



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Мукополисахаридоз I 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..... | 8 |
| 1.4 Кодирование по МКБ-10..... | 8 |
| 1.5 Примеры диагнозов..... | 8 |
| 1.6 Классификация | 9 |
| 1.7 Клиническая картина | 10 |
| 2. Диагностика..... | 14 |
| 2.1 Жалобы и анамнез..... | 14 |
| 2.2 Физикальное обследование..... | 15 |
| 2.3 Лабораторная диагностика..... | 15 |
| 2.4 Инструментальная диагностика..... | 16 |
| 2.5 Дифференциальная диагностика | 17 |
| 3. Лечение..... | 17 |
| 3.1 Консервативное лечение | 17 |
| 3.2 Хирургическое лечение..... | 19 |
| 3.3 Трансплантация костного мозга | 20 |
| 4. Реабилитация..... | 21 |
| 5. Профилактика и диспансерное наблюдение | 22 |
| 5.1 Профилактика..... | 22 |
| 5.2 Мониторинг состояния детей с МПС | 22 |
| 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома | 23 |
| 6.1 Особенности анестезиологического пособия..... | 23 |
| 6.2 Исходы и прогноз..... | 23 |
| Критерии оценки качества медицинской помощи | 23 |
| Список литературы | 25 |
| Приложение А1. Состав рабочей группы | 26 |
| Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций | 27 |

| | |
|--|----|
| Приложение А3. Связанные документы порядки и стандарты оказания медицинской помощи..... | 28 |
| Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с МПС I типа..... | 29 |
| Приложение В. Информация для пациентов | 30 |
| Приложение Г1. Выраженность клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС1 | 32 |
| Приложение Г2. Тактика ведения детей с МПС I типа | 33 |
| Приложение Г3. Схема терапии МПС I типа..... | 34 |
| Приложение Г4. Алгоритм диагностики МПС I типа | 35 |
| Приложение Г5. Расшифровка примечаний | 36 |

Ключевые слова

- Альфа-L-идуронидаза;
- Гликозаминогликаны;
- Дети;
- Мукополисахаридоз;
- Ларонидаза
- Лизосомные болезни накопления
- Синдром Гурлер (мукополисахаридоз I H - тяжелая форма);
- Синдром Гурлер-Шейе (мукополисахаридоз I H-S - промежуточная форма);
- Синдром Шейе (мукополисахаридоз I S - легкая форма);
- Ферментная заместительная терапия.
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Список сокращений

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

Термины и определения

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

1. Краткая информация

1.1 Определение

Мукополисахаридозы (МПС) - группа наследственных болезней обмена веществ, связанных с нарушением метаболизма гликозаминогликанов (ГАГ), приводящее к мультиорганному поражению. Обусловлены данные заболевания мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул [1-3].

Мукополисахаридоз I типа - наследственная лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы и протекающая с различными клиническими проявлениями: умственной отсталостью, поражением нервной системы, сердечно-легочными нарушениями, гепато-спленомегалией, задержкой роста, множественным дизостозом, помутнением роговицы. Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации,.

1.2 Этиология и патогенез

Фермент α -L-идуронидаза, участвует в катаболизме двух ГАГ – дерматансульфата и гепарансульфата. Накопление ГАГ отмечается практически во всех органах и тканях : в хрящах, сухожилиях, надкостнице, эндокарде и сосудистой стенке, печени, селезенке и нервной ткани. Отек мягкой мозговой оболочки вызывает частичную окклюзию субарахноидальных пространств, что приводит к прогрессирующей внутренней и наружной гидроцефалии.

Поражаются клетки коры большого мозга, таламуса, ствола, передних рогов. Тугоподвижность суставов является результатом деформации метафизов, утолщение суставной капсулы обусловлено отложением в ней ГАГ и фиброзом. Обструкция дыхательных путей является следствием сужения трахеи, утолщения голосовых связок, избыточности отечных тканей в верхних дыхательных путях. [1-3].

Выделяют три *формы МПС тип I*:

- синдром Гурлер (мукополисахаридоз I H - тяжелая форма),
- синдром Гурлер-Шейе (мукополисахаридоз I H/S- промежуточная форма).
- синдром Шейе (мукополисахаридоз I S - легкая форма),

Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Ген *IDUA*, кодирующий альфа-L-идуронидазу локализован в хромосомной области 4p16.3.

1.3 Эпидемиология

МПС I встречается с популяционной частотой 1:40 000 - 1:100 000 живых новорожденных.

