МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Мукополисахаридоз тип VI

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

Год утверждения (частота пересмотра):**2021**

Возрастная категория:**Дети**

Пересмотр не позднее:**2023**

ID:**395**

Разработчик клинической рекомендации

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

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
- 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической класификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
- 2.1 Жалобы и анамнез
- 2.2 Физикальное обследование
- 2.3 Лабораторные диагностические исследования
- 2.4 Инструментальные диагностические исследования
- 2.5 Иные диагностические исследования
- 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
- 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
- 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
- 6. Организация оказания медицинской помощи
- 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача
- Приложение В. Информация для пациента
- Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза;

АР – аллергическая реакция;

АСТ – аспартатаминотрансфераза ;

ГАГ – гликозаминогликаны;

КТ – компьютерная томография;

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 (группы заболеваний или состояний)

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Мукополисахаридоз VI типа (Синдром Марото-Лами) - наследственная лизосомная болезнь накопления, при которой недостаточность фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы B) приводит к нарушению расщепления гликозаминогликана (ГАГ) дерматансульфата.

Синдром Марото-Лами, мукополисахаридоз VI типа (МПС VI) характеризуется отставанием в росте, огрубением черт лица, снижением слуха, тугоподвижностью суставов, множественным дизостозом, гепатоспленомегалией, постепенным развитием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации, а при тяжелом течении болезни - к летальному исходу [1,2].

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

Недостаточность фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы B) приводит к нарушению деградации дерматансульфата. ГАГ накапливается внутри лизосом и обусловливает клиническую картину тяжелого хронического прогрессирующего заболевания. Недостаточность арилсульфатазы B обнаруживается во всех тканях [1,2].

Ген ARSB, кодирующий арилсульфатазу B, картирован в хромосомной области 5q14. МПС VI наследуется по аутосомно- рецессивному типу [1,2].

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

МПС VI типа редкое наследственное заболевание, средняя частота в мире составляет 1:300 000-1:400 000 живых новорожденных. В отдельных странах частота МПС VI может быть выше, что связано с генетическими особенностями популяции [3-5].

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической класификации 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 VI типа.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

Выделяют 3 клинические формы МПС VI в зависимости от возраста дебюта, скорости прогрессирования и степени поражения различных органов и систем: при тяжелой форме дебют заболевания - в возрасте 1-3 лет, при среднетяжелой - с 6 лет, при легкой – после 20 лет. Это разделение довольно условно. МПС VI представляет скорее континуум клинических фенотипов от легкого до тяжелого. Отличительной характеристикой этого типа МПС является отсутствие интеллектуальных нарушений [1,6].

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

МПС VI - разнообразное по своим клиническим проявлениям заболевание и у пациентов могут наблюдаться различные по степени тяжести и скорости прогрессирования поражения органов и систем.

Болезнь характеризуется отставанием в росте, изменениями со стороны органов зрения, огрублением черт лица, снижением слуха, тугоподвижностью в суставах, постепенно прогрессирующей деформацией позвоночника, грудной клетки и конечностей, гепатоспленомегалией, постепенным развитием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности [1,6].

Основными признаками болезни являются низкий рост, лицевые дисморфии (огрубление черт лица), деформация позвоночника и бочкообразная деформация грудной клетки, множественные контрактуры суставов различной степени выраженности, поражение сердечно-сосудистой системы, помутнение роговицы. При этом типе МПС интеллект не страдает.

Внешний вид пациента при тяжелой форме МПС VI характеризуется отставанием в росте (90-100 см при быстром прогрессировании; максимальный – 150 см), диспропорциональным телосложением – низкорослость с укорочением туловища. Отмечается изменение черт лица - крупный нос с запавшей переносицей, экзофтальм, пухлые губы, макроглоссия. При легкой форме заболевания огрубление черт лица, деформации скелета и задержка роста выражены в меньшей степени. Характерны уплотнение и утолщение кожи, жесткие волосы, умеренный гирсутизм [1,6,7].

Костная система: наблюдаются низкий рост, тугоподвижность суставов конечностей, вальгусная деформация голеней разной степени выраженности; множественный дизостоз: скафоцефалия, гипоплазия зубовидного отростка С2-позвонка, гипоплазии позвонков, дорсолюмбальный кифоз в результате брахиспондилии, платиспондилии, иногда сколиоз, поясничный гиперлордоз. Определяются широкие ребра, короткие изогнутые ключицы, гипоплазия головок плечевых костей и варусная деформация плечевых костей в проксимальных отделах, дистальные эпифизы костей предплечья скошены друг к другу. Задержка формирования ядер окостенения. Пястные кости кистей укорочены и сужены — «заострены» в проксимальных отделах, характерна «скошенность» вертлужных впадин, деформированные, уплощенные головки бедренных костей и вальгусная деформация шеек бедренных костей [1,8 -10].

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Орган зрения: отмечается помутнение роговицы, связанное с ее утолщением и увеличением (мегалокорнеа), ретинопатия, изменения диска зрительного нерва, внутриглазная гипертензия, глаукома. Поражение зрительного нерва может быть обусловлено отложением гликозаминогликанов в ганглиозных клетках зрительного нерва, компрессией зрительного нерва утолщенной твердой мозговой оболочкой или сужением костных структур вдоль тракта зрительного нерва, а также повышенным внутричерепных давлением.

Центральная нервная система: интеллект и поведенческие реакции у пациентов с данной формой МПС обычно не страдают, однако высок риск развития миелопатии шейного отдела позвоночника. Возможно развитие компрессии спинного мозга вследствие сопутствующих нарушений опорно-двигательного аппарата. Описаны случаи сдавления спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантоаксиального сустава (сопровождаются нарушением походки, мышечной слабостью, неуклюжестью при сохранных моторных навыках и дисфункцией мочевого пузыря) [1,6,11].

Тяжелая форма болезни сопровождается открытой (сообщающейся) гидроцефалией, нарушениями резорбции спинномозговой жидкости (СМЖ), которые также вносят вклад в развитие неврологических нарушений. Признаки гидроцефалии зачастую появляются медленно и незаметно, и могут заключаться в изменении поведения, возникновении головной боли, нарушений зрения.

Краниовертебральный стеноз развивается у пациентов с МПС VI вследствие гипоплазии зубовидного отростка С2 позвонка, атлантоаксиальной нестабильности, отложения ГАГ в твердой мозговой оболочке и задней продольной связке, что в дальнейшем приводит к компрессионной миелопатии на этом уровне, и как следствие, развитию бульбарных нарушений, центральной дыхательной недостаточности. Симптомы могут включать нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохранных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря [1,6,8].

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

Дизостоз при МПС VI типа приводит к снижению подвижности нижней челюсти, что ограничивает способность открывать рот и жевать. Нарушения глотания встречаются редко, отмечаются при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и, в основном, связаны с нарушением функционирования стволовых отделов головного мозга. Отсутствие правильной регуляции акта глотания приводит к забросу пищи, слюны в трахею и бронхиальное дерево и развитию вторичной инфекции в виде рецидивирующих аспирационных бронхитов и пневмоний. Это усугубляет дыхательные нарушения, являющиеся следствием отложения ГАГ в верхних и нижних дыхательных путях [9,10,13].

