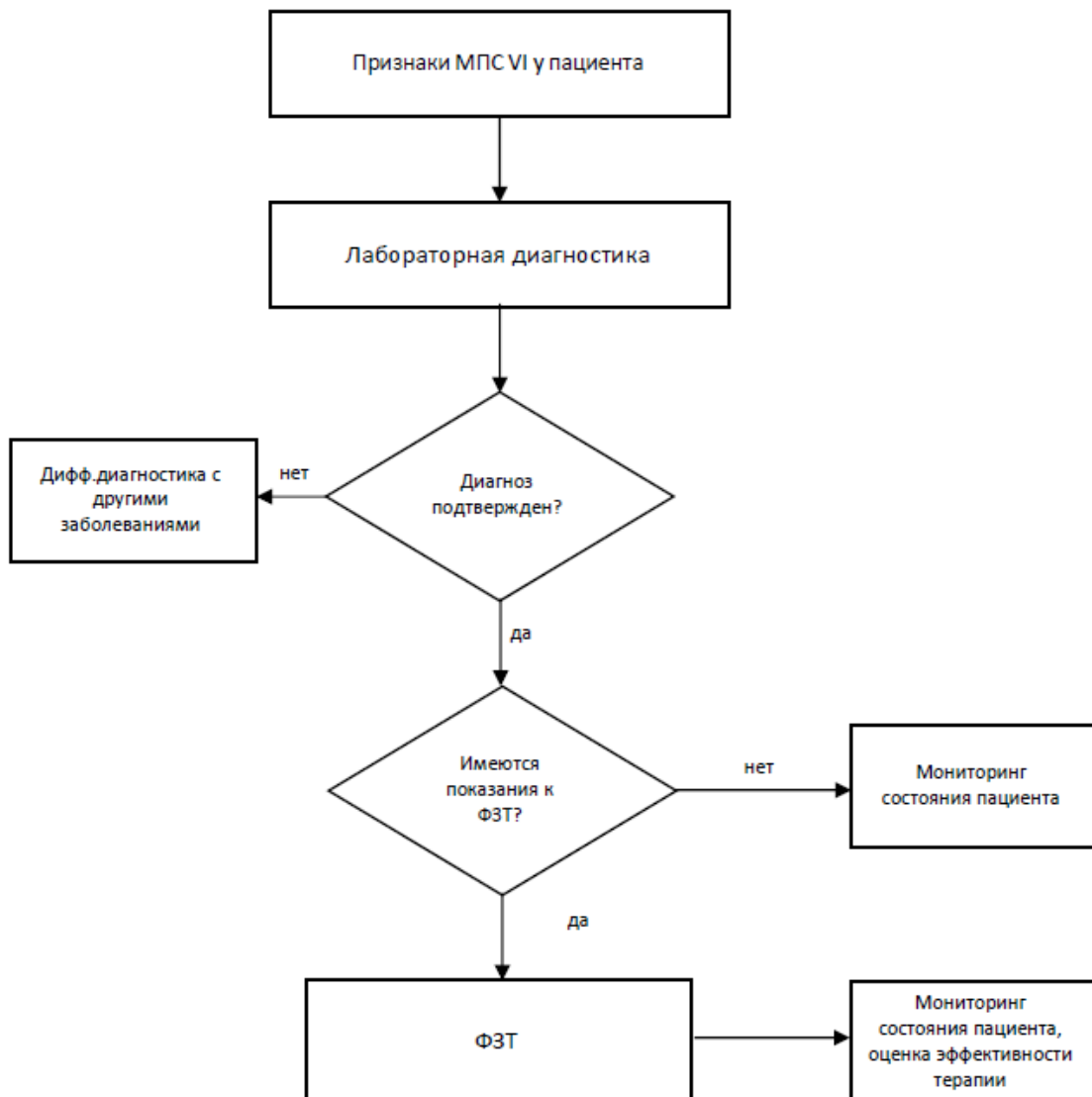
Приложение А3.8 Расшифровка примечаний

** – препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи») (с изменениями, внесенными Распоряжением Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р «О внесении изменений в распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р.)