МПС I H встречается, по разным данным, с популяционной частотой 1:40 000 - 1:100 000 живых новорожденных., МПС I H/S -- 1:40 000 - 1:100 000 живых новорожденных; МПС I S - 1:100 000 живых новорожденных.

1.4 Кодирование по МКБ-10

E76.0 - Мукополисахаридоз I типа

1.5 Примеры диагнозов

- *Мукополисахаридоз I типа синдром Гурлер-Шейе. Умственная отсталость лёгкой степени с недоразвитием речи 2 уровня. Дислалия. Кардиомиопатия вторичная. Недостаточность аортального клапана II степени, недостаточность клапана ствола легочной артерии и митрального клапана I степени. НК I-II степени. Дисплазия позвоночника, тотальная форма. Нестабильность краниального отдела позвоночника. Стеноз позвоночного канала без компрессии спинного мозга на уровне позвонков C1-C3. Воронкообразная деформация грудной клетки II ст. Кифосколиоз I-II ст. Spina bifida L4-L5-S1. Coxa valga. Множественные контрактуры крупных и мелких суставов. Деформация голеностопных суставов. Соматическая задержка роста. Аденоиды II-III степени. Гипертрофия миндалин II степени. Диффузная кератопатия. Помутнение роговицы. Утолщение сетчатки. Уплотнение хрусталика. Пупочная грыжа*
- *Мукополисахаридоз I типа (Синдром Шейе). Нарушение осанки сколиотического типа. Остеохондропатия шейного отдела позвоночника. Контрактура коленных суставов. Контрактура лучезапястных суставов. Карпальный синдром с двух сторон. Состояние после оперативного лечения. Вторичная кардиомиопатия. Недостаточность митрального клапана. Миксоматоз створок митрального клапана. Парциальное нарушение когнитивных функций. OU гиперметропический астигматизм обратного типа, кератопатия, эпителиопатия 2-3 ст.*
- *Мукополисахаридоз I типа (болезнь Гурлер). Шейный гиперлордоз. Правосторонний грудной сколиоз II-III степени. Килевидная деформация грудной клетки. Множественные контрактуры верхних и нижних конечностей. Вальгусная деформация нижних конечностей с вершиной на уровне коленных*

суставов. Плоскостопная деформация стоп II степени. Кардиомиопатия вторичная. Миксоматоз створок митрального клапана, недостаточность митрального клапана 2 степени, недостаточность аортального клапана. НК I-IIa ст. Дисфункция синусового узла Экзофтальм, помутнение роговицы средней степени. Гиперметропия слабой степени. Птоз I ст. Темповая задержка речевого развития. Синдром запястного канала. Дизартрия. Пупочная грыжа.

1.6 Классификация

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

Таблица 1 – Классификация (номенклатура) МПС

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

Согласно клиническим проявлениям выделяют 3 формы мукополисахаридоза I типа [1-3]:

- МПС I H синдром Гурлер;

- МПС I H/S синдром Гурлер-Шейе;
- МПС I S синдром Шейе.

1.7 Клиническая картина

Мукополисахаридоз I H - тяжелая форма

Синонимы: синдром Гурлер, Пфаундлера-Гурлер синдром.

Основные клинические проявления: задержка психомоторного развития, умственная отсталость, грубые черты лица, пороки клапанов сердца, помутнение роговицы, задержка роста, тугоподвижность суставов [1-3].

У больных с синдромом Гурлер первые клинические признаки заболевания появляются на первом году жизни. В ряде случаев, уже с рождения наблюдаются незначительное увеличение печени, пупочные или пахово-мошоночные грыжи. Характерные изменения черт лица по типу «гаргоилизма» становятся очевидными к концу первого года жизни. Другими наиболее частыми манифестными симптомами являются тугоподвижность мелких и крупных суставов, кифоз поясничного отдела позвоночника (поясничный «гибус»), хронические отиты и частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. По мере прогрессирования заболевания присоединяются симптомы, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс внутренних органов, сердечно-легочной, центральной и периферической нервной систем. Ведущими неврологическими симптомами являются снижение интеллекта, задержка речевого развития, изменения мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, поражения черепных нервов, смешанная и нейросенсорная тугоухость. Часто наблюдается прогрессирующее помутнение роговицы. Больные погибают обычно в возрасте до 10 лет от обструкции дыхательных путей, респираторных инфекций, сердечной недостаточности.

