



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): **2019**

Возрастная категория: **Взрослые**

Год окончания действия: **2021**

ID: **293**

Разработчик клинической рекомендации

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

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 классификации 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 терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
- 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
- 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-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

# Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза;

АСТ – аспаратаминотрансфераза;

ГАГ – гликозаминогликаны;

КТ – компьютерная томография;

МПС – мукополисахаридоз;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

ССС – сердечно - сосудистая система;

ТГСК – трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ФВД – функция внешнего дыхания;

ФЗТ – ферментная заместительная терапия;

ЭКГ – электрокардиография;

ЭНМГ – электронейромиография;

Эхо-КГ – эхокардиография;

ЭЭГ – электроэнцефалография;

ARSB – арилсульфатаза В

## Термины и определения

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

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

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

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

## **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 В) 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].

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

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

Ген ARSB, кодирующий арилсульфатазу В, 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, гематологические и офтальмологические изменения. Вариабельность МПС определяется типом накапливаемого субстрата при недостаточной деградации ГАГ: при МПС VI типа происходит накопление дерматансульфата.

### **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].



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

Согласно МКБ10, заболевание относится к классу IV, болезням эндокринной системы, расстройству питания и нарушению обмена веществ, E 76.2 - Мукополисахаридоз VI типа.

## **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Выделяют 11 типов МПС в зависимости от первичного биохимического дефекта (Приложение Г1).

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].

## 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 дизморфии (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 - карликовостью 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, дорсолюмбарный 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, обуславливают 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.

*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 внутричерепным 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 сохраненных 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 МПСVI 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 тенара.

Дизостоз при МПС VI типа приводят к снижению подвижности нижней челюсти, что ограничивает способность открывать рот и жевать. Нарушения глотания встречаются редко, отмечаются при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и, в основном, связаны с нарушением функционирования стволовых отделов головного мозга. 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):* отмечается утолщение стенок сердца, изменения со стороны клапанного аппарата (уплотнение створок и хорд клапанов), развития 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 появляются 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 трахеомалации и развития хронической гипоксии.

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

## **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].*

## 2.1 Жалобы и анамнез

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

- При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:
- Отягощенный семейный анамнез (сходные случаи заболевания в семье, близкородственный брак)
- «грубые» черты лица
- частые респираторные заболевания
- низкий рост
- 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».*

## 2.2 Физикальное обследование

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

- грубые черты лица
- низкорослость
- тугоподвижность суставов
- помутнение роговицы
- гепатомегалия
- спленомегалия
- пахово-мошоночные и пупочные грыжи

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

## 2.3 Лабораторные диагностические исследования

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

- **Рекомендуется** всем пациентам определение ГАГ в моче. Данный тест является одним из подтверждающих биохимических тестов для МПС VI типа [1,14].

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

**Комментарии:** *повышение уровня ГАГ в моче наблюдается и при других формах МПС, при проведении электрофореза ГАГ возможно выявить изолированное повышение дерматансульфата, что характерно только для этого типа МПС.*

- **Рекомендовано** определение активности арилсульфатазы В (входит в комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип VI) в культуре фибробластов, в изолированных лейкоцитах, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге (фильтры №903) всем пациентам с целью подтверждения диагноза [1,14].

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

**Комментарии:** *у пациентов с МПС VI активность данного фермента снижена. Необходимо измерение активности других сульфатаз для исключения множественной сульфатазной недостаточности.*

- **Рекомендовано** исследование гена *ARSB* (входит в комплекс исследований для диагностики мукополисахаридоза тип VI) с целью подтверждения диагноза молекулярно-генетическими методами [1,6,14].

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

**Комментарии:** *выявление мутаций в гене *ARSB* подтверждает диагноз МПС VI. 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 протяженные делеции гена [1,15]. В этих случаях необходимо тщательное сопоставление биохимических и клинических данных для подтверждения диагноза .*

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС VI проведение анализа крови биохимического общетерапевтического для определения функционального состояния печени, которая является одним из органов-мишеней при МПС (определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови, уровня свободного и связанного билирубина в крови , уровня холестерина в крови, уровня триглицеридов в крови ) если не проводился в предшествующие 6 месяцев) [2, 6,16].

### Уровень убедительности доказательств В (уровень достоверности рекомендации – 4).

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС VI проведение общего (клинического) анализа крови для оценки основных параметров кроветворения и выявления возможных инфекционных процессов (если не проводился в предшествующие 2 месяцев) [2, 6,16].

### Уровень убедительности доказательств В (уровень достоверности рекомендации – 4).

**Комментарии:** *в связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций, аспирационной пневмонии у пациентов с МПС рекомендуется проведение данного исследования не реже 5 раз в год*

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС VI проведение общего (клинического) анализа мочи для оценки состояния мочевыводящих путей и почек (если не проводился в предшествующие 3 месяца) [2, 6,16].

