

Мукополисахаридоз II типа у детей

Клинические рекомендации

Мукополисахаридоз II типа у детей

МКБ 10: **E76.1**

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

ID: **KP392**

URL:

Профессиональные ассоциации:

- [Союз педиатров России](#)

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации__
_____201_ г.

Оглавление

- [Ключевые слова](#)
- [Список сокращений](#)
- [Термины и определения](#)
- [1. Краткая информация](#)
- [2. Диагностика](#)
- [3. Лечение](#)
- [4. Реабилитация](#)
- [5. Профилактика и диспансерное наблюдение](#)
- [6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания](#)
- [Критерии оценки качества медицинской помощи](#)
- [Список литературы](#)
- [Приложение А1. Состав рабочей группы](#)
- [Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций](#)
- [Приложение А3. Связанные документы](#)
- [Приложение В. Информация для пациентов](#)
- [Приложение Г.](#)

Ключевые слова

- Идурсульфаза;
- Идуронат-2-сульфатаза;
- Гликозаминогликаны;
- Дети;
- Лизосомные болезни накопления;
- Мукополисахаридоз;
- Синдром Хантера;

- Ферментная заместительная терапия.
-

Список сокращений

МПС- мукополисахаридоз

ГАГ- гликозаминогликаны

МРТ - магнитно-резонансная томография

КТ- компьютерная томография

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЗТ — ферментная заместительная терапия

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

ЭМГ – электромиографии

ЭНМГ – электронейромиография

Эхо-КГ – эхокардиография

ЭЭГ – электроэнцефалография

Термины и определения

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

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

Мукополисахаридоз II типа наследственная лизосомная болезнь накопления, с X-сцепленным рецессивным типом наследования, которая характеризуется снижением активности лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S), вызванным мутацией в гене IDS. Дефицит фермента приводит к аккумуляции гликозаминогликанов (ГАГ) в лизосомах, преимущественно фракций гепаран- и дерматансульфатов и проявляется прогрессирующими психоневрологическими нарушениями, поражением паренхиматозных органов гепатоспленомегалией, сердечно-лёгочными расстройствами, костными деформациями [1-3].

1.2 Этиология и патогенез

В основе болезни лежит дефицит или отсутствие фермента идуронат-2-сульфатазы (iduronate-2-sulfatase - I2S) [1-3].

Ген идуронат-2-сульфатазы картирован на длинном плече X-хромосомы, в хромосомной области Xq27.1-q28.

Тип наследования: Тип наследования болезни Хантера - рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Болезнью Хантера страдают, как правило, только мальчики, однако к настоящему моменту описано 5 случаев заболевания у девочек гетерозигот, связанных с инактивацией второй, нормальной, X-хромосомы или из-за структурных изменений хромосомы. Описаны случаи у гомозиготных девочек, имеющих точечные мутации.

Выделено несколько значимых мутаций этого гена, чем объясняется наличие тяжелой и легкой форм заболевания, разных по своим клиническим проявлениям.

1.3 Эпидемиология

МПС II типа встречается с популяционной частотой 1:140 000 - 1:156 000.

1.4 Кодирование по МКБ-10

E 76.1 - Мукополисахаридоз II типа

1.5 Примеры диагнозов

- *Мукополисахаридоз 2 типа (синдром Хантера). Вторичная дилатационная кардиомиопатия. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. НК II А степени. Задержка психоречевого развития. Особенности формирования познавательной деятельности, общая моторная неловкость. Контрактуры верхних конечностей. Сгибательные контрактуры коленных суставов. Функции нарушения суставов I степени. Эквинусная деформация стоп. Дисфункция билиарного тракта. Аденоидит. Аллергический ринит, персистирующая форма. Двусторонний средний экссудативный отит. Ангиопатия сетчатки.*

1.6 Классификация

В соответствии с дефицитом / отсутствием метаболических лизосомальных ферментов и соответствующим генным дефектам и тяжести клинической симптоматики выделяют следующие типы мукополисахаридозов, представленные в табл. 1.

Таблица 1 - Классификация (номенклатура) МПС.

