



Клинические рекомендации

## Мукополисахаридоз IV типа у детей

МКБ 10: **E76.0**

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

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

### Утверждены

- **Союзом педиатров России**

### Согласованы

Научным советом Министерства  
Здравоохранения Российской Федерации  
— \_\_\_\_\_ 201\_ г.

## Оглавление

Ключевые слова .....	4
Список сокращений .....	5
Термины и определения .....	6
1. Краткая информация.....	7
1.1 Определение .....	7
1.2 Этиология и патогенез .....	7
1.3 Эпидемиология.....	7
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	7
1.5 Примеры диагнозов.....	7
1.6 Классификация .....	8
1.7 Клиническая картина .....	9
2. Диагностика.....	10
2.1 Жалобы и анамнез.....	10
2.2 Физикальное обследование.....	10
2.3 Лабораторная диагностика.....	11
2.4 Инструментальная диагностика.....	11
2.5 Дифференциальная диагностика .....	13
3. Лечение.....	13
3.1 Консервативное лечение .....	13
3.2 Хирургическое лечение.....	14
4. Реабилитация.....	14
5. Профилактика и диспансерное наблюдение .....	15
5.1 Профилактика.....	15
5.2 Мониторинг состояния детей с МПС .....	16
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома ....	16
6.1 Особенности анестезиологического пособия.....	16
6.2 Исходы и прогноз.....	17
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	17
Список литературы .....	18
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	20
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	21
Приложение А3. Связанные документы порядки и стандарты оказания медицинской помощи.....	22
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с МПС IV типа .....	23

Приложение В. Информация для пациентов .....	24
Приложение Г1. Алгоритм диагностики МПС IV типа .....	25
Приложение Г2. Особенности клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС IV.....	26
Приложение Г3. Тактика ведения пациентов с МПС IV типа .....	28

## Ключевые слова

- Галактозамин-6-сульфатаза
- $\beta$ -D-галактозидаза
- Дети;
- Лизосомные болезни накопления
- Мукополисахаридоз;
- Мукополисахаридоз IV типа (синдром Моркио)
- Ферментная заместительная терапия

## Список сокращений

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

## **Термины и определения**

Новые и узконаправленные профессиональные термины в настоящих клинических рекомендациях не используются

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

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

### **Мукополисахаридоз IV типа (Синдром Моркио) -**

(синонимы: болезнь Моркио, спондило-эпифизарная дисплазия, хондроостеодистрофия, деформирующая остеохондродистрофия, Моркио - Брайлсфорда синдром, Моркио - Ульриха синдром, К - мукополисахаридоз, эксцентрохондроплазия, Дугве - Мелхиора - Клаузена синдром)

- наследственная болезнь накопления, обусловленная дефицитом лизосомных гидролаз: галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (МПС IVA) или  $\beta$ -галактозидазы (МПС IVB), обусловлена отложением в соединительной ткани кератансульфата и характеризуется значительной деформацией скелета и отставанием в росте. Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации, а при тяжелом течении болезни - к летальному исходу [1-6].

## 1.2 Этиология и патогенез

МПС IVA, ген *GALNS* локализован в хромосомной области 16q24.3. МПС IVB -, ген *GBS* локализован в хромосомной области 3q21.33. Важно отметить, что мутация гена, кодирующего  $\beta$ -галактозидазу, вызывает также ганглиозидоз типа I.

**Тип наследования:** Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

## 1.3 Эпидемиология

Распространенность МПС IVA 1:250 000 новорожденных, МПС IVB встречается еще реже.

## 1.4 Кодирование по МКБ-10

Е 76.2 - Мукополисахаридоз IV типа

## 1.5 Примеры диагнозов

- *Мукополисахаридоз IVA типа. Стеноз шейного и верхнегрудного отдела позвоночного канала. Миелопатия шейного отдела спинного мозга. Вальгусная деформация нижних конечностей, состояние после*

оперативного лечения. Правосторонний экссудативный отит. Аденоиды I степени. Правосторонняя кондуктивная тугоухость II степени. Двусторонний экссудативный отит. Левосторонняя сенсоневральная тугоухость I степени. OU катаракта вторичная начальная, смешанный астигматизм. OD начальная стадия помутнения роговицы. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. ХСН 0ст. Состояние после надмыщелковой корригирующей остеотомии обеих бедренных костей от 2012г., медиального гемиепифизеодеза дистальной зоны роста левой бедренной кости от 2015г.