Сердечно - сосудистая система (ССС): изменения со стороны клапанного аппарата (уплотнение створок и хорд клапанов, недостаточность, митральный стеноз), инфильтративная

Рекомендовано к изучению редакторами сайта Медиувер - https://mediuver.com/

кардиомиопатия, нарушения ритма и проводимости сердца, легочная гипертензия, развитие сердечной недостаточности, как с сохраненной, так и со сниженной сократительной способностью миокарда. Проявления сердечно- сосудистых нарушений отмечаются с раннего возраста. Большинство пациентов имеют, по крайней мере, один признак ко второму десятилетию жизни [1,6,12].

Характерными признаками поражения ССС при МПС являются дисфункции клапанов (в основном, митрального, аортального клапанов), гипертрофия миокарда, нарушение ритма и проводимости. Функция клапанов, несмотря на их утолщение в результате отложения ГАГ, может некоторое время не нарушаться. В последующем появляется шумы, характерные для митральной (систолический) и аортальной (диастолический) недостаточности, развивающиеся в результате несостоятельности клапанов. В дальнейшем укорочение хорд и фиброз левого атриовентрикулярного кольца приводят к стенозированию митрального отверстия. Недостаточность трикуспидального и пульмонального клапана обычно клинически не диагностируются [1,6,12].

Самой частой причиной развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у этих пациентов является повышение жесткости миокарда в результате отложения ГАГ (по типу рестриктивной кардиомиопатии). В редких случаях может наблюдаться снижение сократительной способности за счет дилатации полостей.

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), нарушения дренирования бронхиального дерева из-за сужения бронхов и развивающейся трахеомаляции и развития хронической гипоксии.

Желудочно-кишечная система: синдром раздраженного кишечника, гепатоспленомегалия. [1,6].

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

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

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

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

2.1 Жалобы и анамнез

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

- *отягощенный семейный анамнез (сходные случаи заболевания в семье, близкородственный брак);*
- *низкий рост;*
- *«грубые» черты лица;*
- *частые респираторные заболевания;*
- *снижение слуха;*
- *снижение зрения;*
- *рецидивирующие грыжи (особенно - двусторонние);*
- *помутнение роговицы;*
- *множественный дизостоз (деформации черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей);*
- *нарушение осанки - кифоз, сколиоз;*
- *ухудшение переносимости физических нагрузок;*
- *слабость в конечностях;*
- *тугоподвижность в суставах;*
- *изменение походки;*
- *неловкость мелкой моторики;*
- *нарушение контроля за функциями тазовых органов;*
- *апноэ во сне.*

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

2.2 Физикальное обследование

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

- *низкорослость;*
- *грубые черты лица;*
- *тугоподвижность суставов;*
- *помутнение роговицы;*
- *гепатомегалия;*
- *спленомегалия;*
- *пахово-мошоночные и пупочные грыжи;*
- *шумы в сердце.*

Выраженность клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС VI может варьировать (Приложение Г2).

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Основные лабораторные методы подтверждения диагноза МПС VI включают определение активности фермента арилсульфатазы B, количественный и качественный анализ ГАГ мочи и молекулярно-генетические исследования гена ARSB. Данные исследования проводятся в специализированных генетических лабораториях.

- **Рекомендовано** всем пациентам определение уровня гликозаминогликанов мочи (комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип VI) с целью подтверждения диагноза, установления типа МПС, количественное определение ГАГ с целью контроля терапии каждые 6 месяцев [1,14].

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

Комментарии: п*ри количественном анализе выявляют повышение концентрации ГАГ с мочой. Эти изменения наблюдаются также при других типах МПС. При проведении электрофореза ГАГ выявляют изолированное повышение экскреции дерматансульфата с мочой, что характерно только для МПС VI типа. Уровень ГАГ является возраст-зависимым параметром.*

- **Рекомендовано** всем пациентам для подтверждения диагноза определение активности арилсульфатазы B в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге (фильтр №903), плазме крови (комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип VI) [1,14].

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

Комментарий: *У пациентов с синдромом Марото-Лами наблюдается снижение активности арилсульфатазы B в культуре фибробластов, плазме крови, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге. Необходимо измерение активности других сульфатаз для исключения множественной сульфатазной недостаточности.*

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 VI.

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

- **Рекомендовано** всем пациентам со сниженной активностью фермента арилсульфатазы B проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене *ARSB,* кодирующем арилсульфатазу B с целью подтверждения диагноза на молекулярно-генетическом уровне [1,6,14].

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

Комментарии: *выявление мутаций в гене ARSB подтверждает диагноз МПС VI. Выявление гена ARSB у пробанда делает возможным обследование его родственников, выявление гетерозиготных носителей, а также проведение пренатальной и преимплантационной*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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 [1,15]. 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 VI.

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС VI проведение анализа крови биохимического общетерапевтического с целью определения функционального состояния печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий и прямой билирубин, холестерин) [34].

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 VI проведение общего (клинического) анализа крови (Общий (клинический) анализ крови развернутый) для оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов [34]. .

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.*

Также при подозрении на инфекции мочевых путей проводится исследование общего (клинического) анализа мочи и прочие исследования, необходимые для диагностики данных состояний.

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС VI 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 [35].

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 к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС VI 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 [35].

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

Комментарий: *кратность исследования: 1 раз в год.*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС VI 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 [36].

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

Комментарии: *выявляются умеренная гепатомегалия или гепатоспленомегалия. На фоне терапии размеры печени и селезенки уменьшаются. Выбор метода исследования – по индивидуальным показаниям исходя из возможностей пациента и клинической потребности. При необходимости применяется анестезиологическое пособие. Кратность исследования 1 раз в год, при необходимости - чаще.*

- **Рекомендовано** проведение рентгенографии шейного и/или грудного и/или поясничного отдела позвоночника и/или тазобедренных суставов и/или рентгенографии верхних и/или нижних конечностей с целью выявления множественного дизостоза [2,6,16,24,28].

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

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

Исследования проводятся не реже 1 раза в год, при легких формах – обычно не реже 1 раза в 2 года.

- **Рекомендовано** пациентам с МПС VI с наличием/риском сдавления срединного нерва проведение электрофизиологического исследования электронейромиографии (ЭНМГ) (Электронейромиография стимуляционная одного нерва, Электромиография стимуляционная срединного нерва, Электромиография игольчатая), что позволяет оценить функциональное состояние мышечных тканей, нервов и нервно-мышечной передачи. [2,6,16].

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

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

- **Рекомендована** всем пациентам с МПС VI консультация врача-оториноларинголога с проведением осмотра верхних дыхательных путей (носоглотки и гортани), в том числе с помощью эндоскопии [2,37]

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

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

- **Рекомендована** консультация врача-сурдолога-оториноларинголога и проведение аудиометрии всем пациентам с МПС VI 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 [1,16].