МПС	Тип	Синдром	Ген	Ферментный дефект	Хромосомная локализация	ОМIM
I	МПС	Гурлер	<i>IDUA</i>	Дефицит альфа-L-	4p16.3	607014

	I H			идуронидазы		
	МПС I H/S	Гурлер-Шейе				607015
	МПС I S	Шейе				607016
II	МПС II	Хантера	<i>IDS</i>	Дефицит или отсутствие идуронат-2-сульфатазы Дефицит или отсутствие сульфоидуронат сульфатазы	Xq28	309900
III	МПС IIIA	Санфилиппо	<i>SGSH</i>	Дефицит гепаран-N-сульфатазы	17q25.3	252900
	МПС IIIB		<i>NAGLU</i>	Дефицит N-ацетил-?-D-глюкозаминидазы Дефицит N-ацетил-?-глюкозаминидазы	17q21.2	252920
	МПС IIIC		<i>HGSNAT</i>	Дефицит гепаран-?-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы	8p11.21	252930
	МПС IIID		<i>GNS</i>	Дефицит N-ацетилглюкозамин-6- сульфатазы	12q14	252940
IV	МПС IVA	Моркио	<i>GALNS</i>	Дефицит галактозамин-6-сульфатазы	16q24/3	253000
	МПС IVB		<i>GLB1</i>	Дефицит ?-галактозидазы	3p21.33	253010
VI	МПС VI	Марото-Лами	<i>ARSB</i>	Дефицит N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы	5q14.1	253200
VII	МПС VII	Слая	<i>GUSB</i>	Дефицит ?-глюкуронидазы	7q21.11	253220
IX	МПС IX	Недостаточность гиалуронидазы	<i>HYAL1</i>	Дефицит гиалуронидазы	3p21.31	601492

--	--	--	--	--	--	--

1.7 Клиническая картина

Клиническая картина болезни Хантера разнообразна [1-5]. В настоящее время заболевание делится на тяжелую форму и умеренно-тяжелую, основанную на скорости прогрессирования поражения различных органов и систем. Однако, эта классификация достаточно условна.

Основные клинические проявления: грубые черты лица, задержка роста, тугоподвижность суставов.

Внешний вид пациента: макроцефалия, макроглоссия, пухлые губы, короткая шея, контрактуры суставов, гипертрихоз, грыжи, позднее прорезывание зубов, отмечаются низкий рост волос на лбу, длинные густые ресницы и брови. С возрастом волосы становятся более жесткими, прямыми и светлыми (цвета соломы). После первого года жизни отмечается резкое отставание в росте, окончательный рост 120-150 см. Часто развивается непропорциональная карликовость.

Кожные покровы: для данной формы мукополисахаридоза характерно узелково-папулезное поражение кожи, преимущественно в области лопаток, наружных и боковых поверхностей плеч и бёдер. Эти изменения обусловлены отложением липидов и гликозаминогликанов в дерме.

Костная система: отмечается деформация кисти по типу «когтистой лапы». Характерны кифоз, деформирующий остеоартроз тазобедренных суставов, множественные дизостозы, увеличение турецкого седла.

Органы дыхания: характерны частые респираторные заболевания; повторные отиты, часто приводящие к прогрессирующей потере слуха [4]; обструктивные заболевания дыхательных путей.

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

Центральная нервная система: задержка психомоторного и речевого развития выражена с 1,5-3 лет. К 8 годам развивается тяжелая умственная отсталость. Характерно наличие судорог (особенно при тяжелой форме); Симптоматическая эпилепсия развивается, как правило, при тяжелом или среднетяжелом течении заболевания. У пациентов со слабо выраженными клиническими признаками она встречается крайне редко. Судороги характеризуется полиморфной клинической картиной с развитием разнообразных фокальных и вторично-генерализованных пароксизмов. Ранними клиническими проявлениями судорожного синдрома могут быть простые абсансы с кратковременным угнетением или потерей сознания и сопутствующими двигательными или вегетативными расстройствами. У пациентов со слабо выраженными клиническими признаками судорожный синдром встречается намного реже. Появление судорог требует проведения оценки неврологического статуса. При прогрессировании заболевания часто

наблюдаются генерализованные тонико-клонические пароксизмы, которые обычно хорошо поддаются монотерапии антиконвульсантами.