### **1.6 Классификация**

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

**Таблица 1** - Классификация (номенклатура) МПС.

МПС	Тип	Синдром	Ген	Ферментный дефект	Хромосомная локализация	ОМIM
I	МПС I Н	Гурлер	<i>IDUA</i>	Дефицит альфа-L-идуронидазы	4p16.3	607014
	МПС I Н/S	Гурлер-Шейе				607015
	МПС I S	Шейе				607016
II	МПС II	Хантера	<i>IDS</i>	Дефицит или отсутствие идуронат-2-сульфатазы Дефицит или отсутствие сульфоидуронат сульфатазы	Xq28	309900
III	МПС IIIА	Санфилиппо	<i>SGSH</i>	Дефицит гепаран-N-сульфатазы	17q25.3	252900
	МПС IIIВ		<i>NAGLU</i>	Дефицит N-ацетил-α-D-глюкозаминидазы Дефицит N-ацетил-α-глюкозаминидазы	17q21.2	252920
	МПС IIIС		<i>HGSNAT</i>	Дефицит гепаран-α-глюкозаминид N-ацетилтрансферазы	8p11.21	252930
	МПС IIIД		<i>GNS</i>	Дефицит N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы	12q14	252940
IV	МПС IVА	Моркио	<i>GALNS</i>	Дефицит галактозамин-6-сульфатазы	16q24/3	253000



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

### **1.7 Клиническая картина**

*Основные клинические проявления:* значительные деформации скелета, особенно конечностей и грудной клетки [1-6].

*Внешний вид:* дети рождаются без признаков болезни. Первые симптомы появляются в возрасте 1-3 года; к 7-8 годам клиническая картина уже полностью выражена. Отмечается отставание в росте и физическом развитии. Кожа утолщена, ее тургор и эластичность снижены. Могут наблюдаться широкий рот, короткий нос, редкие зубы, возможно истончение зубной эмали. Аномалия грудной клетки, общая слабость мышц, X-образная деформация ног, дисплазия тазобедренных суставов, укорочение шеи. Интеллект сохранён.

*Костная система:* болезнь характеризуется карликовостью (рост взрослого больного около 80-115 см), непропорциональным телосложением (относительно короткое туловище, микроцефалия, короткая шея). Выражена деформация скелета, особенно грудной клетки (куриная, бочкообразная, килевидная). Отмечается кифосколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника, при тугоподвижности крупных суставов определяется расслабление связочного аппарата в мелких суставах, что приводит к их гипермобильности. Выявляются контрактуры в локтевых, плечевых, коленных суставах; вальгусная деформация нижних конечностей, плоскостопие.

*Органы зрения:* иногда отмечается помутнение роговицы.

*Центральная нервная система:* наиболее частым неврологическим осложнением у пациентов с МПС IV типа является шейная миелопатия. Причиной сдавления спинного мозга у этой группы пациентов является нестабильность шейных и грудных (реже) позвонков. В случае компрессии спинного мозга в шейном отделе отмечается поражение пирамидной системы, что может привести верхнему вялому и нижнему спастическому парапарезу. При грубых изменениях возникают условия для компрессии каудального отдела спинного мозга, что приводит к развитию вялого парапареза ног. Также могут

иметь место нарушения тазовых функций. Интеллект обычно не нарушен или умеренно снижен. Характерно снижение слуха, с возрастом развивается глухота. Синдром запястного канала для пациентов с МПС IV типа не характерен.

*Сердечно-сосудистая система:* поражение сердца наблюдается довольно редко у детей. Типична недостаточность аортального клапана, реже митрального. Кардиомегалия обычно носит вторичный характер. На позднем сроке болезни проявления более выраженные.