- применение off-label – вне зарегистрированных в инструкции лекарственного средства показаний осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), с условием подписанного информированного согласия родителей (законного представителя) и пациента в возрасте старше 15 лет;

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

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Синдром Моркио

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

За прошедшие годы был создан специальный препарат, который позволяет замедлить прогрессирование болезни, смягчить некоторые из ее проявлений. Однако, наряду с применением этого препарата, необходимо не забывать, о симптоматической терапии, физиотерапии, реабилитации, а главное – позитивном отношении к жизни пациента и членов его семьи.

Патогенез

При всех мукополисахаридозах нарушается обмен (расщепление) гликозаминогликанов (ГАГ) – особых структурных компонентов соединительной ткани.

ГАГ – это длинные цепочки молекул сахара, которые соединяются с белками и служат важным строительным материалом для костей, хрящей, кожи, сухожилий, клапанов сердца и многих других тканей. ГАГ содержатся в вязкой синовиальной жидкости, которая увлажняет суставы, входят в состав суставов и сухожилий, клапанов сердца. В норме происходит постоянный процесс образования «новых» ГАГ и расщепление «старых». Для процесса расщепления и переработки ГАГ необходима группа особых белков-ферментов. Для того, чтобы расщепить ГАГ, ферменты работают по очереди, друг за другом, и расщепляют длинную молекулу ГАГ на части.

У всех пациентов с МПС отсутствует фермент (особый для каждого типа МПС), который необходим для расщепления определенного ГАГ. У пациентов с МПС IV типа отсутствует фермент, называемый галактозамин-6-сульфат-сульфатаза (при МПС IVA) или β -галактозидаза (при МПС IVB), который необходим для расщепления ГАГ – кератансульфата. Нерасщепленный кератансульфат накапливается в клетках, нарушая их работу. Кератансульфат находится, главным образом, в костях и соединительной ткани и его накопление, прежде всего, вызывает множество проблем связанных со скелетом.

Наследование синдрома Моркио

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

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

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

Как устанавливают диагноз?

Врачи на основании клинических симптомов могут заподозрить болезнь. Затем проводятся лабораторные тесты и инструментальные исследования. Поскольку разные типы МПС очень похожи по своим клиническим проявлениям, необходимо подтвердить диагноз с помощью лабораторных методов.

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

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

Клинические проявления синдрома Моркио

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

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

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

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

Раннее развитие, рост

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

Внешние особенности

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

Скелет, опорно-двигательная и костно-суставная система

У пациентов с МПС IV типа, как и при всех других формах мукополисахаридозов, существуют проблемы с формированием и ростом костей. Поражение многих костей с изменением их формы называют множественным дизостозом. Характерны деформации позвоночника и грудной клетки, X-образная деформация коленных суставов, подвывихи тазобедренных суставов, нарушение походки, гиперподвижность суставов кистей.

Самые серьезные, опасные и жизнеугрожающие проблемы связаны с деформацией и особенностями строения шейного отдела. Если спинной мозг будет сдавлен или поврежден (шейная миелопатия), нарушается иннервация всех частей тела, что приведет к слабости (вялый парез) мышц, нарушениям при ходьбе, иногда даже к затруднениям с дыханием.

Со временем развивается X-образное искривление нижних конечностей (вальгусная деформация). Большинство врачей считает, что данная деформация носит

приспособительный характер, помогая пациенту распределять вес, поэтому оперативную коррекцию в раннем возрасте лучше не проводить. Кроме того, в связи со слабостью связочного аппарата и нарушением структуры костей, операция не всегда приводит к ожидаемому результату – деформация возвращается спустя какое-то время.

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

Органы дыхания

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

Важно понимать, что недостаточное снабжение тканей кислородом (гипоксия) влияет на функцию всех органов, поэтому улучшение дыхательной функции – одна из первоочередных задач.

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

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

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

Несмотря на редкость и тяжесть заболевания, следует помнить, что вакцинировать пациентов с МПС обязательно, так как прививки помогают предотвратить развитие заболеваний, поражающих легкие. В том числе важно не пропустить вакцинацию против пневмококковой инфекции, гриппа.