Противосудорожная терапия требует индивидуального подхода и иногда длительного подбора дозы препарата. Часто необходимо ведение пациента на более низких дозах антиконвульсантов в связи с плохой переносимостью стандартных доз противосудорожных препаратов.

Нередко формируется сообщающаяся гидроцефалия, спастические пара- и тетрапарезы.

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

Описаны также случаи сдавления спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантаксиального сустава. Симптомы могут включать нарушение походки, мышечную слабость, неуклюжесть при сохранных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря.

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

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

Поведенческие нарушения - гиперактивность, расторможенность, агрессивность и упрямство, как правило, имеют место у детей со среднетяжелой и тяжелой формами мукополисахаридозов. Проблемы с поведением значительно влияют на повседневную жизнь ребенка и его социальную адаптацию. Появляясь на втором году жизни, они продолжаются вплоть до 8 - 12 лет. Регресс когнитивных функций наряду с тяжёлой потерей слуха, расстройством сна, особенно обусловленным обструктивным апноэ, оказывают существенное влияние на поведение ребенка. По мере нарастания когнитивного дефицита к гиперактивности и агрессивности присоединяются аутистические черты, отмечается постепенная потеря навыков экспрессивной и импрессивной речи. Медикаментозная терапия, направленная на контроль разрушительного поведения, часто бывает неэффективной. В дальнейшем прогрессирование нейродегенеративных изменений приводит к деменции, двигательным нарушениям, что нивелирует особенности поведения.

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

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

2. Диагностика

Диагноз МПС II устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа [1-3].

2.1 Жалобы и анамнез

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

- - *огрубление черт лица;*
 - *частые респираторные заболевания;*
 - *снижение слуха;*
 - *снижение зрения;*
 - *грыжи;*
 - *ухудшение переносимости физических нагрузок, слабость в конечностях;*
 - *тугоподвижность суставов;*
 - *изменение походки;*
 - *неловкость мелкой моторики;*
 - *задержка психоречевого развития;*
 - *нарушение контроля функций тазовых органов;*
 - *апноэ во сне;*
 - *нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.*

2.2 Физикальное обследование

При осмотре необходимо обратить внимание на основные физикальные проявления МПС II:

- - *грубые черты лица;*
 - *низкорослость;*
 - *тугоподвижность суставов;*
 - *умственная отсталость;*
 - *поведенческие нарушения;*
 - *гепатомегалия;*
 - *спленомегалия;*

- пахово-мошоночные и пупочные грыжи.

Основные физикальные проявления в зависимости от возраста дебюта МПСII может варьировать (Приложение Г1).

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендовано исследование экскреции дерматансульфата и гепарансульфата с мочой.

Комментарии: показатели являются основными лабораторным критерием МПС I типа. У пациентов с МПС II типа определяется повышенный уровень дерматансульфата и гепарансульфата в моче.

- Рекомендовано определение активности идуронат-2-сульфатазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге. (у больных определяется снижение активности данного фермента).

Комментарии: у пациентов с МПС II типа определяется снижение активности **идуронат-2-сульфатазы**

- Рекомендовано молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *IDS*, кодирующем идуронат-2-сульфатазу.
- Рекомендован биохимический анализ крови (определяют аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды, креатинфосфокиназу (КФК), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), кальций, фосфор, щелочную фосфатазу (ЩФ)).
- Рекомендован контроль общего клинического анализа крови, мочи.

2.4 Инструментальная диагностика

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

Комментарии: при рентгенологическом исследовании детей с МПС II выявляются кифоз, деформирующий остеоартроз тазобедренных суставов, множественные дизостозы и другие изменения.

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

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

- Рекомендовано проведение аудиометрии.
- Рекомендовано проведение исследования функции внешнего дыхания (ФВД).
- Рекомендуется проведение ЭЭГ

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

- Рекомендовано проведение полисомнографии.

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

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

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

- Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, внутренних органов, скелета.

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

Скрининг на клинические и визуализационные признаки компрессии спинного мозга. Нестабильность атлантоаксиального сустава может быть выявлена при рентгенографии шейного отдела позвоночника с нагрузкой, однако для подтверждения компрессии спинного мозга вследствие утолщения его оболочек требуется проведение МРТ.

- Рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ) головного мозга, внутренних органов, скелета.

2.5 Дифференциальная диагностика

Другие виды мукополисахаридозов, ганглиозидозы, неинфекционные полиартриты.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендовано проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ) препаратом идурсульфаза* (код АТХ А16АВ09).

Комментарии: ФЗТ проводится постоянно, пожизненно, непрерывно в дозе 0,5 мг/кг один раз в неделю в виде внутривенной инфузии на протяжении 3 ч с максимальной скоростью введения до 40 мл/ч в условиях стационара. Весь объем препарата необходимо развести в 100 мл раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%). Время инфузий сокращать не следует.

ФЗТ позволяет значительно улучшить состояние пациентов, добиться уменьшения размеров селезёнки и печени, увеличения показателей функции внешнего дыхания, снижения уровней ГАГ в моче. Препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер, поэтому инфузия проводится через периферический или центральный венозный доступ и контролируется медицинским персоналом. Лечение прекращается при развитии опасных для жизни нежелательных явлений.

Побочные эффекты: возможна анафилактическая реакция, зуд, крапивница, головная боль, повышение артериального давления, боли в животе, гипервозбудимость.

Меры предосторожности. У больных, принимающих идурсульфазу, могут проявиться инфузионные реакции, развитие которые можно предупредить замедлением скорости инфузии или ее прерыванием, а купировать – назначением антигистаминных, жаропонижающих средств, кортикостероидов в низких дозах или бета-агонистов через небулайзер.

- Коррекция сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии рекомендовано проводить стандартными методами лечения принятыми в детской кардиологии.

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

- Лечение поведенческих нарушений рекомендовано проводить совместно с психоневрологом.

Комментарии: *обычно используются седативные средства, транквилизаторы, корректоры поведения. Выбор препарата, дозировка, длительность курса определяются индивидуально. Начинают прием данных препаратов под тщательным врачебным контролем в условиях круглосуточного / дневного стационара.*

- При симптоматической эпилепсии рекомендованы антиконвульсанты.

Комментарии: *дозировки используют меньше среднетерапевтических для снижения риска развития возможных нежелательных эффектов. Подбор антиконвульсанта осуществляется психоневрологом в зависимости от вида приступов, локализации очага патологической активности.*

- При офтальмологических нарушениях рекомендовано проводить лечение по показаниям.

Комментарии: *подбор терапии осуществляется на основании рекомендаций по лечению соответствующих нозологий.*

- Для ортопедической коррекции нарушения осанки, контрактур суставов с использованием нехирургических методов рекомендовано применять физиопроцедуры и ортопедические устройства.
- При рецидивирующих отитах, частых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей рекомендовано проведение симптоматической, антибактериальной терапии.
- При развитии аспирационных бронхитов и пневмоний кроме антибактериальной и симптоматической терапии рекомендовано обеспечить правильный рацион питания пациента.

Комментарии: *пища должна иметь густую гомогенную консистенцию, объем одного кормления должен быть уменьшен, а частота приемов пищи увеличена до 6-8 раз в сутки. Кормление больного необходимо проводить только в положении сидя.*

- Рекомендовано проведение вакцинации пациентов против пневмококковой, гемофильной инфекций и другие вакцины.

Комментарии: *целесообразность обусловлена частыми респираторными инфекциями.*

3.2 Хирургическое лечение

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

4. Реабилитация

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

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

Психолого-педагогическая помощь

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

Паллиативная помощь

Необходимо оказание всесторонней помощи (медицинской, психосоциальной и материальной) детям с неизлечимыми ограничивающими срок жизни заболеваниями. В состав паллиативных служб входят врачи, медицинские сестры, психологи и социальные работники. Несмотря на тяжелое состояние и постоянную потребность в мониторинге, все пациенты преимущественно находятся дома в кругу своей семьи и друзей. Основной целью работы паллиативных служб является создание всех необходимых условий для обеспечения нахождения больных в домашних условиях, а не в стенах лечебного учреждения, что позволяет не только улучшить качество жизни больных и их семей, но и существенно снизить государственные затраты на постоянное стационарное лечение таких пациентов.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

Профилактика мукополисахаридозов - пренатальная диагностика, основанная на непосредственном определении дефицита фермента в амниотических клетках.