Внешний вид. У новорожденного характерных проявлений не отмечают, симптоматика чаще всего развивается на первом году (с 6 месяцев, иногда - позже, с 18 месяцев) Характерны изменения черт лица по типу «гаргоилизма», которые становятся очевидными к концу первого года жизни: большая голова, выступающие лобные бугры, широкие скулы, западающая переносица, короткие носовые ходы с вывернутыми наружу ноздрями, полуоткрытый рот, большой язык, толстые губы. Характерна задержка (максимальный рост составляет около 110 см), который полностью останавливается к 2-5 годам. При низком росте у детей отмечается диспропорциональное телосложение, короткая шея.

Костная система: Со стороны костно-суставной системы при МПС I выявляется

множественная симптоматика. У всех пациентов формируется тугоподвижность всех групп суставов, в результате контрактур межфаланговых суставов и укорочения фаланг, образуются деформации кистей по типу "когтистой лапы". Тазобедренные суставы сформированы неправильно, головки бедренных костей маленькие, уплощенные и деформированные, характерна стопа valgum. Подвздошные кости приобретают "треугольную" деформацию. Рентгенологические изменения, видимые при синдроме Гурлер, описываются как множественный дизостоз. Для длинных трубчатых костей характерно расширение диафизов, рентгенологически неправильно проявляющиеся метафизы и эпифизы. Ключицы укорочены, утолщены. Ребра описываются как «веслообразные», их вертебральные концы сужены, а стернальные - утолщены и расширены. Фаланги кистей и стоп укорочены, имеют трапециевидную форму и расширенные диафизы. Формируются платиспондилия, кифоз, кифосколиоз. Позвонки расширены в поперечнике, высота их уменьшена. В участках, где сформирован кифоз или кифосколиоз, выявлено недоразвитие поперечных отростков позвонков или их "языкообразная" деформация.

Центральная нервная система.

Прогрессирующие психические расстройства характерны для синдрома Гурлер, в то время как при мягких формах МПС I (синдромы Гурлер-Шейе и Шейе) интеллект больных практически не страдает или наблюдаются легкие когнитивные нарушения. Психомоторное развитие при синдроме Гурлер идет с заметным возрастным отставанием и достигает максимального развития на уровне 2-4 лет, затем останавливается и переходит (вместе с моторным развитием) в стадию регресса, достигая полной деменции. Однако систематические занятия, направленные на развитие когнитивных функций, способствуют более длительному сохранению интеллекта. Поведенческие нарушения: регресс когнитивных функций наряду с тяжелой потерей слуха, недостатком сна, вызванным обструктивным апноэ, оказывают существенное влияние на поведение ребенка. По мере нарастания когнитивного дефицита к гиперактивности и агрессивности присоединяются аутистические черты. Медикаментозная терапия, направленная на контроль разрушительного поведения, часто бывает неэффективной. Прогрессирующая сообщающаяся гидроцефалия является наиболее частым симптомом синдрома Гурлер и редко встречается при мягких формах МПС I типа (синдромах Гурлер-Шейе и Шейе).

При сдавливании спинного мозга, вызванного утолщением его оболочек или нестабильностью атлантаксиального сустава, отмечают: нарушение походки, мышечную

слабость, неуклюжесть при сохранных моторных навыках и дисфункцию мочевого пузыря.

При тяжёлой форме заболевания часто наблюдаются судороги, что требует проведения оценки неврологического статуса. У пациентов со слабо выраженными клиническими признаками судорожный синдром встречается намного реже. Прогрессирование заболевания сопровождается генерализованными тонико-клоническими пароксизмами, которые обычно хорошо поддаются монотерапии антиконвульсантами.

Карпальный тоннельный синдром – частая нейропатия сдавления у пациентов в возрасте от 5 до 10 лет и взрослых. При отсутствии лечения может привести к необратимой контрактуре дистальных межфаланговых суставов, а также к нарушению или потере чувствительности первых трех пальцев и парезу мышц тенара. К сожалению, пациенты редко сообщают о болевых ощущениях, пока не происходит потеря функции.

. Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов. Накопление ГАГ в миндалинах, надгортаннике, а также в трахее приводит к утолщению и сужению дыхательных путей и развитию обструктивного апноэ.

Органы зрения: помутнение и пигментная дегенерация роговицы, глаукома.