### Уровень убедительности доказательств В (уровень достоверности рекомендации – 4).



**Комментарии:** в связи с высоким риском развития интеркуррентных инфекций у пациентов с МПС рекомендуется проведение данного исследования не реже 4 раз в год

## 2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС VI проведение УЗИ органов брюшной полости с целью выявления увеличений размеров печени и селезенки (если не проводилось последние 12 месяцев) [2, 6,16, 17].

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

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

- **Рекомендуется** с целью выявления множественного дизостоза всем пациентам с МПС VI проведение рентгенографии шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника, а также рентгенографии верхних и нижних конечностей (если не проводилась последние 12 месяцев) [2, 6,16,25,29].

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

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

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС VI проведение стимуляционной электронейромиографии (ЭНМГ), что позволяет оценить функциональное состояние мышечных тканей, нервов и нервно- мышечной передачи (если не проводилось последние 12 месяцев) [2, 6,16].

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

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

- **Рекомендовано** проведение тональной аудиометрии всем пациентам с МПС VI с целью выявления тугоухости (если не проводилась последние 12 месяцев) [2, 6,16].

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

**Комментарии:** тугоухость разной степени выраженности характерна для данного заболевания. Она может кондуктивной или нейросенсорной или носить смешанный характер. Раннее выявление тугоухости позволяет улучшить качество жизни пациентов, обеспечить им лучшее общение и обучение.

- **Рекомендовано** проведение исследования функции внешнего дыхания (ФВД) всем пациентам с МПС VI для оценки эффективности проводимой терапии, контроля за состоянием бронхо-легочной системы (если не проводилось последние 12 месяцев) [2, 6,16].

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

- **Рекомендовано** проведение исследования рентгенографии грудной клетки всем пациентам с МПС VI при наличии аускультативных изменений в легких (если не проводилась последние 12 месяцев) [2, 6,16].

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

- **Рекомендовано** проведение кардиореспираторного мониторинга всем пациентам с МПС VI для диагностики обструктивного апноэ сна (если не проводился последние 12 месяцев) [2, 6,16,27].

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

- **Рекомендовано** проведение регистрации ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровское мониторирование сердечного ритма и суточное мониторирование артериального давления всем пациентам с МПС VI для оценки состояния сердца (если не проводилось предшествующие 12 месяцев) [2, 6,16,26].

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

**Комментарии:** *регулярное проведение регистрации ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровского мониторирования сердечного ритма, суточное мониторирование артериального давления необходимо пациентам с данной патологией, так как с раннего возраста у них отмечаются сердечно-сосудистые нарушения.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС VI проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и шейного отдела позвоночника с целью выявления компрессии спинного мозга и гидроцефалии (если не проводилось в последние 24 месяцев) [2, 6,16].

**Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 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.*

- **Рекомендуется** пациентам с МПС VI консультация врача-офтальмолога и проведение исследования переднего сегмента глаза методом бокового освещения, измерение внутриглазного давления (тонометрия и другие тесты, необходимые для диагностики глаукомы) и оценка состояния глазного дна (офтальмоскопия) с целью выявления глаукомы, изменения прозрачности глазных сред и состояния сетчатки (если не проводился последние 12 мес.) [2, 6,16].

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

**Комментарии:** *у пациентов с МПС VI могут выявлять помутнение роговицы. У некоторых пациентов развивается глаукома, пигментная дистрофия сетчатки. Редко - отек диска зрительного нерва.*

Дифференциальная диагностика проводится с другими типами МПС, альфа-маннозидозом, поздними формами ганглиозидозов, муколипидозом, неинфекционными полиартритами, эпифизарными дисплазиями [1,2, 6,16].

## 2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с МПС VI проведение 6-ти минутного теста с ходьбой для оценки выносливости (контроль эффективности ФЗТ) (если не проводился последние 6 мес.) (Приложение Г4) [2, 19, 22].

**Уровень убедительности доказательств А (уровень достоверности рекомендации – 1)**

### 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 ФЗТ, так и проведение симптоматической терапии. Ведение пациентов с МПС тип VI предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием неврологов, генетиков, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, физиотерапевтов и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания.

#### 3.1 Патогенетическое лечение

- **Рекомендовано** проведение ферментной заместительной терапии (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, 18-22].

**Уровень убедительности доказательств А (уровень достоверности рекомендации – 1)**

**Комментарии:** ФЗТ проводится препаратом галсульфаза (код АТХ А16АВ08) препарат вводится в дозе 1мг/кг один раз в неделю в виде внутривенной инфузии в течение 4 ч в условиях лечебного учреждения. 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.

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

#### 3. 2 Симптоматическое лечение

- **Рекомендовано** проведение медикаментозной премедикации (R06A антигистаминными средствами и/или антипиретиками) при появлении побочных аллергических реакций при инфузии. [2,23, 31].