Пренатальная диагностика рекомендована для любой последующей беременности в семьях,отягощенных хотя бы одним случаем МПС II.

5.2 Мониторинг состояния детей с МПС

Заболевание имеет мультисистемную природу и необратимые, прогрессирующие клинические проявления, что обуславливает необходимость наблюдения не только узкими специалистами (оториноларингологами, хирургами-ортопедами, офтальмологами, кардиологами, пульмонологами, невропатологами, стоматологами), но и физиотерапевтами, логопедами, психологами и работниками паллиативных служб [1-5].

Пациенты с данной нозологией должны постоянно находиться под наблюдением; 1 раз в 6-12 мес. (в соответствии с тяжестью состояния) показано комплексное обследование в многопрофильных стационарах. Длительность нахождения в стационаре / дневном стационаре 21-28 дней.

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

Наблюдение больных по месту жительства (в амбулаторно-поликлинических условиях) должно осуществляться постоянно. Наблюдение пациентов с МПС II включает выявление осложнений основного заболевания и сопутствующих состояний (Приложение Г2).

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Особенности анестезиологического пособия

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

6.2 Исходы и прогноз

Продолжительность жизни составляет примерно от 10 до 15 лет. Как правило, причиной смерти являются сердечные и респираторные осложнения. При этом у ряда пациентов описаны случаи более продолжительной жизни: до 50-60 лет.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

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

Таблица 2 - Критерии качества оказания медицинской помощи.

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций – низкий (консенсус экспертов - D)
----------	-----------------	--

1	Выполнено определение активности идиуронат-2-сульфатазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге и/или молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в гене IDS, кодирующем идиуронат-2-сульфатазу при постановке диагноза	D
2	Выполнен биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды, ЛДГ, КФК, кальций, фосфор, ЩФ), если не проводился в предшествующие 6 месяцев	D
3	Выполнено определение ГАГ мочи, если не проводилось в предшествующие 6 месяцев	D
4	Выполнена Эхо-КГ, если не проводилась предшествующие 6 месяцев	D
5	Выполнено определение размеров печени и селезенки по данным УЗИ, если не проводилось последние 6 месяцев	D
6	Выполнено УЗИ почек, если не проводилось в последние 12 месяцев	D
7	Выполнена ЭЭГ, если не проводилась в последние 6 месяцев	D
8	Выполнена ЭКГ, если не проводилась в последние 6 месяцев	D
9	Выполнена рентгенография органов грудной клетки, если не проводилась последние 12 месяцев	D
10	Выполнена МРТ шейного отдела позвоночника, если не проводилась в последние 24 месяцев	D
11	Выполнена КТ или МРТ головного мозга, если не проводилась в последние 24 месяцев	D
12	Выполнено определение скорости нервной проводимости, если не проводилось последние 12 месяцев	D
13	Выполнено определение ФВД, если не проводилось последние 12 месяцев	D
14	Выполнена полисомнография, если не проводилась последние 12 месяцев,	D
15	Выполнена рентгенография скелета, если не	D

	проводилась последние 12 месяцев	
16	Выполнена аудиометрия, если не проводилась последние 12 месяцев	D
17	Выполнена консультация врачом-кардиологом при наличии патологии сердечно-сосудистой системы	D
18	Выполнена консультация врачом-отоларингологом при наличии патологии со стороны ЛОР-органов /верхних дыхательных путей	D
19	Выполнена консультация врачом-неврологом при наличии патологии со стороны центральной нервной системы	D
20	Выполнена консультация врачом-ортопедом при наличии патологии со стороны опорно-двигательного аппарата	D
21	Выполнена консультация врачом-хирургом при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства	D
22	Выполнена консультация врачом-офтальмологом при наличии патологии зрения	D
23	Выполнена консультация врачом-пульмонологом при наличии патологии со стороны дыхательной системы	D
24	Выполнен 5-тиминутного теста с ходьбой, если не проводился последние 6 мес.	D
25	Выполнено назначение ФЗТ с применением идурсульфазы (код АТХ А16АВ09) детям с установленным диагнозом МПС II типа 0,5 мг/кг еженедельно.	D