Ротовая полость и зубы

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

Сердечно-сосудистая система

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

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

Брюшная полость

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

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

Нервная система

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

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

Одним из частых осложнений является стеноз позвоночного канала.

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

Карпальный синдром (запястный синдром, туннельный синдром) – распространенная проблема у пациентов с МПС. Нервы проходят через запястье между запястными костями и связками. Утолщение связок за счет накопления ГАГ оказывает давление на нервы. Проявлением этого синдрома могут быть боль и онемение пальцев рук и трудности с захватом предметов, что затрудняет каждодневную активность пациентов.

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

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

Орган зрения

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

Отложение ГАГ в сетчатке может привести к потере периферического зрения и никталопии («куриной слепоте»). Ребенок в этой ситуации пугается и отказывается ходить в темное время суток. Желательно оставлять ночник включенным в спальне и коридоре. Иногда могут возникать проблемы со зрением, вызванные изменениями в сетчатке глаза или глаукомой (повышенным внутриглазным давлением), поэтому регулярные осмотры врача-офтальмолога необходимы.

С помощью специальных исследований специалист определит, из-за чего ухудшается зрение.

Орган слуха

При мукополисахаридозах тугоухость может быть нейросенсорная (связанная с нарушением чувствительных (волосковых) клеток в улитке), кондуктивная (связанная с нарушением звукопроводящих путей) или смешанная (комбинация двух типов).

Различают 3 степени тугоухости: легкую, умеренную и тяжелую. В зависимости от типа и тяжести поражения слуха применяют различные методы коррекции. Важно, как можно раньше заметить признаки снижения слуха, так как без коррекции тугоухость мешает нормальному развитию и обучению пациентов. Фактором, усугубляющим нарушение слуха, являются частые инфекции среднего уха (отиты).

Лечение, наблюдение и плановые обследования

Врачами-экспертами из разных стран были созданы рекомендации по наблюдению, диагностике и лечению пациентов с МПС IV типа.

Наблюдение, плановые обследования и тесты

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

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

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

Выслушивание (аускультация) сердца должно быть обязательным и регулярным исследованием для пациентов с мукополисахаридозами. Важным методом изучения сердца является ультразвуковой – эхокардиография (Эхо-КГ), она безопасна, безболезненна и высокоинформативна. Современные приборы позволяют получить

одно-, двух- и трехмерное изображение сердца, определить скорость кровотока и давление в различных отделах, определить направление и турбулентный характер кровотока. Эхо-КГ рекомендуют проводить по показаниям, но не реже 1 раза в год. Это исследование необходимо, чтобы обнаружить любые проблемы с сердцем (увеличение размеров, индекс массы левого желудочка, нарушение сократительной функции (фракция выброса), а также диастолической функции, оценка сердечных клапанов, движение межжелудочковой перегородки)

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

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

Магнитная резонансная томография

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

Рентгенография

Рентген шейного и грудно-поясничного отделов позвоночника в двух проекциях следует проводить каждый год. Это исследование провести технически проще, чем МРТ, кроме того рентгенография дает больше информации о строении позвонков, но не показывает степень сдавления спинного мозга.

Патогенетическая терапия

Для МПС тип IV разработана специальная ферментная заместительная терапия, препарат – элосульфаз альфа**. Пациенту еженедельно внутривенно вводят недостающий фермент в стандартной дозировке (1 мг/кг). В самой процедуре внутривенного введения фермента нет ничего сложного, и при определенном навыке инфузию можно проводить в любой больнице.

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

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

Симптоматическая терапия

Основная цель симптоматического лечения – скорректировать вызванные заболеванием изменения.

Хирургическое лечение

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

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

В этом случае нужно принять специальные меры предосторожности. Интубировать людей с МПС должен опытный врач, имеющий определенные навыки. Если пациент попал в критическом состоянии в больницу, необходимо сообщить 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, возможно, потребуется использование гибкого бронхоскопа.