*Желудочно-кишечная система:* отсутствует гепатоспленомегалия. Часто выявляются пупочные и паховые грыжи, расхождение прямых мышц живота.

## **2. Диагностика**

*Диагноз МПС IV устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа (Приложение Г1).*

*В отличие от других типов, мукополисахаридозов IV тип характеризуется отсутствием снижения интеллекта, помутнения роговицы, гепатоспленомегалии [1-6].*

### **2.1 Жалобы и анамнез**

- При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события [1-6]:
  - ухудшение переносимости физических нагрузок, слабость в конечностях
  - изменение походки
  - скелетные деформации
  - неловкость мелкой моторики
  - боли в спине, ногах, парестезии (онемение, ползание «мурашек», покалывание) в области конечностей
  - нарушение контроля функций тазовых органов
  - апноэ во сне

### **2.2 Физикальное обследование**

*Выраженность клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта различных подтипов МПС IV, представлены в Приложении Г2.*

*Основные физикальные проявления - значительные деформации скелета, особенно конечностей и грудной клетки [1-6].*

### **2.3 Лабораторная диагностика**

- Рекомендован анализ количества и спектра гликозаминогликанов, экскретируемых с мочой.

**Комментарии:** *при легких формах МПС IV может наблюдаться нормальная экскреция ГАГ,*

- Рекомендовано исследование активности галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (в случае МПС IVA),  $\beta$ -галактозидазы (в случае МПС IVB) в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге.

**Комментарий:** *у пациентов МПС IV типа выявляется снижение активности ферментов в зависимости от подтипа*

- Рекомендовано молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в генах *GALNS* (для МПС IVA) и *GBS* (для МПС IVB).

### **2.4 Инструментальная диагностика**

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

- Рекомендовано проведение рентгенографии скелета.

**Комментарии:** *выявляются деформации скелета, особенно грудной клетки (куруная, бочкообразная, килевидная), кифосколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника. Выявляются уплощение и расширение тел позвонков, чем объясняется характерное укорочение туловища и необычно короткая шея. Выраженный углообразный кифоз. Рентген длинных трубчатых костей выявляет недоразвитость эпифизов, укорочение костей предплечья: локтевая кость не достигает лучезапястного сустава. Изменены кости таза: вертлужные впадины плоские и широкие, их крыша скошена, крылья подвздошных костей неправильной формы; контуры всех костей неровные; головки бедренных костей уплощены.*

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

**Комментарии:** *исследование позволяет оценить функциональное состояние мышечных тканей, нервов и нервно-мышечной передачи; стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) позволяет определить сдавление срединного*

*нерва даже до появления симптомов и должна проводиться, начиная с возраста 4-5 лет ежегодно.*

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

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

- Рекомендовано проведение полисомнографии.

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

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

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

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

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

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

- Рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ) головного мозга

## **2.5 Дифференциальная диагностика**

*Проводится с различными вариантами нанизма, наследственными заболеваниями скелета, сопровождающимися спондилоэпифизарными нарушениями,, [1-6].*

## **3. Лечение**

### **3.1 Консервативное лечение**

*Ферментозаместительная терапия разработана, однако, в настоящее время лекарственный препарат в Российской Федерации не зарегистрирован. Препарат показал свою эффективность в международных клинических исследованиях. Его назначение возможно по жизненным показаниям на основании решения врачебного консилиума.*

*Очень важно симптоматическое лечение [1-6].*

- Рекомендована коррекция нарушения осанки, контрактур суставов с использованием нехирургических методов включает физиопроцедуры и применение ортопедических устройств.
- При симптоматической эпилепсии рекомендовано назначение антиконвульсантов, однако дозировки рекомендуется использовать меньше среднетерапевтических для снижения риска развития возможных нежелательных эффектов.