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

Комментарии: *тугоухость разной степени выраженности характерна для данного заболевания. Она может быть кондуктивной или нейросенсорной или носить смешанный характер. Раннее выявление тугоухости позволяет улучшить качество жизни пациентов, обеспечить возможность общения и обучения. Исследование проводится, в среднем, 1 раз в год.*

- **Рекомендовано** проведение исследования функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии всем пациентам с МПС VI, способным выполнить требуемый дыхательный маневр для оценки эффективности проводимой терапии, контроля за состоянием бронхолегочной системы [2,14,16].

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

Комментарии: *в соответствии с Приказом Минздрава России от 13 октября 2017 г № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»: Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, Флоуметрия 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 VI с целью оценки деформации грудной клетки [38].

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*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

изменений в легких в связи с возможностью развития пневмонии у пациентов с МПС VI. Кратность исследования определяется индивидуально, в среднем, 1 раз в 2 года

- **Рекомендовано** проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) пациентам с МПС VI, у которых были эпилептические приступы в анамнезе [39].

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

Комментарии: *как наиболее информативную методику данного исследования следует выбирать электроэнцефалографию с видеомониторингом. Исследование следует проводить, в среднем, 1 раз в 2 года, при отсутствии противопоказаний.*

- **Рекомендовано** проведение полисомнографии/кардиореспираторного мониторинга большинству пациентов с МПС VI для диагностики обструктивного апноэ сна [2,6,16,26].

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

Комментарии: *для диагностики и оценки степени обструктивного апноэ сна проводится полисомнография/кардиореспираторный мониторинг, которая позволяет определить характер дыхательных нарушений (исключить центральный генез, связь с гипертрофией аденоидов, сердечной недостаточностью или комплекс причин), патологию сердечно-сосудистой системы, в среднем, 1 раз в год.*

В соответствии с Приказом Минздрава России 13 октября 2017 г № 804н от «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» нет услуги «Полисомнография», в связи с чем возможно использование набора услуг: Электроэнцефалография с видеомониторингом, Суточное мониторирование артериального давления, Регистрация электрокардиограммы, Мониторирование электрокардиографических данных, Холтеровское мониторирование сердечного ритма, Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных, Электромиография накожная (одна анатомическая зона), Электроокулография, Определение парциального давления кислорода в мягких тканях (оксиметрия)).

- **Рекомендовано** проведение ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровского мониторирования ЭКГ и суточного мониторирования артериального давления всем пациентам с МПС VI для оценки состояния сердца [2,6,16,25].

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

Комментарии: *регулярное проведение ЭКГ, Эхо-КГ (в среднем, 1 раз в 6 мес), холтеровского мониторирования ЭКГ, суточного мониторирования артериального давления (в среднем, 1 раз в год, при необходимости чаще) необходимо пациентам с данной патологией, так как с раннего возраста у них отмечаются сердечно-сосудистые нарушения.*

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

данных, Холтеровское мониторирование сердечного ритма, Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных.

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС VI проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) и/или КТ головного мозга и шейного отдела позвоночника с целью выявления компрессии спинного мозга и гидроцефалии [2,6,16].

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

Комментарии: *нестабильность атлантоаксиального сочленения может быть выявлена при рентгенографии шейного отдела позвоночника с функциональными пробами, однако для подтверждения компрессии спинного мозга вследствие утолщения его оболочек и формирующихся аномалий позвонков требуется проведение МРТ и/или КТ. Исследование(я) проводятся в том числе, при динамическом наблюдении пациента, частота определяется индивидуально (в среднем, 1 раз в два года). Наркоз – по показаниям.*

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 VI 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 [2,6,16].

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

Комментарии: *кратность исследования, в среднем, 1 раз в год. У пациентов с* МПС VI *может выявляться помутнение роговицы. У некоторых пациентов развивается глаукома, пигментная дистрофия сетчатки, редко - отек диска зрительного нерва.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с МПС VI типа проведения 6 минутного теста ходьбы (6МТХ) при диагностике или с момента возможности пациента к выполнению теста с целью оценки физической выносливости пациентов, в том числе, на фоне ферментной заместительной терапии [6,40,41].

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.*

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Оценка переносимости физической нагрузки проводится по шкале Борга (Приложение Г1)

Рекомендован пациентам с МПС VI контроль минеральной плотности костей (рентгеноденситометрия) при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения [42,43].

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

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

2.5 Иные диагностические исследования

Иные диагностические исследования проводятся по решению врачебного консилиума.

Дифференциальная диагностика

- Рекомендовано проводить дифференциальную диагностику с другими типами МПС, альфа-маннозидозом, поздними формами ганглиозидозов, муколипидозом, неинфекционными полиартритами, эпифизарными дисплазиями [1,2,6,16].

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

Лечение МПС тип VI включает как патогенетическое лечение назначение *ферментной заместительной терапии (*ФЗТ), так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с МПС тип VI предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием врача-педиатра, врача-невролога, врача-генетика, врача-кардиолога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-пульмонолога врача-хирурга, врача-неирохирурга, врача-ортопедо-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 VI с целью замедления прогрессирования заболевания, уменьшения размеров печени и селезенки, улучшения функции сердца, снижения уровня экскретируемых ГАГ [2,17-21].

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

Комментарии: *ФЗТ проводится препаратом галсульфаза** (код АТХ A16AB08), препарат вводится в дозе 1мг/кг один раз в неделю в виде внутривенной инфузии в течение 4 ч амбулаторно, в условиях круглосуточного/дневного стационара. Препарат перед инфузией необходимо развести в растворе натрия хлорида** 9 мг/мл (0,9%). Общий объем инфузии определяется на основании индивидуального веса пациента. Он составляет 100 мл инфузионного раствора натрия хлорида** 9 мг/ мл (0,9%), если вес пациента меньше или равен 20 кг или 250 мл, если вес пациента больше 20 кг. 2,5% раствора вводят в течение первого часа, остальной объём (примерно 97,5%) в течение последующих 3 ч. ФЗТ в виде внутривенных инфузий проводят еженедельно пожизненно.*

*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*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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, пациентам назначаются антигистаминные средства в сочетании с парацетамолом** или ибупрофеном** непосредственно перед инфузией. При возникновений нежелательной реакции инфузию нужно остановить до разрешения симптомов и затем продолжить со скоростью на половину меньше той, с которой она проводилась.*

При развитии анафилактоидной/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 галсульфаза**).*

3. 2 Симптоматическое лечение

- **Рекомендовано** проведение медикаментозной премедикации при появлении побочных аллергических реакций при инфузии. [2,22].

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 развиться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакций 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 средства системного действияи/или парацетамол** или ибупрофен** и/или кортикостероиды системного действия препараты (преднизолон** или дексаметазон**))* ***Приложение А3.6*** *и* ***Приложение А3.7.***

- **Рекомендовано** проводить лечение поведенческих нарушений у пациентов с МПС VI с учетом действующих клинических рекомендаций, принимая во внимание результаты комплексной оценки со стороны всех органов и систем и персонализированные цели пациента. [44]. **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).**

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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 [16].