Список литературы

1. Scarpa M, Alm?ssy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, Guffon N, Guill?n-Navarro E, Hensman P, Jones S, Kamin W, Kampmann C, Lampe C, Lavery CA, Teles EL, Link B, Lund AM, Malm G, Pitz S, Rothera M, Stewart C, Tytki-Szyma?ska A, van der Ploeg A, Walker R, Zeman J, Wraith JE; Hunter Syndrome Europea Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2011; Nov 7;6:72.
2. Martin R., Beck M., Eng C., Giugliani R., Harmatz P., Mufioz V. et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Pediatrics. 2008; 121: 377–86.

3. Thappa, D. M., Singh, A., Jaisankar, T. J., Rao, R. and Ratnakar, C. Pebbling of the Skin: A Marker of Hunter's Syndrome. *Pediatric Dermatology*. 1998;15 (5): 370– 373.
4. Simmons M.A., Bruce I.A., Penney S., Wraith E., Rothera M.P. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2005; 69: 589–595.
5. Biswas J., Nandi K., Sridharan S., Ranjan P. Ocular manifestation of storage diseases. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2008; 19: 507–11.

Приложение А1. Состав рабочей группы

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

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

Куцев С.И., чл.-корр. РАН, д.м.н.

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

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

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

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

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

Захарова Е.Ю., д.м.н.

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

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-детские кардиологи;
2. Врачи-пульмонологи;
3. Врачи-педиатры;
4. Врачи общей врачебной практики (семейные врачи);
5. Врачи –генетики;
6. Врачи- эндоскописты;
7. Врачи- рентгенологи;
8. Врачи функциональной диагностики;

9. Врачи- детские стоматологи;
10. Врачи- детские хирурги;
11. Врачи детские анестезиологи-реаниматологи;
12. Врачи-детские неврологи;
13. Студенты медицинских ВУЗов;
14. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1992-2013 гг. Medline (Pubmed version 1992-2013 гг.), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов (Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Scarpa M, Alm?ssy Z, Beck M; Guidelines for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II) disease through the Life Saving Drugs Program McGill J, Goldblatt J et al.).

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

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи:

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

Стандарты оказания медицинской помощи:

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

Приложение В. Информация для пациентов

Реакции родителей и близких на диагноз "Мукополисахаридоз" разнятся.

В первый момент это может быть облегчение, особенно если родители ощутили, что с их ребенком не все хорошо, и мечутся от доктора к доктору, пытаются узнать,

что же не так. Понятно, что диагноза "Мукополисахаридоз" никто не желает, но в самый первый момент родители могут немного успокоиться - ведь их ребенку поставили диагноз, а раз так, то ясно, в каком направлении надо будет идти дальше. Однако, очень скоро наступает понимание, что не все так просто. Что лечения такого, чтобы исцелило ребенка сразу, нет. Большинство родителей испытывает непреодолимое чувство опустошения, а затем проходят через все стадии печали.

Проходя через этот сложный период, очень важно иметь надежду. Очень важно общаться с семьями, в которых есть подобные проблемы, изучать информацию о заболевании и сопутствующих ему аспектах. Помните, что медицина не стоит на месте, разрабатываются новые и развиваются существующие методы лечения, что ведет к улучшению качества жизни. Помните, что Вы - не одни.

Признаки Мукополисахаридоза изменяются в широких пределах от больного к больному. У пациентов проблемы с сердцем, легкими, пищеварительной системой, костно-мышечного аппарата и поражениями мозга, многие с Мукополисахаридозом испытывают больше боли, чем обычные люди.

В раннем детстве дети с тяжелой формой Мукополисахаридоза могут быть гиперактивными, сильными, обычно веселыми, но очень быстро утомляемыми. У них занижена степень концентрации внимания, их интеллектуальный возраст ниже возраста физического развития. Такой ребенок может, например, запереть дверь ванной, но неспособен понять, как выйти обратно, даже когда взрослый много раз ему объяснит. Они любят грубые разрушительные игры, создание шума и разбрасывание игрушек для таких деток скорее игра. Они могут не сознавать опасностей, упрямы и недисциплинированны, поскольку зачастую просто не могут понять, что от них требуется. Некоторые дети могут иметь вспышки агрессивного поведения. Некоторые могут какое-то время пользоваться туалетом, но большинство пользуется подгузниками. Родителям таких детей проблематично просто выспаться. Они не должны смущаться спрашивать совета у доктора по поводу расторможенности ребенка и корректировки его поведения

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

Подростковые годы для таких детей могут быть особенно трудны. Им просто необходима помощь, понимание, ободрение, хорошее и доброе слово.