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

**Комментарии:** У пациентов с МПС, получающих ФЗТ, как и при в/в введении любого другого белкового препарата, могут развиваться побочные реакции (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, тяжелые реакции гиперчувствительности аллергического типа), происходящее 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 (противорвотные препараты, антигистаминные средства, антипиретики, глюкокортикостероидные препараты).

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

Лечение поведенческих нарушений проводится неврологом, 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 офтальмологических нарушениях проводится лечение по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании рекомендаций по лечению соответствующих нозологий.

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.

Рецидивирующие отиты, частые респираторные заболевания верхних дыхательных путей требуют проведения симптоматической, антибактериальной терапии [2, 6].

У пациентов с МПС при наличии эпилептических приступов рекомендовано использование препаратов и схем лечения, на основании рекомендаций по лечению эпилепсий.

Рекомендовано участие мультидисциплинарной команды в ведении сердечной недостаточности у пациентов с МПС VI.

При лечении артериальной гипертензии у пациентов с МПС VI рекомендовано назначение антигипертензивной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых».

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. Многие препараты, рекомендованные для терапии болевого синдрома в зарубежных клинических рекомендациях, применяются «вне показаний» и могут быть назначены по решению врачебной комиссии [2, 23, 22].

- **Рекомендуется** пациентам с МПС VI консультации следующих специалистов не реже 1 раза в 3 месяца или чаще при наличии показаний: врачом-терапевтом, врачом-отоларингологом, врачом-неврологом [2,16,29].

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

- **Рекомендуется** пациентам с МПС VI консультации следующих специалистов не реже 1 раза в 6 месяцев или чаще при наличии показаний: врачом-кардиологом, врачом-ортопедом. [2,16,29].

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

- **Рекомендуется** пациентам с МПС VI консультация врачом-хирургом (при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства) [2,16,29].

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

- **Рекомендуется** пациентам с МПС VI консультация врачом-пульмонологом (при наличии патологии со стороны дыхательной системы) [2,16,29].

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

### 3. 3 Хирургическое лечение

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

- **Рекомендуется** пациентам с сохранным интеллектом и нарушением функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам стимуляционной

электронейромиографии операция декомпрессии нервных стволов, которая приводит к быстрому стойкому улучшению функции [2, 16, 25, 26, 32].

#### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)**

**Комментарии:** 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** пациентам с МПС VI типа при сообщающейся гидроцефалии с прогрессирующим увеличением желудочков по данным МРТ и/или подтверждённым повышением давления церебро-спинальной жидкости более 250-300 см водного столба вентрикуло-перитонеальное шунтирование [2, 16, 33].

#### **Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств 4)**

- **Рекомендовано** проведение хирургического вмешательства для пациентов с диагностированным стенозом шейного отдела - декомпрессия позвоночного канала с имплантацией стабилизирующей системы, что имеет решающее значение в устранении стеноза [2, 10, 16, 24, 25, 29].

#### **Уровень убедительности доказательств С (уровень достоверности рекомендации – 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.

- **Рекомендуется** проведение хирургической замены тазобедренного или коленного сустава, корригирующие остеотомии костей конечностей при выраженном нарушении функции конечности обусловленной деформацией или артрозом, при отсутствии эффекта от консервативной терапии (выбор объема оперативного вмешательства зависит от степени поражения) [2, 10, 16, 25, 26, 30, 34].

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

## **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

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



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

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

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

### 5.1 Пренатальная диагностика МПС VI

- **Рекомендуется** в семьях, где есть пациент с МПС VI с установленными мутациями, обсудить возможность проведения преимплантационной и пренатальной диагностики. Генетик рекомендует родителям соответствующие диагностические лаборатории и медицинские центры. Пренатальная диагностика возможна методами прямой или косвенной ДНК-диагностики для семей с известным генотипом [2,6,14].

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

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

Пациенты с МПС 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 стационаре / 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 Г3.

#### 6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

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

Показания для экстренной госпитализации:

- острые заболевания;
- обострения хронических болезней;

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

Показания к выписке пациента из стационара:

- отсутствие угрозы жизни пациента;
- отсутствие угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения;
- стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса по основному заболеванию;
- отсутствие необходимости в постоянном врачебном и круглосуточном медицинском наблюдении по основному заболеванию;
- необходимости перевода пациента в другую медицинскую организацию или учреждение социального обеспечения