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 [2,12,14,16].

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

  - **Рекомендовано** при рецидивирующих отитах, частых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей проведения симптоматической, антибактериальной терапии, при отитах не применять тактику «наблюдать и ждать» [2,6,54].

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

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

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

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

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 VI назначение антигипертензивной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии [2,12,14,16].

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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 VI с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта (запорами) использование диетических мероприятий, адекватной гидратации и слабительных средств [45].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 5)

- **Рекомендовано** при хронической нейропатической боли у пациентов с МПС VI назначение препаратов, воздействующих на центральные механизмы формирования хронической боли: противоэпилептических препаратов (доза подбирается индивидуально), антидепрессантов (применяются вне инструкции по решению врачебной комиссии) [46].

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

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

- **Рекомендованы** пациентам с МПС VI консультации следующих специалистов не реже 1 раза в 6 месяцев или чаще при наличии показаний: врача-педиатра, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога, врача-детского кардиолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-пульмонолога, врача-невролога, врача-детского хирурга, врача-кардиохирурга, врача-нейрохирурга, врача-детского стоматолога, врача-челюстно-лицевого хирурга, врача-физиотерапевта, врача лечебной физкультуры, врача-анестезиолога-реаниматолога (при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства) [2,16,28].

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

- **Рекомендована** пациентам с сохранным интеллектом и нарушением функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам ЭНМГ операция декомпрессии нервных стволов, которая приводит к быстрому стойкому улучшению функции [2,16,24,25].

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 5)

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

- **Рекомендовано** пациентам с МПС VI типа при сообщающейся гидроцефалии с прогрессирующим увеличением желудочков по данным МРТ и/или КТ, подтверждённым повышением давления церебро-спинальной жидкости вентрикуло-перитонеальное шунтирование [47,48].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств - 5)

- **Рекомендовано** проведение хирургического вмешательства для пациентов с диагностированным стенозом шейного отдела - декомпрессии спинного мозга (Декомпрессия позвоночного канала микрохирургическая), что имеет решающее значение в устранении стеноза [2,10,16,24,25,29].

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

Комментарии: *сдавление спинного мозга приводит к необратимым неврологическим нарушениям, операцию следует рассматривать даже у пациентов без неврологической симптоматики, если сагиттальный диаметр позвоночного канала сужен более чем на 50%. Хирургическое вмешательство должно выполняться раньше развития неврологических проявлений.*

- **Рекомендовано** проведение хирургической коррекции скелетных деформаций при выраженном нарушении функции и отсутствии эффекта от консервативной терапии [2, 10,16,24,25,29, 41].

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

Комментарии: возможно проведение хирургической замены тазобедренного или коленного сустава, корригирующей остеотомии костей конечностей при выраженном нарушении функции конечности обусловленной деформацией или артрозом

- **Рекомендовано** пациентам с МПС VI типа рассмотреть, при наличии показаний, проведение Аденоидэктомии (Аденоидэктомии с использованием видеоэндоскопических технологий) и/или Тонзилэктомии (Тонзиллэктомии с использованием видеоэндоскопических технологий) с целью улучшения проходимости дыхательных путей [2,49,50].

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Комментарии: данные вмешательства применяются у пациентов с МПС VI типа, как и в общей популяции, с синдромом обструктивного ночного апное, экссудативным отитом, затруднением носового дыхания и рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей. При этом необходимо учитывать, что при МПС VI типа хирургическое вмешательство требуется чаще, чем среди обычных детей. Пациентам с МПС VI типа следует выбирать максимально щадящие и эффективные методики, отдавать предпочтение эндоскопическим вмешательствам [51,52,53]

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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 VI не требуется. В круг реабилитационных мероприятий пациентам с МПС VI 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.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

- **Рекомендована** после установления диагноза пациенту или его официальным представителям прием (осмотр, консультация) врача-генетика с целью разъяснений генетического риска, обсуждения возможностей пренатальной и преимплантационной диагностики эмбриона [2,6,14].

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

Комментарии: *учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования МПС VI типа, риск повторного рождения в семье ребенка с МПС VI, 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 измерения активности арилсульфатазы В в клетках ворсин хориона, а также методами ДНК-диагностики. [2,6,14].

Уровень убедительности рекомендации С (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 VI

Заболевание имеет мультисистемную природу и необратимые, прогрессирующие клинические проявления, что обусловливает 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 VI 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**.*

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1 Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

6.1.1 Показания для плановой госпитализации

- проведение диагностики и лечения, требующих круглосуточного медицинского наблюдения;
- состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (грыжесечение, оперативное лечение поражения суставов, позвоночника, сколиоз, аденоэктомия, тонзиллэктомия, нейрохирургическая декомпрессия синдрома запястного канала, установка 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 наблюдении 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.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

При проведении наркоза и интубации необходимо помнить о высоком риске компрессии спинного мозга вследствие нестабильности атлантоаксиального сустава. Короткая шея, ограничение подвижности нижней челюсти, увеличение языка, выраженная гипертрофия аденоидов и миндалин создают проблемы при проведении анестезиологического пособия, поэтому предпочтение следует отдавать местному или региональному обезболиванию. Пациент предварительно консультируется врачом-кардиологом, врачом-оториноларингологом, врачом-анестезиологом-реаниматологом, врачом-неврологом. Обязательно проведение полного кардиологического обследования, полисомнографии (для выявления степени дыхательных нарушений), при необходимости - эндоскопии носоглотки и компьютерной томографии легких. Оперативное вмешательство с анестезией необходимо проводить в крупных медицинских центрах, имеющих отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так как интубация и последующая экстубация у таких пациентов может вызвать затруднения [2,14,19].

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
1	Выполнено определение уровня и спектра ГАГ мочи (при постановке диагноза и если не проводилось в предшествующие 6 месяцев)	С	5
2	Выполнено определение активности арилсульфатазы В в плазме крови или пятнах высушенной крови и/или молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в гене ARSB (при постановке диагноза)	С	5
3	Выполнено назначение ферментной заместительной терапии галсульфазой** в виде в/в инфузии еженедельно	В	2
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)	С	5
5	Выполнено определение размеров печени и селезенки по данным ультразвукового исследования (если не проводилось последние 12 месяцев)	С	5
6	Выполнена рентгенография шейного и/или грудного и/или поясничного отдела позвоночника и/или также рентгенографии верхних и нижних конечностей (если не проводилась последние 12 месяцев при тяжелых формах, 24 месяца при легких формах)	С	5
7	Выполнена магнитно-резонансная томография и/или компьютерная томографии (МРТ) и/или КТ головного мозга и шейного отдела позвоночника (если не проводилось последние 24 месяцев)	С	5
8	Выполнено определение функции внешнего дыхания (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) (если не проводилось последние 6 месяцев) (при отсутствии противопоказаний)	С	5
9	Выполнена полисомнография/кардиореспираторный мониторинг (если не проводились последние 12 месяца)*	С	5
10	Выполнена консультация врачом-сурдологом-оториноларингологом и проведена аудиометрия (если не проводилась последние 12 месяцев)	С	5
11	Выполнена консультация врачом-офтальмологом, (если не проводилась последние 12 месяцев)	С	5
12	Выполнена консультация врачом-генетиком при установлении диагноза и при планировании беременности в семье	С	5
13	Выполнена консультация врачом-кардиологом при наличии патологии сердечно-сосудистой системы (если не проводился последние 6 мес.)	С	5
14	Выполнена консультация врачом-оториноларингологом (при наличии патологии со стороны ЛОР-органов и/или верхних дыхательных путей) (если не проводилась последние 6 месяцев)	С	5
15	Выполнена консультация врачом-неврологом при наличии патологии со стороны центральной нервной системы (если не проводился последние 6 месяцев)	С	5
16	Выполнена консультация врачом-травматологом-ортопедом при наличии патологии со стороны опорно-двигательного аппарата (если не проводился последние 6 месяцев)	С	5
17	Выполнена консультация врачом-хирургом (при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства)	С	5
18	Выполнена консультация врачом-пульмонологом (при наличии патологии со стороны дыхательной системы)	С	5