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

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

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

- Рекомендовано при рецидивирующих отитах, частых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей проведение симптоматической, по показаниям - антибактериальной терапии при отсутствии показаний к хирургическому вмешательству. При снижении слуха – подбор и ношение слуховых аппаратов.
- При офтальмологических нарушениях рекомендовано проведение лечения по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании общепринятых рекомендаций по лечению соответствующих нозологий.

### **3.2 Хирургическое лечение**

- При развитии сдавления спинного мозга, нестабильности атланто-аксиального сочленения рекомендовано хирургическое вмешательство.
- При наличии показаний к оперативному лечению шейной миелопатии и деформаций конечностей, первой рекомендовано производить оперативную декомпрессию спинного мозга. Только при благоприятном исходе данного вмешательства рекомендована оперативная коррекция деформаций конечностей. По показаниям рекомендовано осуществлять хирургическую коррекцию деформаций конечностей, исправление оси нижней конечности
- Несмотря на то, что нестабильность краниоцервикального перехода играет ведущую роль в патологии спинного мозга, рекомендовано рассмотреть вопрос проведения оперативной декомпрессии без окципитоцервикальной стабилизации, что может обусловить хорошие постоперационные результаты. Успешные результаты изолированной ламинэктомии с непродолжительным периодом наблюдения указывают на роль перманентного повреждения спинного мозга на фоне утолщения экстрадуральных мягких тканей, доказывая сочетанный патогенез изменений краниоцервикального перехода.
- В случае проведения спондилодеза после проведение оперативного вмешательства в течение длительного времени рекомендовано ношение гало-аппарата.
- При наличии показаний рекомендовано проведение других хирургических вмешательств: аденотомии, тонзиллэктомии, грыжесечения.

## **4. Реабилитация**

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

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

### ***Психолого-педагогическая помощь***

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

### ***Паллиативная помощь***

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

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение**

### **5.1 Профилактика**

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

*Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности ферментов в биоптате ворсин хориона на 9-11 неделе беременности. Для семей с известным генотипом возможно проведение ДНК-диагностики.*

## **5.2. Мониторинг состояния детей с МПС**

*Заболевание имеет мультисистемную природу и необратимые, прогрессирующие клинические проявления, что обуславливает необходимость наблюдения не только узкими специалистами (оториноларингологами, хирургами-ортопедами, офтальмологами, кардиологами, пульмонологами, невропатологами, стоматологами), но и физиотерапевтами, логопедами, психологами и работниками паллиативных служб [1-6].*

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

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

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

### **6.1 Особенности анестезиологического пособия**

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



## **6.2 Исходы и прогноз**

*Летальный исход наступает до достижения возраста 20 лет вследствие сердечно-легочной недостаточности, развивающейся на фоне интеркуррентных заболеваний. Возможна внезапная смерть в результате смещения атланто-окципитального сочленения и повреждения ствола мозга.*

### **Критерии оценки качества медицинской помощи**

**Таблица 1** - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

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

**Таблица 2** - Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций – низкий (консенсус экспертов -D)
1	Выполнено определение активности галактозамин-6-сульфат-сульфатазы (в случае МПС IVA), $\beta$ -галактозидазы (в случае МПС IVB) в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге и/или молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в генах <i>GALNS</i> (для МПС IVA) и <i>GBS</i> (для МПС IVB).	D
2	Выполнено определение гликозаминогликанов мочи, если не исследовались в предшествующие 6 месяцев	D
3	Выполнено эхокардиография, если не проводилось в предшествующие 12 месяцев	D
4	Выполнено определение размеров печени и селезенки по данным ультразвукового исследования, если не проводилось в последние 6 месяцев	D
5	Выполнено ультразвуковое исследование почек, если не проводилось в последние 18 месяцев	D
6	Выполнена электроэнцефалография, если не проводилась в последние 18 месяцев	D
7	Выполнена электрокардиография, если не проводилась в последние 6 месяцев	D
8	Выполнена рентгенография органов грудной клетки, если не проводилась в последние 12 месяцев	D
9	Выполнена магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника, если не проводилась в последние 24 месяцев	D
10	Выполнена компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга, если не	D