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

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

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

# Критерии оценки качества медицинской помощи

	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Выполнено определение уровня и спектра ГАГ мочи (при постановке диагноза и если не проводилось в предшествующие 6 месяцев)	Да/нет
2.	Выполнено определение активности арилсульфатазы В и молекулярно-генетическое исследование гена ARSB (при постановке диагноза)	Да/нет
3.	Выполнено назначение ферментной заместительной терапии галсульфазой в виде в/в инфузии еженедельно	Да/нет
4.	Выполнены ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровское мониторирование ЭКГ и суточное мониторирование артериального давления (если не проводилось предшествующие 12 месяцев)	Да/нет
5.	Выполнено определение размеров печени и селезенки по данным ультразвукового исследования (если не проводилось последние 12 месяцев)	Да/нет
6.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки (если не проводилась последние 12 месяцев)	Да/нет
7.	Выполнена магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника (если не проводилось в последние 24 месяцев)	Да/нет
8.	Выполнена компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга (если не проводилось в последние 24 месяцев)	Да/нет
9.	Выполнено проведение стимуляционной электронной миографии (ЭНМГ) (если не проводилось последние 12 месяцев)	Да/нет
10.	Выполнено определение функции внешнего дыхания (если не проводилось последние 12 месяцев)	Да/нет
11.	Выполнен кардиореспираторный мониторинг (если не проводился последние 12 месяцев)	Да/нет
12.	Выполнена рентгенография шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника, а также рентгенографии верхних и нижних конечностей (если не проводилась последние 12 месяцев)	Да/нет
13.	Выполнена тональная аудиометрия (если не проводилась последние 12 месяцев)	Да/нет
14.	Выполнена консультация врачом-офтальмологом и исследования переднего сегмента глаза методом бокового освещения, измерение внутриглазного давления и оценка состояния глазного дна с целью выявления глаукомы, изменения прозрачности глазных сред и состояния сетчатки (при наличии патологии зрения) (если не проводился последние 12 мес.)	Да/нет
15.	Выполнена консультация врачом-генетиком при установлении диагноза и при планировании беременности в семье	Да/нет
16.	Выполнена консультация врачом-терапевтом	Да/нет
17.	Выполнена консультация врачом-кардиологом при наличии патологии сердечно-сосудистой системы (если не проводился последние 6 мес.)	Да/нет
18.	Выполнена консультация врачом-отоларингологом (при наличии патологии со стороны ЛОР-органов и/или верхних дыхательных путей) (если не проводился последние 3 мес.)	Да/нет
19.	Выполнена консультация врачом-неврологом при наличии патологии со стороны центральной нервной системы (если не проводился последние 3 мес.)	Да/нет
20.	Выполнена консультация врачом-ортопедом при наличии патологии со стороны опорно-двигательного аппарата (если не проводился последние 6 мес.)	Да/нет
21.	Выполнена консультация врачом-хирургом (при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства)	Да/нет
22.	Выполнена консультация врачом-пульмонологом (при наличии патологии со стороны дыхательной системы)	Да/нет
23.	Выполнен 6-ти минутный тест с ходьбой (если не проводился последние 6 мес.)	Да/нет
24.	Выполнен биохимический анализ крови (определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, уровня свободного и связанного билирубина в крови, уровня холестерина в крови, уровня триглицеридов в крови) (если не проводился в предшествующие 6 месяцев)	Да/нет
25.	Выполнен общий (клинический) анализа крови (если не проводился в предшествующие 2 месяцев)	Да/нет
26.	Выполнен общий анализа мочи (если не проводился в предшествующие 3 месяца)	Да/нет
27.	Проведено хирургического вмешательства для пациентов с диагностированным стенозом шейного отдела - декомпрессии спинного мозга	Да/нет

## Список литературы

1. Neufeld E., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses// In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8 ed. New York. NY: McGraw-Hill. 2001. P. 3421-52.
2. Giugliani R., Federhen A., Rojas M.V. et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment// *Genet Mol Biol*. 2010. V.33. №4. P.589-604.
3. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. Prevalence of lysosomal storage disorders// *JAMA*. 1999.V.281. P.249-54.
4. Khan S. A., Peracha H., Ballhausen D., Wiesbauer A., Rohrbach M., Gautschi M., Mason R. W., Giugliani R., Suzuk Y., Orii K. E., Orii T., Tomatsu S. Epidemiology of mucopolysaccharidoses// *Molec. Genet. Metab*. 2017. V. 121. P. 227-40.
5. Costa-Motta F.M., 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. V.77. №1-4. P.189-96.
6. Valayannopoulos V., Nicely H., Harmatz P., Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI// *Orphanet J Rare Dis*. 2010. V.5. P.5. doi:10.1186/1750-1172-5-5.
7. Giugliani R., Lampe C., Guffon N. et al. 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*. 2014. V. 164. №8. P.1953-64.
8. Horovitz D. D. G., Magalhães T. de S. P. C., Costa A. P. et al. Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis// *Molecular Genetics and Metabolism*. 2011.V.104. №3. P.295-300.
9. White K. K., Harmatz P. Orthopedic management of mucopolysaccharide disease// *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*. 2010. V. 3. №1. P. 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.V. 11. №4. P.289-97.
11. Моисеев С. В., Новиков П. И., Мешков А. Д., Фомин В. В. Мукополисахаридоз VI типа у взрослых// *Клиническая фармакология и терапия*. 2017. Т.26. №1. С. 1-7.
12. Golda A., Jurecka A., Tylki-Szymanska A. Cardiovascular manifestations of mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome)// *International Journal of Cardiology*. 2012. V.158. №1. P.6-11.
13. Lachman R. S., Burton B. K., Clarke L. A. et al. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): Under-recognized and challenging to diagnose// *Skeletal Radiology*. 2014. V.43. №3. P.359-69.
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. V.106. №1. P. 73-82.
15. Human Gene Mutations Database. Qiagen HGMD Professional
16. Giugliani P. H., Wraith J. E. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI// *Pediatrics*. 2007. V.120. №2. P.405-18.
17. Hendriksz C. J. et al. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP) // *Journal of inherited metabolic disease*. 2013. V. 36. №2. P. 373-84.
18. Giugliani R., Herber S., Pinto L. L. D. C., Baldo G. Therapy for Mucopolysaccharidosis VI: (Maroteaux-Lamy Syndrome) Present Status and Prospects// *Pediatric Endocrinology Reviews: Diabetes Nutrition Metabolism Genetics*. 2014.V.12. Suppl. 1. P.152-58.
19. Brunelli M.J., Atallah Á.N., da Silva EMK. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI// *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Issue 3. Art. No.: CD009806.
20. Harmatz P., Whitley C.B., Waber L. et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome)// *J Pediatr*. 2000. V.144. №5. P.574-80.
21. Harmatz P., Giugliani R., Ida I. V., Guffon N., et al. 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*. 2008. V.94. №4. P.469-75.