Сердечно-сосудистая система: характерно утолщение клапанов, сужение артерий, нарастающая ригидность миокарда, кардиомиопатии, артериальная гипертония. С возрастом может развиваться сердечная недостаточность.

Желудочно-кишечная система: гепатоспленомегалия.

Также встречаются: гипертрихоз, гепатоспленомегалия, нарушение слуха, пупочная и/или паховая грыжи. На поздних стадиях у детей выявляют тугоухость, снижение зрения и умственную отсталость .

Мукополисахаридоз тип I H/S - промежуточная форма

Синонимы: Синдром Гурлер-Шейе.

Основные клинические признаки: тугоподвижность суставов, низкорослость, помутнение роговицы [1-3].

Внешний вид: первые симптомы болезни появляются к возрасту 3-8 лет. Характерны: скафоцефалия, макроцефалия, запавшая переносица, пухлые губы, помутнение роговицы, микрогнатия, умеренный гипертрихоз, утолщение кожных покровов.

Костная система: на первом году жизни рост в пределах нормы, затем темпы роста

снижаются, обуславливая низкорослость. Телосложение диспропорциональное. Умеренно снижена подвижность в суставах, определяются дизостозы, килевидная грудная клетка, кифосколиоз, скафоцефалия, макроцефалия.

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов, гипертрофия небных миндалин. Возможно развитие обструкций дыхательных путей, стеноз гортани.

Органы зрения: помутнение роговицы.

Центральная нервная система: отмечается задержка темпов психоречевого развития, позже появляется глубокая деменция. Туннельный синдром - синдром запястного канала, сообщающаяся гидроцефалия. Характерно развитие пахименингита в шейном отделе, приводящего к сдавлению спинного мозга и последующей миелопатии.

Сердечно-сосудистая система: клапанные пороки сердца.

Желудочно-кишечная система: гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи.

Мукополисахаридоз тип I S - легкая форма

Синонимы: синдром Шейе, мукополисахаридоз тип V, поздняя болезнь Гурлер.

Для данной формы свойственно еще более легкое течение болезни, мягкие проявления краниофациального дисморфизма по типу гаргоилизма, аортальные пороки сердца, нормальный интеллект.

Ведущими клиническими симптомами являются скелетные нарушения в виде тугоподвижности суставов. [1-3].

Костная система: отмечается небольшая задержка роста. Множественный дизостоз в основном представлен тугоподвижностью и болезненностью суставов рук и стоп, формированием «когтистой лапы» и полой стопы, вальгусной деформацией коленных суставов. Нередко развивается туннельный синдром карпальной области, который, наряду с тугоподвижностью, приводит к ограничению функции верхних конечностей.

Органы дыхания: частые респираторные заболевания в виде ринитов, отитов. Возможно развитие обструктивных заболеваний дыхательных путей, ночные апноэ.

Органы зрения: отмечается раннее неравномерное помутнение роговицы. В дальнейшем, обычно после 30 лет, развивается глаукома, пигментная дегенерация сетчатки.

Центральная нервная система: психомоторное развитие нормальное или слегка замедленное. Возможно развитие синдрома запястного канала (карпальный туннельный синдром) вследствие сдавления срединного нерва, что сопровождается парестезиями в III-

IV пальцах кисти и атрофией мышц тенара.

Сердечно-сосудистая система: характерны пороки аортального клапана, коарктация аорты, митральный стеноз.

Желудочно-кишечная система: отмечаются пахово-мошоночные и пупочные грыжи, редко - гепатоспленомегалия.

В зависимости от возраста дебюта те или иные клинические проявления могут иметь различную степень выраженности (Приложение Г1).

2. Диагностика

Диагноз МПС I устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа. Частота применения методов при первоначальной оценке и дальнейшем наблюдении приведена в Приложении Г2 [1-3].

2.1 Жалобы и анамнез

- При сборе анамнеза и жалоб рекомендовано обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:
 - огрубение черт лица
 - частые респираторные заболевания
 - грыжи
 - снижение слуха
 - снижение зрения
 - помутнение роговицы
 - ухудшение переносимости физических нагрузок, слабость в конечностях
 - тугоподвижность суставов
 - изменение походки
 - неловкость мелкой моторики
 - задержка психоречевого развития
 - нарушение контроля за функциями тазовых органов
 - апноэ во сне
 - нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

2.2 Физикальное обследование

- При осмотре необходимо обратить внимание на основные физикальные проявления МПСІ:
 - грубые черты лица,
 - низкорослость,
 - тугоподвижность суставов,
 - помутнение роговицы,
 - гепатомегалия,
 - спленомегалия,
 - пахово-мошоночные и пупочные грыжи

Выраженность физикальных проявлений в зависимости от возраста дебюта МПС I может варьировать (Приложение Г1).