	проводилась в последние 24 месяцев	
11	Выполнено определение скорости нервной проводимости, если не проводилось в последние 12 месяцев	D
12	Выполнена полисомнография, если не проводилась в последние 24 месяцев	D
13	Выполнена рентгенография скелета, если не проводилась в последние 12 месяцев	D
14	Выполнена магнитно-резонансная томография или компьютерная томография скелета, если не проводилась в последние 18 месяцев	D
15	Выполнена аудиометрия, если не проводилась в последние 18 месяцев	D
16	Выполнена консультация врачом-кардиологом при наличии патологии сердечно-сосудистой системы	D
17	Выполнена консультация врачом-оториноларингологом при наличии патологии со стороны ЛОР-органов /верхних дыхательных путей	D
18	Выполнена консультация врачом-неврологом при наличии патологии со стороны ЦНС	D
19	Выполнена консультация врачом-ортопедом при наличии патологии со стороны опорно-двигательного аппарата	D
20	Выполнена консультация врачом-хирургом при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства	D
21	Выполнена консультация врачом-офтальмологом при наличии патологии зрения	D
22	Выполнен 5-минутный тест с ходьбой, если не проводился последние 6 мес	D
23	Выполнен биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, кальций, щелочная фосфатаза, фосфор), если не проводился в предшествующие 6 месяцев	

### Список литературы

1. Valayannopoulos V, Wijburg FA: Therapy for the mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford) 2011, 50(Suppl 5):v49-v59.
2. Christian J. Hendriksz, Kenneth I. Berger, Roberto Giugliani, Paul Harmatz et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. Am J Med Genet A. 2015 Jan;167A(1):11-25.
3. Möllmann C, Lampe CG, Müller-Forell W, Scarpa M, Harmatz P, Schwarz M, Beck M, Development of a Scoring System to Evaluate the Severity of Craniocervical Spinal

- Cord Compression in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). *JIMD Rep.* 2013;11:65-72. doi: 10.1007/8904\_2013\_223. Epub 2013 Apr 12.
4. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, Lampe CG, Beck M, Mackenzie WG, Hendriksz CJ, Harmatz PR Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Mar;36(2):339-55. doi: 10.1007/s10545-013-9586-2. Epub 2013 Feb 6.
  5. Stöhr M, Dichgans J, Buettner U.W, Hess C.W, Altenmüller E. *Evozierte Potentiale: SEP-VEP-AEP-EKP-MEP.* Springer 4. Auflage, Berlin
  6. T. Jadhav, A.J. Kornberg, H. Peters, J. Lee, M.M. Ryan. Carpal tunnel syndrome in pediatric mucopolysaccharidoses. <http://jicna.org/index.php/journal/article/download/jicna-2015-101/pdf>