22. Swiedler S. J., Beck M., Bajbouj M. et al. 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. 2005. V.134 A(2). P.144–50.
23. Brands M. M. G., Güngör D., van den Hout J. M. P. et al. Pain: a prevalent feature in patients with mucopolysaccharidosis. Results of a cross-sectional national survey// Journal of Inherited Metabolic Disease. 2015. V.38. №2. P.323–31.
24. Kampmann C., Lampe C., Whybra-Trümpler C., Wiethoff C. M., Mengel E., Arash L., Beck M., Miebach E. Mucopolysaccharidosis VI: Cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy// Journal of Inherited Metabolic Disease. 2014. V.37. №2. P.269–76.
25. 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. V.36. №6. P.1005-13.
26. Lampe C., Lampe C., Schwarz M., Müller-Forell W., Harmatz P., Mengel E. Craniocervical decompression in patients with mucopolysaccharidosis VI: Development of a scoring system to determine indication and outcome of surgery// Journal of Inherited Metabolic Disease. 2013. V.36. №6. P.1005–13.
27. Leal G. N., De Paula A. C., Leone C., Kim C. A. Echocardiographic study of pediatric patients with mucopolysaccharidosis//Cardiology in the Young. 2010. V. 20. №3. P. 254–61.
28. Moreira G. A., Kyosen S. O., Patti C. L., Martins A. M., Tufik S. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI in a reference center// Sleep and Breathing. 2014. V.18. №4. P.791–97.
29. Valayannopoulos V., Wijburg F.A. Therapy for the mucopolysaccharidoses// Rheumatology (Oxford). 2011. V.50. №5. P.49-59.
30. Миронов С.П., Колесов С.В., Переверзев В.С., Колбовский Д.А., Кулешов А.А., Ветрилэ М.С., Казьмин А.И. Опыт хирургического лечения краниовертебрального стеноза у пациентов с мукополисахаридозом I, II, VI типов// Хирургия позвоночника. 2018. Т.15. №4. С.32-40.
31. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders //International journal of clinical pharmacology and therapeutics. 2009. V. 47. P. S100-6.
32. Yuen A. et al. Carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidoses //Journal of child neurology. 2007. V. 22. № 3. P. 260-3.
33. Alden T. D. et al. Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders //Molecular Genetics and Metabolism. 2017. V. 122. P. 41-8.
34. White K. K. Orthopaedic surgery for mucopolysaccharidosis //Current Orthopaedic Practice. 2012. V. 23. № 5. P. 394-9.