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

Скелет и опорно-двигательный аппарат

Важно найти баланс между возможностью жить максимально полной жизнью и минимизацией осложнений, связанных с особенностями строения скелета пациентов. С

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

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

Интенсивная терапия для улучшения подвижности суставов и позвоночника, а также для укрепления спинной и брюшной мускулатуры рекомендована всем пациентам. Необходимо укреплять грудную мускулатуру, при этом проводить терапию, направленную на развитие пояснично-крестцового отдела. Важно следить, чтобы пациент не перенапрягался и не уставал чрезмерно, поэтому рекомендуется тщательно изучить его физическое состояние и выработать индивидуальные рекомендации.

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

- упражнения на выработку осанки и чувства равновесия;
- упражнения на растяжение;
- 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 выполнять специальные упражнения, 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 ладоней, ее родители могут проводить дома. Лучше всего ввести необходимые упражнения в повседневные домашние ритуалы, например, во время еды за столом. Игры с участием ладоней и пальцев очень по душе детям, но во время упражнений на растяжение могут появиться жалобы на боль и неприятные

симптомы. В этом случае помогут теплые 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.

Орган слуха

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

Сердечно-сосудистая система

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

Из-за часто развивающихся нарушений ритма сердца ставится вопрос об имплантации кардиовертера-дефибриллятора.

Инфекции

Важно, чтобы осуществлялся хороший уход за зубами, так как разрушенные зубы причиняют сильный дискомфорт и являются очагами инфекции. Необходимо регулярно чистить зубы, использовать растворы для полоскания. Но даже при самой тщательной заботе о зубах, могут развиваться воспалительные процессы. Раздражительность, плач и беспокойство иногда могут быть единственными симптомами проблем с зубами. Перед оперативным лечением зубов пациентам, у которых уже диагностировано поражение клапанов сердца, необходим профилактический прием антибиотиков до и после лечения. Это вызвано тем, что некоторые бактерии из ротовой полости могут проникнуть в 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 зубного врача.

Лечение банального ОРВИ у пациентов с МПС лучше также проводить под пристальным вниманием врача. Следует помнить об особенностях применения стандартных препаратов у этой группы пациентов. Например, такие лекарства, как антигистаминные препараты, могут сушить слизистую, делая ее тоньше,

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 Моркио сложнее справиться с инфекцией, если она затрагивает легкие, поэтому врачи даже при незначительной инфекции могут назначать антибиотики.

Чтобы нормализовать циркуляцию воздуха в легких, рекомендуется и профилактически, и во время болезни проводить игры с мыльными пузырями, ватой, соломинками для напитков, бумажными пакетами и другими предметами (воздушными шарами, мячами), требующими активной работы дыхательной системы. Для детей постарше, для подростков можно разработать упражнения для растяжения мышц грудной клетки, чтобы родители могли самостоятельно заниматься с детьми.

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

Всем пациентам должна проводиться плановая вакцинация!

Диетотерапия

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

Взрослая жизнь

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

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

Где в России занимаются диагностикой и лечением

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

Узнать больше

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

Международная организация по мукополисахаридам: www.mpssociety.org

Международный портал по редким болезням www.orpha.net

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

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

Общественные организации и фонды России

МПС IV типа входит в перечень орфанных заболеваний, лечение которых проводится за счёт средств государства. Помочь пациентам получить лечение, повысить информированность общества о редких болезнях, а также добиваться продвижения законодательных инициатив в области орфанных заболеваний могут общественные организации. В сети интернет вы сможете найти информацию о нескольких общественных организациях, которые помогают семьям с мукополисахаридами.

Помощь семье

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

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

Пациенты с МПС могут помочь своим родственникам, просто сообщив им о необходимости пройти диагностику. Если диагноз будет установлен рано – до начала необратимых изменений внутренних органов, лечение будет гораздо эффективнее. Лечащий врач или врач-генетик не имеет права разглашать медицинскую информацию, поэтому судьба родных – целиком в руках самих пациентов.

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

Источник: [39,40,41].

Тип: шкала оценки

Назначение: субъективной оценка переносимости физической нагрузки

Оценочный инструмент: шкала

Содержание и ключ:

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

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