Приложение Г.

Система	Симптом	Ново рожденные	Младенцы	Дети	Подростки
Сердечно-сосудистая	Кардиомиопатия	-	+	+	+
	Утолщение створок клапанов	-	++	+++	+++
ЦНС	Нарушение поведения	-	-	++	++

	Цервикальная миелопатия	-	-	++	++
	Гидроцефалия	-	++	++	++
	Задержка и отставание в развитии	-	++	+++	++
	Судороги	-	+	+	++
	Нарушение глотания	-	±	+	±
Пищеварительная система	Диарея	-	±	+	±
	Гепатоспленомегалия	-	++	+++	+++
Орган слуха	Снижение слуха	-	++	++	++
	Рецидивирующий средний отит	-	++	++	++
Орган зрения	Дистрофия сетчатки	-	-	±	±
Скелетно-мышечная	Нестабильность атланто-окципитального сочленения	-	±	+	+
	Туннельный карпальный синдром	-	±	++	++
	Грубые черты лица	-	++	+++	++
	Дисплазия ТБС	-	+	++	++
	Множественный дизостоз	-	+	+	+
	Грыжи	-	+++	+++	++
	Контрактуры суставов	-	+++	+++	+++
	Кифоз	-	+	++	+
	Макроцефалия	-	+++	+++	++
Дыхательная	Обструктивное апноэ во сне	-	++	+++	+++

	Рестриктивное заболевание легких	-	±	+	+
	Обструкция верхних дыхательных путей	-	++	+++	+++
Специальные лабораторные тесты	Дерматан сульфат в моче	??	??	??	??
	Гепаран сульфат в моче	??	??	??	??
	Активность Идуронат-2-сульфатазы	???	???	???	???
	Общие ГАГ в моче	??	??	??	??

Приложение Г2. Мониторинг пациентов с МПС II типа

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

Таблица - Мероприятия мониторинга детей с МПС II типа

Исследования	Первоначальная оценка	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	Один раз в 2 года
Подтверждение диагноза	X			
Анамнез болезни	X			
Клинический осмотр	X	X		
Рост, вес, окружность головы	X	X		
Выносливость ¹	X	X		
Оценка ЦНС				
КТ или МРТ головного мозга	X			X
Когнитивное тестирование (DQ/IQ) ²	X		X	
Скорость нервной проводимости/	X			X

ЭМГ				
Оценка слуха				
Аудиометрия	X		X	
Оценка зрения				
Острота зрения	X		X	
Осмотр глазного дна	X		X	
Исследование роговицы	X		X	
Дыхательная система				
ФВД	X		X	
Исследование сна/полисомнография	X		X	
Обследование сердечно-сосудистой системы				
ЭКГ	X		X	
Эхо-КГ	X		X	
Опорно-двигательный аппарат				
Рентгенографии скелета	X		X	
Желудочно-кишечный тракт				
УЗИ органов брюшной полости; объем селезенки, печени	X		X	
УЗИ почек			X	
Лабораторные исследования				
Определение ГАГ	X	X		

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

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

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

Приложение Г 3. Алгоритм диагностики МПС II типа

Основные симптомы	Биохимический маркер, предполагающий наличие заболевания	Специфический биохимический маркер, подтверждающий диагноз	Молекулярно-генетическое исследование
Грубые черты лица, низкорослость, тугоподвижность суставов, умственная отсталость, поведенческие нарушения, частые респираторные заболевания, гепатомегалия спленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи	Повышенная экскреция Дерматансульфата и гепарансульфата с мочой.	Снижение активности идуронат-2-сульфатазы	Выявление мутаций в гене IDS

Приложение Г4. Расшифровка примечаний

...ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...вк – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...7н – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

10 октября 2016 г.