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

1. **Куцев Сергей Иванович** - чл.-корр РАМН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
2. **Моисеев Сергей Валентинович** - д.м.н., заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) МЗ РФ.
3. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** - академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.
4. **Баранов Александр Александрович** - академик РАН, профессор, д.м.н., Почетный 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.
5. **Вашакмадзе Нато Джумберовна** - к.м.н., кафедра факультетской педиатрии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России.
6. **Захарова Екатерина Юрьевна** - д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
7. **Ларионова Валентина Ильинична** - д.м.н., ФГБНУ "Институт экспериментальной медицины", член Российского общества медицинских генетиков.
8. **Михайлова Светлана Витальевна** - д.м.н., заведующая отделением ФГБУ «Российская Детская Клиническая Больница» МЗ РФ.
9. **Никитин Сергей Сергеевич** - д.м.н., профессор, председатель «Общества специалистов по нервно-мышечным заболеваниям».
10. **Семякина Алла Николаевна** - д.м.н., г.н.с. отделения клинической генетики ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
11. **Воскобоева Елена Юрьевна** - к.м.н., в.н.с. лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр".
12. **Кузенкова Людмила Михайловна** - д.м.н., заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России
13. **Байдакова Галина Викторовна** - к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков.
14. **Лобжанидзе Тина Викторовна** - к.м.н., заведующая дневным стационаром и отделением паллиативной медицины ГБУЗ "ГКБ № 64 ДЗМ".
15. **Михайлова Людмила Константиновна** - д.м.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова" МЗ РФ.
16. **Полякова Ольга Александровна** - детский ортопед, травматолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» МЗ РФ.
17. **Подклетнова Татьяна Владимировна** - к.м.н., с.н.с. лаборатории редких наследственных болезней у детей ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, член Союза педиатров России.
18. **Удалова Ольга Васильевна** - к.м.н., ООО «Медико-генетический центр «Геном»», председатель Нижегородского отделения РОМГ, руководитель Центра медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород.

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



## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

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

Настоящие рекомендации устанавливают виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи пациентам при МПС VI и были рассмотрены 1-2 июня 2018 года в рамках Научно-практического конгресса «Орфанные болезни» в Москве.

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1992-2018 гг. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, с использованием созданных протоколов Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE., Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI., Pediatrics. 2007 Aug;120(2):405-18; R.Giugliani; A.Federhen; M.V.M.Rojas Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment, Genet. Mol. Biol. vol.33 no.4 Nov 12, 2010; Harmatz P, Shediak R; Front Biosci (Landmark Ed). Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment, 2017 Jan 1; 22:385-406 и других современных международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению пациентов с метаболическими болезнями.

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

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

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

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

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

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

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)

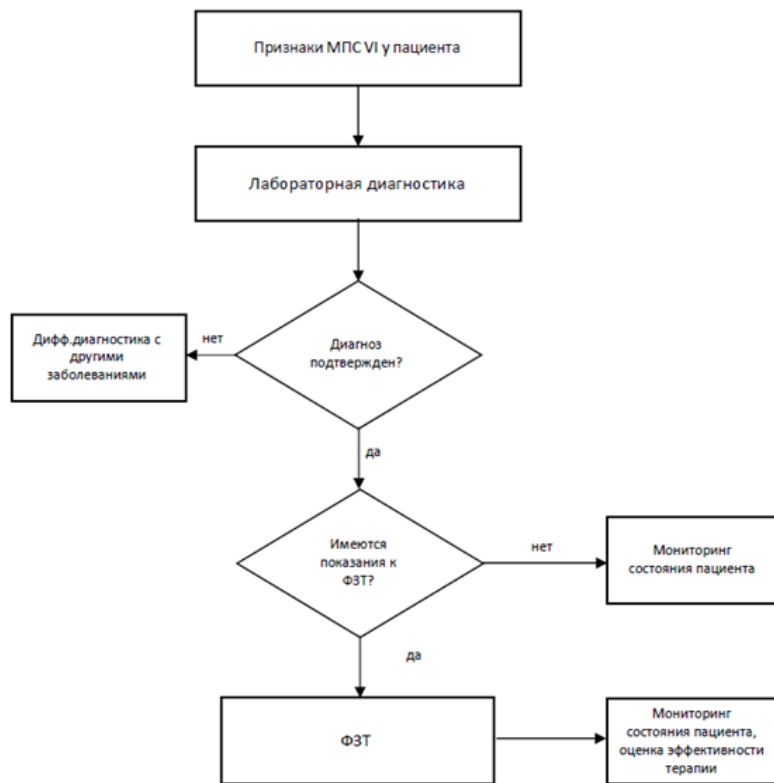
#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

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 утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями" от 15 ноября 2012 г. N 917н).
2. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 791н «Об утверждении Стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе II типа»

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



# 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 200 000 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 клапанов сердца, суставов и сухожилий. В норме происходит постоянный процесс образования «новых» ГАГ и расщепление «старых». Для процесса расщепления и переработки ГАГ необходима группа особых белков-ферментов. Для того, чтобы расщепить ГАГ, ферменты работают по очереди, друг за другом, и расщепляют длинную молекулу ГАГ на части.

У 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 стадии расщепления этих макромолекул.

## Наследование синдрома Марото-Лами

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 (один 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 дети с МПС VI, 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 инструментальное исследование. 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 В. 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.

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.

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

Из-за тугоподвижности крупных суставов и особенностей строения костей пациенты ходят с слегка согнутыми коленями и бедрами. У некоторых пациентов развивается X-образное искривление нижних конечностей (вальгусная деформация). Большинство врачей считает, что данная деформация носит приспособительный характер, помогая пациенту распределять вес, поэтому оперативную коррекцию в раннем возрасте лучше не проводить. Кроме того, в связи со слабостью связочного аппарата и нарушениям 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.