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендовано исследование экскреции дерматансульфата и гепарансульфата с мочой.

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

- Рекомендовано определение активности альфа-L-идуронидазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге.

Комментарии: *показатели являются основными лабораторными критериями МПС I типа. У пациентов с МПС I типа определяется снижение активности альфа-L-идуронидазы.*

- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене *IDUA*, кодирующем альфа-L-идуронидазу.
- Рекомендован биохимический анализ крови (определяют аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды, креатинкиназу (КФК), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), кальций, фосфор, щелочную фосфатазу (ЩФ)).

- Рекомендован контроль общего клинического анализа крови, мочи.

2.4 Инструментальная диагностика

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

- Рекомендовано проведение рентгенографии скелета.

Комментарии: *при рентгенологическом исследовании скелета детей с МПС IS выявляются те же изменения, что и при синдроме Гурлера, но менее выраженные. При рентгенографии тазобедренных суставов определяется дисплазия головки бедренной кости. При рентгенографии грудной клетки при МПС I H определяется укорочение и расширение диафизов трубчатых костей. Уплотнение и расширение турецкого седла, клювовидная форма тел позвонков.*

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

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

- Рекомендовано проведение аудиометрии.

- Рекомендовано проведение исследования функции внешнего дыхания (ФВД).

- Рекомендуется проведение ЭЭГ

Комментарии: *осуществляют для контроля изменений функции коры головного мозга и 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, внутренних органов, скелета.

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

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

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

2.5 Дифференциальная диагностика

Другие виды мукополисахаридозов, муколипидоз тип II/III, галактосиалидоз, ганглиозидозы, альфа-маннозидоз, фукозидоз, множественная сульфатазная недостаточность, неинфекционные полиартриты.

3. Лечение

Схема терапии МПС I типа представлена в Приложении ГЗ [1-3].

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендовано проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ). ФЗТ проводится ларонидазой^ж (код АТХ А16АВ05).

Комментарии: в 1 мл раствора содержится 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) ларонидазы. Это рекомбинантная форма человеческой альфа-L-идуронидазы,

производимая с использованием технологии рекомбинантной ДНК в клеточной культуре китайских хомячков. ФЗТ предназначена для восстановления уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных гликозаминогликанов и для предотвращения их дальнейшего накопления. После введения ларонидаза быстро выводится из системного кровотока и поглощается клетками, поступая в их лизосомы через маннозо-6-фосфатные рецепторы. Рекомендованный режим дозирования: еженедельное введение в дозе 100 ЕД/кг в виде в/в инфузии. Начальная скорость введения, составляющая 2 ЕД/кг/ч, при хорошей переносимости может постепенно увеличиваться каждые 15 мин, максимально до 43 ЕД/кг/ч. Весь необходимый объем раствора должен быть введен приблизительно в течение 3–4 ч. Препарат можно использовать перед трансплантацией костного мозга, непосредственно после нее, а также после трансплантации от гетерозиготного донора при неполном вытеснении клеток реципиента донорскими клетками.

- 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.*

- Лечение поведенческих нарушений рекомендовано проводить с участием психоневролога, обычно используются седативные средства, транквилизаторы, корректоры поведения.

Комментарии: *выбор препарата, дозировка, длительность курса определяются индивидуально. Начинают прием данных препаратов под тщательным врачебным контролем в условиях круглосуточного / дневного стационара.*

- 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.*

- При офтальмологических нарушениях рекомендовано проведение лечения по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании общепринятых рекомендаций по лечению соответствующих нозологий.
- Рекомендовано для ортопедической коррекции нарушения осанки, тугоподвижности суставов использование нехирургических методов: физиопроцедуры и применение ортопедических устройств при отсутствии показаний к хирургическому лечению.
- 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. Обструктивные апноэ во сне требуют применения оксигенотерапии.
- При кариесе и абсцессах рекомендована – гигиена полости рта и экстракция зубов при необходимости.
- Рекомендовано проведение вакцинации пациентов против пневмококковой, гемофильной инфекций и другие вакцины, целесообразность обусловлена частыми респираторными инфекциями.