## **Приложение А1. Состав рабочей группы**

**Баранов А.А.** академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

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

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

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

## **Приложение А3. Связанные документы порядки и стандарты оказания медицинской помощи**

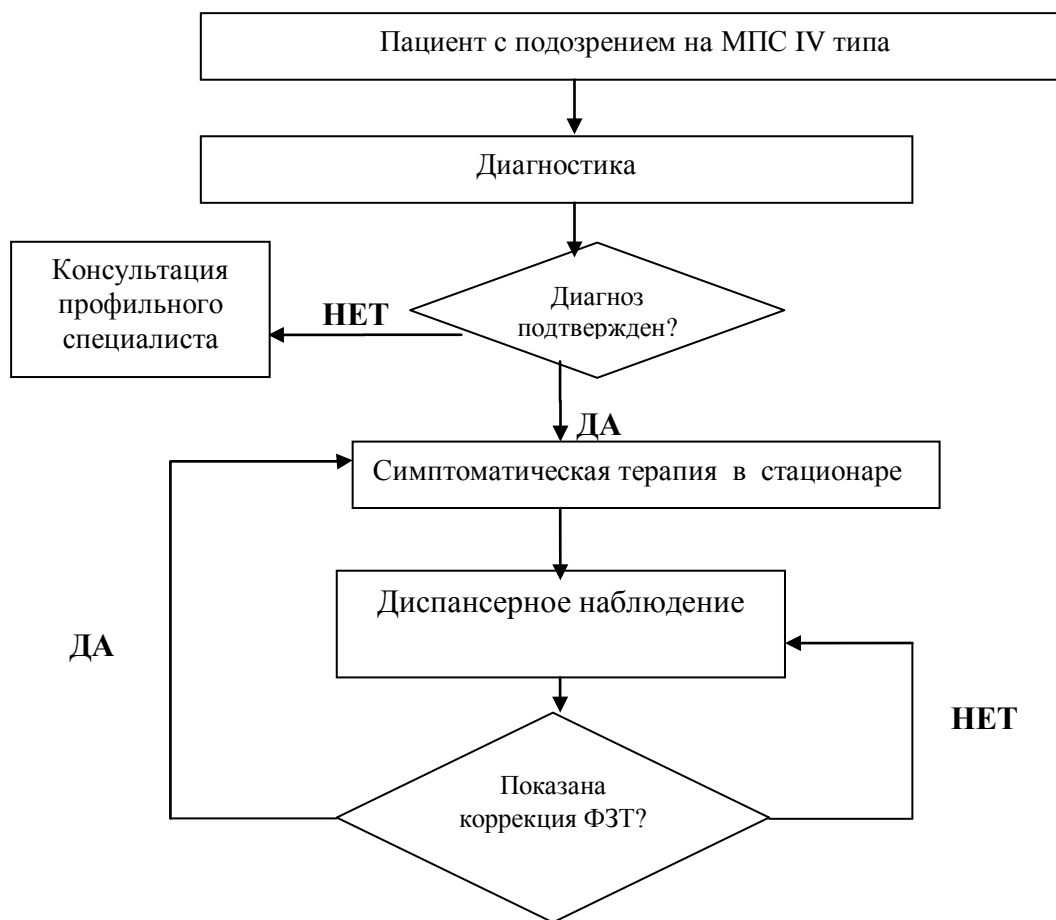
### **Порядки оказания медицинской помощи:**

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

### **Стандарты оказания медицинской помощи:**

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

## Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с МПС IV типа






## **Приложение В. Информация для пациентов**

Реакции родителей и близких на диагноз "Мукополисахаридоз" разнятся.

В первый момент это может быть облегчение, особенно если родители ощутили, что с их ребенком не все хорошо, и мечутся от доктора к доктору, пытаясь узнать, что же не так. Понятно, что диагноза "Мукополисахаридоз" никто не желает, но в самый первый момент родители могут немного успокоиться - ведь их ребенку поставили диагноз, а раз так, то ясно, в каком направлении надо будет идти дальше. Однако, очень скоро наступает понимание, что не все так просто. Что лечения такого, чтобы исцелило ребенка сразу, нет. Дети с IV формой мукополисахаридоза, как правило, полностью не отличаются в поведении от здоровых детей. Время от времени они могут быть несдержанными от расстройства, когда их физические ограничения делают жизнь трудной. Надо всячески поощрять проявления их самостоятельности.



## Приложение Г1. Алгоритм диагностики МПС IV типа

Основные симптомы		Биохимический маркер, предполагающий наличие заболевания		Специфический биохимический маркер, подтверждающий диагноз		Молекулярно-генетическое исследование
<p>значительные деформации скелета, особенно конечностей и грудной клетки, карликовость, непропорциональное телосложением.</p>		<p>Повышенная экскреция кератансульфата с мочой. ( может быть в норме у пациентов с МПСIV).</p>		<p>Снижение активности галактозамин-6-сульфатазы (в случае МПС IVA), β-галактозидазы (в случае МПС IVB)</p>		<p>Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в генах <i>GALNS</i> (для МПС IVA) и <i>GBS</i> (для МПС IVB).</p>

**Приложение Г2. Особенности клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС IV**

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



### Приложение Г3. Тактика ведения пациентов с МПС IV типа

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

<sup>1</sup> 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.

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

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