### **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: утолщение стенок сердца, изменения со стороны клапанного аппарата (уплотнение створок и хорд клапанов), развития сердечной недостаточности, как с сохраненной, так и со сниженной сократительной способностью миокарда.

Функция клапанов, несмотря на их утолщение в результате отложения ГАГ, может некоторое время не нарушаться. В последующем появляется шум, характерные для митральной (систолический) и аортальной (диастолический) недостаточности, развивающиеся в результате несостоятельности клапанов. В дальнейшем укорочение хорд и фиброз левого атриовентрикулярного кольца приводят к стенозированию митрального отверстия. Недостаточность трикуспидального и пульмонального клапана обычно клинически не диагностируются.

Кроме того, сердечная недостаточность может развиваться с поражением правых отделов сердца, по типу хронического легочного сердца, в результате деформации грудной клетки, поражения легких из-за отложения ГАГ (жесткие легкие).

## **Брюшная полость**

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

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

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

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

## **Орган зрения**



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

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

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

### **Орган слуха**

При мукополисахаридозах тугоухость может быть нейросенсорная (связанная с нарушением чувствительных (волосковых) клеток в улитке), кондуктивная (связанная с нарушением звукопроводящих путей) или смешанная (комбинация двух типов). 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 поражения слуха применяют различные методы коррекции. Важно как можно раньше заметить признаки снижения слуха, так как без коррекции тугоухость мешает нормальному развитию и обучению пациентов. Фактором, усугубляющим нарушение слуха, являются частые инфекции среднего уха (отиты).

### **Лечение, наблюдение и плановые обследования**

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

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

### **Рентгенография**

Рентген шейного и грудно-поясничного отделов позвоночника в двух проекциях следует проводить каждые 1-3 года. 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. Врач-физиотерапевт может посоветовать различные комбинации ежедневных упражнений.

Интенсивная терапия для улучшения подвижности суставов и позвоночника, а также для укрепления спинной и брюшной мускулатуры рекомендована всем пациентам. Чтобы 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 ладоней, ее родители могут проводить дома. Лучше всего ввести необходимые упражнения в повседневные домашние ритуалы, например, во время еды за столом. Игры с участием ладоней и пальцев очень по душе детям, но во время упражнений на растяжение могут появиться жалобы на боль и неприятные симптомы. В этом случае помогут теплые ванночки для рук, подушечки с прогретыми зёрнами 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-хирургов, специализирующихся на спинальной хирургии. Лучше проводить любые оперативные вмешательства в плановом порядке, тогда врачи могут лучше оценить состояние пациента и подготовиться к операции с учетом особенностей пациента.

Большая сложность при МПС – проведение анестезии. Нестабильность шейного отдела позвоночника у пациентов с МПС увеличивает риск травматического повреждения при введении 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 врачу-анестезиологу-реаниматологу, что возможны проблемы с шейей 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 кардиохирурга для решения вопроса о необходимости протезирования клапанов сердца.

Из-за часто развивающихся нарушений ритма 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 врача-стоматолога.

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

Из-за особенностей строения позвоночника и грудной клетки, пациентам с синдромом 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.

### **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. Пациенту еженедельно внутривенно вводят недостающий фермент в стандартной дозировке. 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.

### **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 медицинские организации, 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.mppsociety.org](http://www.mppsociety.org)

Международный портал по редким болезням [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

Европейская организация, объединяющая пациентов с разными редкими заболеваниями EURORDIS [www.eurordis.org](http://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 семье**

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

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

## Приложение Г1. Классификация мукополисахаридозов

МПС	Подтип	Синдром	Ген	Ферментный дефект	Локус	OMIM
I	МПС I H	Гурлер	<i>IDUA</i>	Дефицит альфа-L-идуронидазы	4p16.3	607014
	МПС I H/S	Гурлер-Шейе				607015
	МПС I S	Шейе				607016
II	МПС II	Хантера	<i>IDS</i>	Дефицит идуронат-2-сульфатазы	Xq28	309900
III	МПС IIIA	Санфилиппо	<i>SGSH</i>	Дефицит гепаран-N-сульфатазы	17q25.3	252900
	МПС IIIB		<i>NAGLU</i>	Дефицит N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы Дефицит N-ацетил-α-глюкозаминидазы	17q21.2	252920
	МПС IIIC		<i>HGSNAT</i>	Дефицит гепаран-α-N-глюкозаминид ацетилтрансферазы	8p11.21	252930
	МПС IIID		<i>GNS</i>	Дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы	12q14	252940
IV	МПС IVA	Моркио	<i>GALNS</i>	Дефицит галактозамин-6-сульфатазы	16q24/3	253000
	МПС IVB		<i>GLB1</i>	Дефицит β-галактозидазы	3p21.33	253010
VI	МПС VI	Марото-Лами	<i>ARSB</i>	Дефицит N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы	5q14.1	253200
VII	МПС VII	Слая	<i>GUSB</i>	Дефицит β-глюкуронидазы	7q21.11	253220
IX	МПС IX	Недостаточность гиалуронидазы	<i>HYAL1</i>	Дефицит гиалуронидазы	3p21.31	601492