3.2 Хирургическое лечение

- Рекомендуется проведение артроскопии, хирургическая замена тазобедренного или коленного сустава, исправление оси нижней конечности при отсутствии эффекта от консервативной терапии.
- При сообщающейся гидроцефалии рекомендуется проведение вентрикулоперитонеального шунтирования пациентам с МПС I типа с прогрессирующим увеличением желудочков по данным МРТ и/или подтвержденным повышением давления церебро-спинальной жидкости более 25-30 см водного столба (18-22 мм рт. ст.).
- Сдавление спинного мозга приводит к необратимым неврологическим нарушениям, поэтому при появлении первых симптомов рекомендуется

рассматривать вопрос о декомпрессирующей операции до появления выраженных нарушений.

- Пациентам с нарушением функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам электронейромиографии (ЭНМГ) рекомендована операция декомпрессии нервных стволов, которая приводит к быстрому стойкому улучшению функции. Частота рецидивов карпального тоннельного синдрома у пациентов с различными типами МПС неизвестна. Поскольку повторная компрессия медианного нерва вследствие рубцевания или отложения гликозаминогликанов возможна, необходимо продолжать наблюдение.
- Рекомендуется рассмотреть проведение хирургического вмешательства при торпидных к консервативной терапии рецидивирующих отитах.

3.3 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

- Рекомендовано проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пациентам с МПС 1Н до достижения возраста двух лет при нормальных или субнормальных показателях развития ($DQ > 70$).

Комментарии: *лучшие результаты получены при использовании стволовых клеток костного мозга HLA-совместимых родственных доноров или стволовых клеток пуповинной крови родственных доноров. ТГСК ведет к уменьшению размеров печени и селезенки, улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Проведение ТГСК в раннем возрасте позволяет избежать нарушений когнитивных функций. Претрансплантационная терапия должна обладать выраженной иммуносупрессией. В последнее время увеличилась выживаемость больных после ТГСК, хотя риск угрозы для жизни детей сохраняется высоким.*

Ретроспективный анализ показал, что выживаемость больных после ТГСК составляет 85%. Клиническая эффективность ТГСК зависит от возраста ребенка на момент оперативного вмешательства, степени тяжести клинических нарушений, особенно состояния сердечно-сосудистой и нервной систем, а также типа донора и возможности достичь стабильной приживляемости трансплантата без развития реакции трансплантата против хозяина. Наилучший клинический исход наблюдался у детей в возрасте до 2,5 лет с высоким

коэффициентом психомоторного развития. Одним из наиболее значимых эффектов трансплантации является сохранение интеллектуального развития детей, имеющих тяжелый генотип, ассоциированный с серьезными умственными расстройствами. Помутнение роговицы уменьшается медленно, при этом, не исчезая полностью; сформированные изменения скелета, особенно позвоночного столба, также не купируются в полном объеме.

4. Реабилитация

Пациенту с мукополисахаридозом I 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

Пренатальная диагностика возможна путем измерения активности фермента α -L-идуронидазы в биоптате ворсин хориона на 9-11 неделе беременности и/или определения спектра ГАГ в амниотической жидкости на 18-22 неделе беременности. Для семей с известным генотипом возможно проведение ДНК-диагностики.

Медико-генетическое консультирование

Семьям с больными детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью разьяснения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях при МПС тип I, 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.

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 [1-3].

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 Приложение Г2.

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

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

Мукополисахаридоз I H - тяжелая форма

В среднем продолжительность жизни пациентов составляет примерно 10 лет. Дыхательная и сердечная недостаточность, обструктивные процессы верхних дыхательных путей и инфекции – усугубляют прогноз.

Мукополисахаридоз тип I S - легкая форма

Продолжительность жизни может быть не изменена.

Мукополисахаридоз тип I H/S - промежуточная форма

Скорость прогрессирования заболевания занимает промежуточное положение между синдромами Гурлер и Шейе.