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

№	Критерии качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
19	Выполнена консультация врачом-стоматологом (если не проводилась последние 6 месяцев)	С	5
20	Выполнена консультация врачом-физиотерапевтом, врачом по лечебной физкультуре (если не проводилась последние 6 месяцев)	С	5
21	Выполнен 6-ти минутный тест ходьбы (если не проводился последние 6 мес.)	С	5
22	Выполнен биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды) (если не проводился в предшествующие 6 месяцев)	С	5
23	Выполнен общий (клинический) анализ крови (если не проводился в предшествующие 6 месяцев)	С	5
24			

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Список литературы

1. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8 ed. New York. NY: McGraw-Hill; 2001:3421-52.
2. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. Genet Mol Biol. 2010;33(4):589–604.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999;281:249–54.
4. 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,
5. Costa-Motta FM, Bender F, Acosta A, Abé-Sandes K, Machado T, Bomfim T, Boa Sorte T, da Silva D, Bittles A, Giugliani R, Leistner-Segal S. A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: the influence of founder effect, endogamy and consanguinity. Hum Hered. 2014;77(1–4):189–196
6. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:5. Published 2010 Apr 12. doi:10.1186/1750-1172-5-5
7. Giugliani R., Lampe C., Guffon N., et al (2014). Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)-10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. American Journal of Medical Genetics, Part A, 164(8), 1953–1964.
8. Horovitz D. D. G., Magalhães T. de S. P. C., Costa A. P., et al (2011). Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis. Molecular Genetics and Metabolism, 104(3), 295–300.
9. White K. K., Harmatz P. (2010). Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine, 3(1), 47–56.
10. 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
11. Моисеев С. В., Новиков П. И., Мешков А. Д., Фомин В. В. (2017). Мукополисахаридоз VI типа у взрослых. Клиническая фармакология и терапия, 26(1), 1–7.
12. Golda A., Jurecka A., Tylki-Szymanska A. (2012). Cardiovascular manifestations of mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). International Journal of Cardiology, 158(1), 6–11.
13. Lachman R. S., Burton B. K., Clarke L. A., et al (2014). Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): Under-recognized and challenging to diagnose. Skeletal Radiology, 43(3), 359–369.
14. Wood T., Bodamer O. A., Burin M. G., et al. Expert recommendations for the laboratory diagnosis of MPS VI. Molecular Genetics and Metabolism, 2012: 106(1), 73–82.
15. Human Gene Mutations Database. Qiagen HGMD Professional
16. Giugliani, Paul Harmatz, James E. Wraith. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics. 2007;120 (2):405-418.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

17. Giugliani R., Herber S., Pinto L. L. D. C., Baldo G. (2014).Therapy for Mucopolysaccharidosis VI: (Maroteaux-Lamy Syndrome) Present Status and Prospects. Pediatric Endocrinology Reviews: Diabetes Nutrition Metabolism Genetics, v.12, suppl. 1, 152-158.
18. Brunelli MJ, Atallah ÁN, da Silva EMK. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 3. Art. No.: CD009806.
19. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, et al Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). J Pediatr. 2008 ;144(5):574-580.
20. Harmatz P., Giugliani R., Ida I. V., Guffon N., et all (2008). Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Molecular Genetics and Metabolism, 94(4), 469–475.
21. Swiedler S. J., Beck M., Bajbouj M., et al (2005). Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). American Journal of Medical Genetics, 134 A(2), 144–150.
22. 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.
23. Kampmann C., Lampe C., Whybra-Trümpler C., Wiethoff C. M., Mengel E., Arash L., Beck M., Miebach E. (2014). Mucopolysaccharidosis VI: Cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy. Journal of Inherited Metabolic Disease, 37(2), 269–276.
24. Lampe C Müller-Forell W Craniocervical decompression in patients with mucopolysaccharidosis VI: development of a scoring system to determine indication and outcome of surgery. J Inherit Metab Dis. 2013 Nov;36(6):1005-13.
25. Lampe C., Lampe C., Schwarz M., Müller-Forell W., Harmatz P., Mengel E. (2013). Craniocervical decompression in patients with mucopolysaccharidosis VI: Development of a scoring system to determine indication and outcome of surgery. Journal of Inherited Metabolic Disease, 36(6), 1005–1013.
26. 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.
27. Moreira G. A., Kyosen S. O., Patti C. L., Martins A. M., Tufik S. (2014). Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI in a reference center. Sleep and Breathing, 18(4), 791–797.
28. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford) 2011;50(5):49-59.
29. Миронов С.П., Колесов С.В., Переверзев В.С., Колбовский Д.А., Кулешов А.А., Ветрилэ М.С., Казьмин А.И. Опыт хирургического лечения краниовертебрального стеноза у пациентов с мукополисахаридозом I, II, VI типов. "Хирургия позвоночника". 2018;15(4):32-40.
30. ATS statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. Vol. 166, No.1. Jul 01, 2002

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

31. 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):420-37Demoly 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.
32. 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.]
33. Клинические рекомендации «Анафилактический шок» http://cr.rosminzdrav.ru
34. Bitencourt FH, Vieira TA, Steiner CE, Neto JC, Boy R, Schwartz IVD. Medical Costs Related to Enzyme Replacement Therapy for Mucopolysaccharidosis Types I, II, and VI in Brazil: A Multicenter Study. Value Health Reg Issues. 2015 Dec;8:99-106
35. 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.
36. Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Lampe C, Martins AM, Pastores GM, Steiner RD, Leão Teles E, Valayannopoulos V; CSP Study Group. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). J Inherit Metab Dis. 2013 Mar;36(2):373-84
37. 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
38. 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
39. Scarpa M, Lourenço CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. Mol Genet Metab. 2017 Dec;122S:55-61
40. Harmatz PR, Lampe C, Parini R, Sharma R, Teles EL, Johnson J, Sivam D, Sisic Z. Enzyme replacement therapy outcomes across the disease spectrum: Findings from the mucopolysaccharidosis VI Clinical Surveillance Program. J Inherit Metab Dis. 2019 May;42(3):519-526
41. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, Borgo A, Braunlin E, Eto Y, Gold JI, Jester A, Jones SA, Karsli C, Mackenzie W, Marinho DR, McFadyen A, McGill J, Mitchell JJ, Muenzer J, Okuyama T, Orchard PJ, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C, Scarpa M; MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. Orphanet J Rare Dis. 2019 May 29;14(1):118
42. 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
43. Jiang Z, Byers S, Casal ML, Smith LJ. Failures of Endochondral Ossification in the Mucopolysaccharidoses. Curr Osteoporos Rep. 2020 Dec;18(6):759-773