## Приложение Г2. Выраженность клинических проявлений МПС VI в разном возрасте

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 атланта-оципитального 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	↑↑	↑↑
	Арилсульфатаза В	↓↓↓	↓↓↓
	Общие ГАГ в моче	↑↑	↑↑

### Приложение Г3. Частота проведения обследования у пациентов с МПС VI типа

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

<b>Лабораторные исследования</b>					
Определение ГАГ	х		х		
Биохимический анализ крови (определение активности АЛТ, АСТ, уровня свободного и связанного билирубина в крови, уровня холестерина в крови, уровня триглицеридов в крови)	х		х		

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 SpO<sub>2</sub>, ЧДД, ЧСС до и после нагрузки.

## Приложение Г4. Тест 6 минутной ходьбы (6MWT)

Название на русском языке: тест 6-минутной ходьбы

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

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

Тип (подчеркнуть):

шкала оценки

индекс

вопросник

другое

Назначение: определение выносливости пациентов с целью оценки эффективности терапии

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

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

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

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

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



Проведение теста необходимо немедленно прекратить в случае появления:



1. Боли в груди;
2. Непереносимой одышки;
3. Крампи в ногах;
4. Резкой неустойчивости и пошатывания при ходьбе;
5. Чрезмерного потоотделения;
6. Резкого изменения цвета кожных покровов (бледности).

6MWT проводится в помещении, хорошо знакомом пациенту, имеющем достаточно длинный коридор с твердым покрытием. Длина проходимого пути должна составлять не менее 30 метров с разметкой каждые 3 метра, а также точками поворотов/разворотов.

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

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

## Приложение Г5. Забор биоматериала для диагностики в пятнах крови

<p>Кровь собирается на стандартную карточку-фильтр (№ 903), которая применяется для скрининга новорожденных в Российской Федерации или аналогичную для получения сухого пятна крови. Кровь может быть, как капиллярная (из пальца, пятки), так и венозная. Венозная кровь собирается в пробирку, аккуратно перемешивается и затем быстро с помощью пипетки наносится на фильтр по 25-50 мкл крови на каждую выделенную область. Необходимо хорошо пропитать выделенную область на фильтре (рис. 1). Предпочтительно собирать образцы после еды через 40 минут - 1 час. Возможно также осуществить забор крови и натощак.</p> <p>На карточке-фильтре обязательно должны быть четко указаны ФИО, кем и откуда направлен пациент, дата рождения и телефон лечащего врача (рисунки 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</p>	
	<p>Рисунок 1. Образец правильного нанесения крови на карточку-фильтр</p> 

### Алгоритм действий медицинского персонала при взятии образцов крови

- вымыть руки (гигиенический уровень), надеть перчатки;
- вымыть руки пациента (пятку ребенка, в случае, если кровь берется из пятки);
- протереть область прокалывания стерильной салфеткой, смоченной 70% спиртом, промокнуть сухой стерильной салфеткой; - проколоть стерильным одноразовым скарификатором;
- снять первую каплю крови стерильным сухим тампоном;
- мягко надавить для получения второй капли крови;

- приложить перпендикулярно тест-бланк к капле крови и пропитать его кровью насквозь;
- аналогичным образом нанести на тест-бланк 6-8 капель, вид пятен крови должен быть одинаковым с обеих сторон.
- высушить тест-бланк в горизонтальном положении на чистой обезжиренной поверхности не менее 4 ч без применения тепловой обработки и попадания прямых солнечных лучей;
- упаковать тест-бланки в чистый конверт таким образом, чтобы пятна крови не соприкасались.

### **Особенности при инфузионной терапии**

Некоторые пациенты могут получать инфузионную терапию, переливание компонентов крови, что может оказать влияние на результаты тестов. Например, при переливании плазмы крови могут быть получены ложно-отрицательные результаты, так как определяемые ферменты находятся в плазме и в клетках крови. Рекомендуется осуществить забор крови для ферментной и ДНК-диагностики не ранее чем через 6-7 дней после переливания плазмы крови и через 7-10 дней после переливания компонентов крови

Не допускается забор крови

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

### **Хранение и транспортировка биоматериала**

Образцы высушенных пятен крови можно хранить в обычной камере холодильника при +40С до отправки. Срок хранения до момента отправки не должен превышать 7 дней. Если хранить дольше и при более высокой температуре, то активность фермента даже в норме может снижаться, что приведет к ложно-положительным результатам.