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 1 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

| | |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| Вид медицинской помощи | Специализированная медицинская помощь |
|-------------------------------|---------------------------------------|

| | |
|--|------------------------------------|
| Условия оказания медицинской помощи | Стационарно / в дневном стационаре |
| Форма оказания медицинской помощи | Плановая |

Таблица 2 - Критерии качества оказания медицинской помощи.

| № | Критерий | Уровень достоверности доказательств и убедительности рекомендаций – низкий (консенсус экспертов -D) |
|----|---|---|
| 1 | Выполнено определение активности альфа L идуронидазы в лейкоцитах периферической крови, пятнах высушенной крови и/или молекулярно-генетическое исследование (выявление мутаций в гене <i>IDUA</i> , кодирующем альфа L идуронидазу) при постановке диагноза | D |
| 2 | Выполнено назначение ферментной заместительной терапии с применением ларонидазы детям с Мукополисахаридозом I типа в дозе 100 ЕД/кг в виде в/в инфузии еженедельно | D |
| 3 | Выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при наличии клинических показаний и отсутствии противопоказаний при синдроме Гурлер | D |
| 4 | Выполнено определение гликозаминогликана мочи, если не проводилось в предшествующие 6 месяцев | D |
| 5 | Выполнена эхокардиография, если не проводилось предшествующие 6 месяцев | D |
| 6 | Выполнено определение размеров печени и селезенки по данным ультразвукового исследования, если не проводилось последние 6 месяцев | D |
| 7 | Выполнено ультразвуковое исследование почек, если не проводилось в последние 12 месяцев | D |
| 8 | Выполнено электроэнцефалограмма, если не проводилось в последние 6 месяцев | D |
| 9 | Выполнена электрокардиография, если не проводилось в последние 6 месяцев | D |
| 10 | Выполнена рентгенография органов грудной клетки, если не проводилась последние 12 месяцев | D |
| 11 | Выполнена магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника, если не проводилось в последние 24 месяцев | D |
| 12 | Выполнена компьютерная томография или магнитнорезонансная томография головного мозга, если не проводилось в последние 24 месяцев | D |
| 13 | Выполнено определение скорости нервной проводимости, если не проводилось последние 12 месяцев | D |

| | | |
|----|--|---|
| 14 | Выполнено определение функции внешнего дыхания, если не проводилось последние 12 месяцев | D |
| 15 | Выполнена полисомнография, если не проводилась последние 12 месяцев, | D |
| 16 | Выполнена рентгенография скелета, если не проводилась последние 12 месяцев | D |
| 17 | Выполнена аудиометрия, если не проводилась последние 12 месяцев | D |
| 18 | Выполнена консультация врачом-кардиологом при наличии патологии сердечно-сосудистой системы | D |
| 19 | Выполнена консультация врачом-отоларингологом при наличии патологии со стороны ЛОР-органов /верхних дыхательных путей | D |
| 20 | Выполнена консультация врачом-неврологом при наличии патологии со стороны центральной нервной системы | D |
| 21 | Выполнена консультация врачом-ортопедом при наличии патологии со стороны опорно-двигательного аппарата | D |
| 22 | Выполнена консультация врачом-хирургом при наличии патологии, требующей хирургического вмешательства | D |
| 23 | Выполнена консультация врачом-офтальмологом при наличии патологии зрения | D |
| 24 | Выполнена консультация врачом-пульмонологом при наличии патологии со стороны дыхательной системы | D |
| 25 | Выполнен 6-тиминутный тест с ходьбой, если не проводился последние 6 мес. | D |
| 26 | Выполнен биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза), если не проводился в предшествующие 6 месяцев | D |

Список литературы

1. Muenzer J, Wraith J.E., Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics. 2009; 123(1):19-29;
2. Martins AM, Dualibi AP, Norato D et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. J Pediatr. 2009; 155(4);(2):32-46;
3. Thomas JA, Beck M, Clarke JTR, Cox GF Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. J Inherit Metab Dis (2010) 33:421–427.