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

44. 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
45. https://rarediseases.org/rare-diseases/maroteaux-lamy-syndrome/
46. 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
47. Neto ÂR, Holanda GB, Farias MC, Santos da Costa G, Pereira HS. Hydrocephalus in mucopolysaccharidosis type VI successfully treated with endoscopic third ventriculostomy. J Neurosurg Pediatr. 2013 Mar;11(3):327-30
48. 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
49. 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
50. Bianchi PM, Gaini R, Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses. Ital J Pediatr. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):127
51. 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,
52. Harrison R, Schaefer S, Warner L, Mercer J, Jones S, Bruce I. Transnasal adenoidectomy in mucopolysaccharidosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Aug;111:149-152
53. 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
54. 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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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 EPA/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 "
8. 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)
9. Ларионова В.И. д.м.н., ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины"
10. Михайлова Л.К., д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» МЗ РФ
11. Михайлова С.В., д.м.н., ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России «Российская детская клиническая больница»
12. Моисеев С. В., д.м.н., ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ
13. Полякова О.А., детский ортопед, травматолог Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова" МЗ РФ
14. Печатникова Н.Л. - руководитель Центра орфанных и других редких заболеваний ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ».
15. Семячкина А.Н., д.м.н., ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России»

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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.

МПС относятся к редким наследственным заболеваниям, что исключает возможность проведения больших когортных и рандомизированных контролированных 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-травматологи-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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	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)
C	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 валидизации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидизации 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.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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	OMIM
I	МПС I H	Гурлер	*IDUA*	Дефицит альфа-L-идуронидазы	4p16.3	607014
	МПС I H/S	Гурлер-Шейе				607015
	МПС I S	Шейе				607016
II	МПС II	Хантера	*IDS*	Дефицит идуронат-2-сульфатазы	Xq28	309900
III	МПС IIIA	Санфилиппо	*SGSH*	Дефицит гепаран-N-сульфатазы	17q25.3	252900
	МПС IIIB		*NAGLU*	Дефицит N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы	17q21.2	252920

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

				Дефицит N-ацетил-α-глюкозаминидазы		
	МПС IIIC		*HGSNAT*	Дефицит гепаран-α-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы	8p11.21	252930
	МПС IIID		*GNS*	Дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы	12q14	252940
IV	МПС IVA	Моркио	*GALNS*	Дефицит галактозамин-6-сульфатазы	16q24/3	253000
	МПС IVB		*GLB1*	Дефицит β-галактозидазы	3p21.33	253010
VI	МПС VI	Марото-Лами	*ARSB*	Дефицит N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы	5q14.1	253200
VII	МПС VII	Слая	*GUSB*	Дефицит β-глюкуронидазы	7q21.11	253220
IX	МПС IX	Недостаточность гиалуронидазы	*HYAL1*	Дефицит гиалуронидазы	3p21.31	601492

Приложение А3.2 Выраженность клинических проявлений МПС VI в разном возрасте [16]

Система	Симптом	Дети	Подростки/ взрослые
Сердечно-сосудистая	Кардиомиопатия	+	+
	Утолщение створок клапанов	+++	+++
ЦНС	Цервикальная миелопатия	+	+
Пищеварительная система	Гепатоспленомегалия	++	++
Орган слуха	Тугоухость	++	++
	Рецидивирующий средний отит	++	++
Орган зрения	Помутнение роговицы	++	++
	Глаукома	+	+
Скелетно-мышечная	Нестабильность атланто-аксиального сочленения	+	+
	Туннельный карпальный синдром	++	++
	Грубые черты лица	+++	++
	Дисплазия ТБС	++	++
	Множественный дизостоз	+	+
	Грыжи	+++	++
	Контрактуры суставов	+++	+++
	Кифоз	++	+

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

	Макроцефалия	+++	++
Дыхательная	Обструктивное апноэ во сне	+++	+++
	Рестриктивное заболевание легких	+	+
	Обструкция верхних дыхательных путей	+++	+++
Специаль-ные лабораторные тесты	Дерматан сульфат в моче	↑↑	↑↑
	Арилсульфатаза В	↓↓↓	↓↓↓
	Общие ГАГ в моче	↑↑	↑↑

Приложение А3.3 Частота проведения обследования у пациентов с МПС VI 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-неирохирурга	X		X	
Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, позвоночника	X			X
Когнитивное тестирование (DQ/IQ)[2]	X		X	
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		

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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 пятки)	

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

пятки), так и венозная. Венозная кровь собирается в пробирку, аккуратно перемешивается и затем быстро с помощью пипетки наносится на фильтр по 25-50 мкл крови на каждую выделенную область. Необходимо хорошо пропитать выделенную область на фильтре (рис. 1). Предпочтительно собирать образцы после еды через 40 минут - 1 час. Возможно также осуществить забор крови и натощак.
На карточке-фильтре обязательно должны быть четко указаны ФИО, кем и откуда направлен пациент, дата рождения и телефон лечащего врача (рисунок 2).
Образец сухого пятна крови вкладывается в чистый конверт, либо в чистый файл. Карточка-фильтр не должна соприкасаться с грязной поверхностью и с образцами других пациентов. Необходимо приложить к образцам информированные согласия пациента или его законных представителей на проведение лабораторных исследований

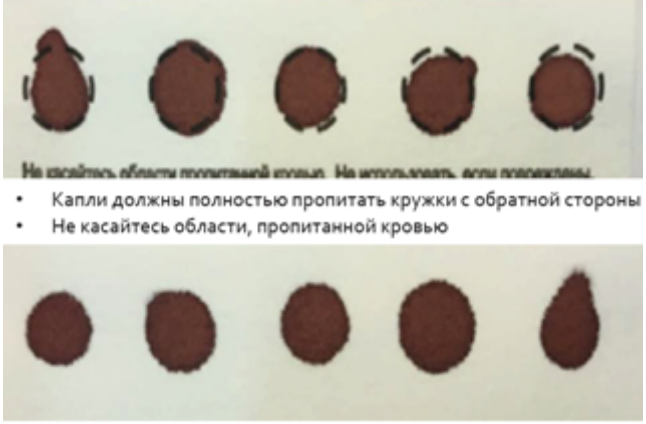


Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на карточку-фильтр

Рисунок 2. Образец карточки-фильтра

Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови

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

Особенности при инфузионной терапии

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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 брадитахикардию, 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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

нужно разметить кресла для подготовки и отдыха пациентов. Кроме того, необходимо позаботиться о наличии источника кислорода и дефибриллятора.

Также для теста вам понадобится тонометр, часы с секундной стрелкой, пульсоксиметр и телефон. Тест рекомендуется проводить в утренние часы после легкого завтрака. На пациенте должна быть удобная одежда и подходящая для прогулки обувь. Запрещены интенсивные физические нагрузки менее чем за два часа до испытания. Лечение пациента проходит в обычном режиме. Если в повседневной жизни ребёнок использует для ходьбы трость, костыли или ходунки, следует оставить их и для теста. Перед началом пробы пациенту необходимо измерить артериальное давление, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, провести пульсоксиметрию [30]

Тест 6-минутной ходьбы заключается в том, что ребёнок должен за 6 минут пройти максимально возможное для себя расстояние на треке в комфортном для себя темпе. Запрещается переходить на бег или прыжки, но можно замедлиться или остановиться, если возникает такая потребность.

Приложение А3.6 Основные мероприятия при оказании помощи пациентам с аллергической реакцией на препарат [31].

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 средства системного действия в возрастной дозировке	ибупрофен или парацетамол**, антигистаминные средства системного действия, кортикостероиды системного действия (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 [32,33].

1	Прекратите внутривенное введение терапевтического лекарственного средства, которое вызывает анафилаксию или, если пациент начал отмечать изменения в общем самочувствии

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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.

---

[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.

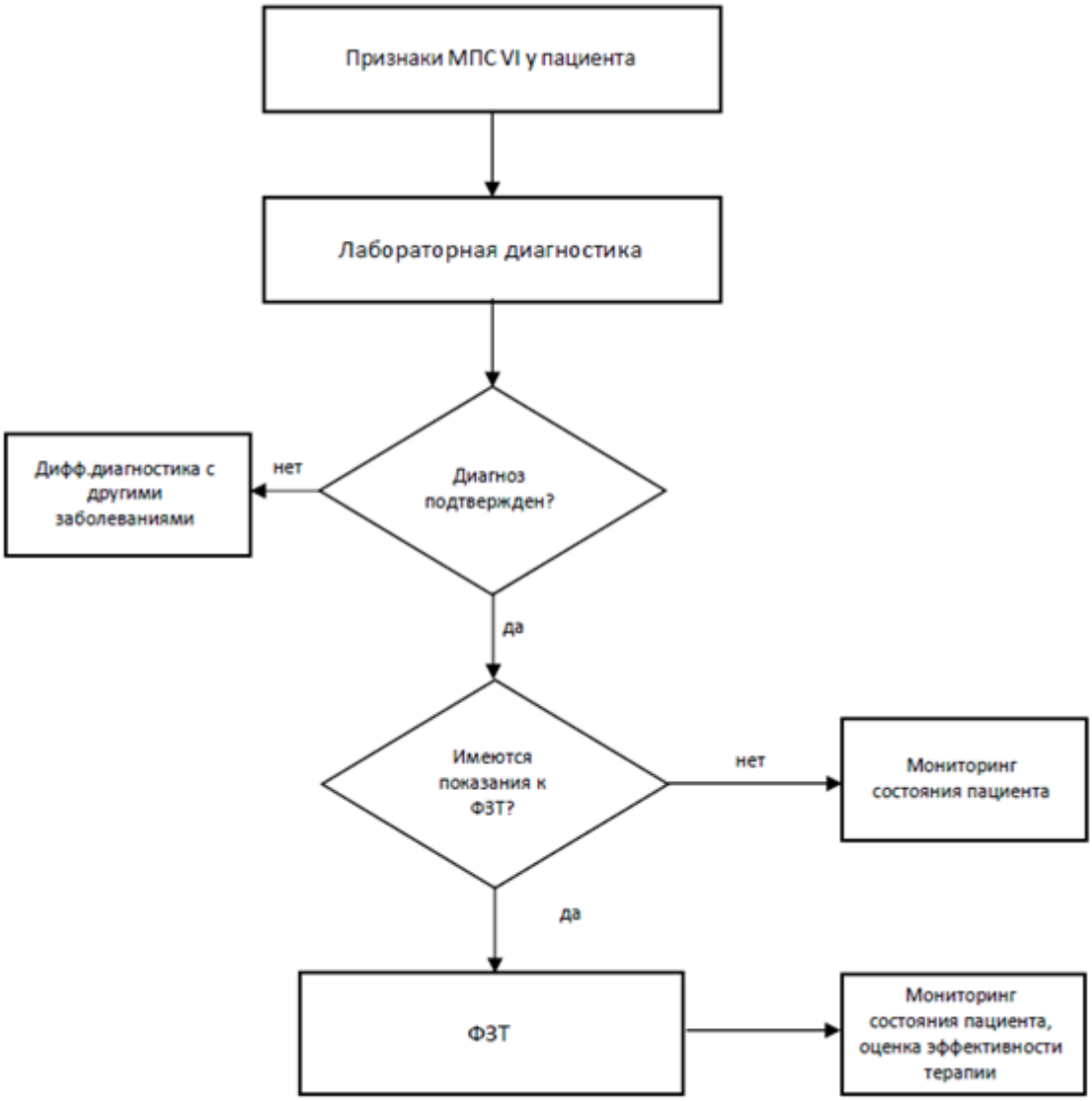
[2] DQ или Коэффициент умственного развития (КУР) - способ сравнения интеллектуального развития, свойственного данному возрасту (умственных способностей ребенка по отношению к его сверстникам), с хронологическим возрастом (фактическим возрастом ребенка).

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

возраста считается равным 100.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Приложение В. Информация для пациента

Синдром Марото-Лами

Синдром Марото-Лами или мукополисахаридоз VI (МПС VI) – одна из самых редких форм мукополисахаридозов (МПС). Впервые заболевание описали в 1963 году два французских врача Марото и Лами, они считали, что это вариант другого мукополисахаридоза (синдрома Гурлер (МПС I) с сохранным интеллектом). В своей статье авторы описали наиболее тяжелую форму МПС VI, позже выяснилось, что это заболевание очень многоликое и существуют разные, в том числе более легкие, формы болезни. МПС VI – очень редкое заболевание, можно даже сказать, ультраредкое. По оценкам специалистов, оно встречается всего лишь у одного из 300 000-400 000 новорожденных.

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 VI типа отсутствует фермент, называемый арилсульфатаза В, который необходим для расщепления ГАГ – дерматансульфата. Нерасщепленный дерматансульфат накапливается в клетках, нарушая их работу. Дерматансульфат находится, главным образом, в костях и соединительной ткани и его накопление, прежде всего, вызывает множество проблем связанных со скелетом.

МПС VI типа относится к лизосомным болезням накопления. В лизосомах (органеллы клетки) происходит расщепление крупных молекул (макромолекул), таких, как жиры, белки, гликозаминогликаны, гликоген. При разных формах болезни нарушаются разные стадия расщепления этих макромолекул.

Наследование синдрома Марото-Лами

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Синдром Марото-Лами – 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 VI в семье, где уже есть пациенты детского возраста, составляет 25% на каждую беременность.

Все семьи с МПС VI 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 VI проводят определение активности арилсульфатазы B. 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 Марото-Лами

Синдром Марото-Лами – 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 Марото-Лами различна. Известны и крайне тяжелые формы заболевания, которые проявляются уже в раннем детстве, и довольно легкие, мягкие формы болезни. В некоторых случаях наличие синдрома Марото-Лами не влияет на продолжительность жизни пациента, но качество жизни, безусловно, страдает при всех формах болезни.

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Далее приведены основные проблемы, с которыми сталкиваются пациенты с синдромом Марото-Лами, 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 Марото-Лами новорожденному практически невозможно, так как наши пациенты рождаются в срок, с нормальными росто-весовыми показателями. Рост замедляется, когда малыши достигают возраста трех-пяти лет. Пациенты с тяжелой формой заболевания обычно прекращают расти в возрасте восьми лет – их рост не превышает 110 см. Другие пациенты продолжают расти до подросткового возраста и достигают 152 – 160 см. При легкой форме рост у пациентов, как правило, ниже чем у здоровых сверстников, но бывает и почти нормальным.

Внешние особенности

Внешний вид пациентов с тяжелой формой синдрома Марото-Лами необычен – они больше похожи друг на друга, чем на своих родителей и здоровых братьев и сестер. Изменения в строении их лиц обозначают специальным термином «гаргоилизм» (огрубление черт): крупная голова, короткая шея, круглое лицо, широкий нос с широкой и плоской переносицей.

При легкой и промежуточной форме заболевания внешние особенности у пациента столь незначительны, что их видят только врачи, а близкие и знакомые не замечают ничего необычного.

У пациентов с МПС VI кожа толстая и жесткая, что затрудняет забор крови и использование внутривенных катетеров.

Скелет, опорно-двигательная и костно-суставная система

У пациентов с МПС VI типа, как и при всех других формах мукополисахаридозов, существуют проблемы с формированием и ростом костей. Поражение многих костей с изменением их формы называют множественным дизостозом. При тяжелой форме синдрома Марото-Лами изменяется строение позвонков. Один или два позвонка в середине спины бывают меньше, чем остальные, и слегка сдвинуты. Такое смещение позвонков порой становится причиной развития искривления позвоночника (кифоз или горб). Обычно при данном заболевании искривление позвоночника довольно легкое и не нуждается в лечении. Если искривление позвоночника или сколиоз прогрессируют, то требуется медицинская помощь.

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.

Тугоподвижность суставов характерна для всех форм мукополисахаридозов. С годами тугоподвижность суставов может прогрессировать и стать причиной боли.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Из-за ограничения подвижности суставов и особенностей строения мелких костей кисти, пальцы рук становятся жесткими и искривляются, формируя так называемую «когтистую кисть».

Из-за тугоподвижности крупных суставов и особенностей строения костей пациенты ходят со слегка согнутыми коленями и бедрами. У некоторых пациентов развивается Х-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.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Ротовая полость и зубы

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

Брюшная полость

При синдроме Марото-Лами 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-мошоночной 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 VI 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.

Если возникают подозрения на гидроцефалию, то необходимо провести компьютерную томографию или МРТ. Осмотра глазного дна окулистом недостаточно для постановки диагноза,

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

т.к. гидроцефалия у детей с МПС VI может протекать и без застойных изменений на глазном дне.

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 отказываться ходить в темное время суток. Желательно оставлять ночник включенным в спальне и коридоре. Иногда могут возникать проблемы со зрением, вызванные изменениями в сетчатке глаза или глаукомой (повышенным внутриглазным давлением), поэтому регулярные осмотры врача-офтальмолога необходимы.

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

Орган слуха

При мукополисахаридозах тугоухость может быть нейросенсорная (связанная с нарушением чувствительных (волосковых) клеток в улитке), кондуктивная (связанная с нарушением звукопроводящих путей) или смешанная (комбинация двух типов). При синдроме Марото-Лами тугоухость чаще носит смешанный характер и прогрессирует с возрастом. Различают 3 степени тугоухости: легкую, умеренную и тяжелую. В зависимости от типа и тяжести

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

поражения слуха применяют различные методы коррекции. Важно, как можно раньше заметить признаки снижения слуха, так как без коррекции тугоухость помешает 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 VI 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 функцию внешнего дыхания (ФВД). При помощи ФВД определяют, какой максимальный объем воздуха может вдохнуть пациент, насколько быстро происходит газообмен. Эти тесты могут выявить заболевания легких, определить степень их поражения и оценить эффективность лечения. Тесты обычно выполняются с использованием специального оборудования - спирометра. Во время исследования нужно по команде вдыхать, задерживать воздух, выдыхать. Исследование функции легких не представляет опасности для здоровья.

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)

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

Необходимо регулярно (два раза в год) 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 проводится ежегодно, с особенным фокусом на областях, в которых может развиваться компрессия спинного мозга: шейный, грудной, грудопоясничный отделы. Пациенты с синдромом Марото-Лами 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 грудо-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.

Симптоматическое лечение

Основная цель симптоматического лечения – скорректировать вызванные заболеванием изменения.

Скелет и опорно-двигательная система костно- суставная система

Важно найти баланс между возможностью жить максимально полной жизнью и 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 Марото-Лами 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. Чтобы

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

уменьшить последствия гиперлордоза, 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 ладошек, 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.

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-неирохирургов, 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.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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.

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 кровоток и вызвать инфекционный процесс на пораженном клапане. Если необходимо удаление зуба под анестезией, это должно быть сделано в больнице, а не в стоматологической поликлинике, под наблюдением опытного врача-анестезиолога-реаниматолога и зубного врача.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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, симпатомиметики (для интраназального применения, то есть, 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 Марото-Лами 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.

Патогенетическая терапия

Для МПС тип VI разработана специальная ферментная заместительная терапия, препарат - галсульфаза**. 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.

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

Взрослая жизнь

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

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

Где в России занимаются диагностикой и лечением

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

Узнать больше

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

Международная организация по мукополисахаридозам: www. mpssociety.org

Международный портал по редким болезням www.orpha.net

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

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

Общественные организации и фонды России

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

Помощь семьи

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

полностью, изменить жизнь к лучшему, сделать родного вам человека счастливым в ваших силах!

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

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

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

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

Источник: [Borg GAV. Psycho-physical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc 1982;14:377–381, Borg, G. Borg"s Perceived Exertion and pain Scales. USA: Human Kinetics, 1998, p. 2, Grant S, Aitchison T, Henderson E, Christie J, Zare S, McMurray J, Dargie H. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. Chest. 1999 Nov;116(5):1208-17].

Тип: шкала оценки

Назначение: субъективной оценка переносимости физической нагрузки

Оценочный инструмент: шкала

Содержание и ключ:

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

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

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/

9	
10	Очень выраженная тяжелая одышка (на пределе возможностей)

Рекомендовано к изучению редакторами сайта МедУнивер - https://meduniver.com/