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

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

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

Подклетнова Т.В., к.м.н., член Союза педиатров России

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

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

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

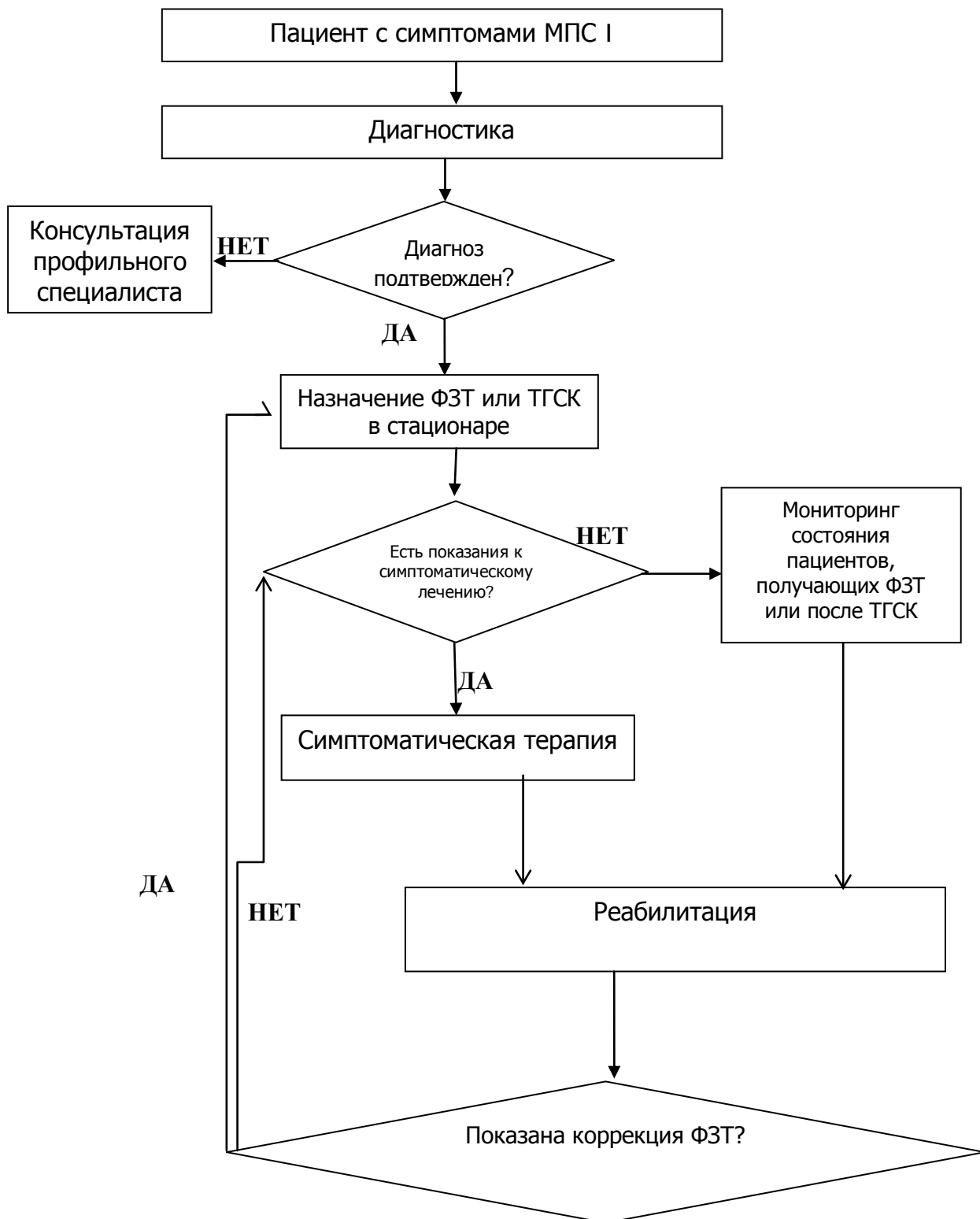
Порядки оказания медицинской помощи:

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 I 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. Большинство родителей испытывает непреодолимое чувство опустошения, а затем проходят через все стадии печали.

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

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

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

Дети с легкой формой мукополисахаридоза, как правило, полностью не отличаются в поведении от здоровых детей. Время от времени они могут быть несдержанными от

расстройства, когда их физические ограничения делают жизнь трудной. Надо всячески поощрять проявления их самостоятельности.

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

Приложение Г1. Выраженность клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта МПСІ

| Система | Симптом | Новорожд. | Младенцы | Дети | Подростки |
|--------------------------------|--|-----------|----------|------|-----------|
| Сердечно-сосудистая | Кардиомиопатия | - | + | + | + |
| | Коронарная болезнь сердца | - | + | + | + |
| | Утолщение створок клапанов | - | ++ | +++ | +++ |
| Центральная нервная | Нарушение поведения | - | - | ± | - |
| | Цервикальная миелопатия | - | - | ++ | ++ |
| | Гидроцефалия | - | ++ | ++ | ++ |
| | Регресс развития | N | ++ | +++ | ± |
| | Судороги | - | ± | ± | - |
| | Нарушение глотания | - | + | + | + |
| Пищеварительная | Диарея | - | + | + | + |
| | Гепатоспленомегалия | - | ++ | +++ | +++ |
| Орган слуха | Снижение слуха | - | ± | + | + |
| | Рецидивирующий средний отит | - | ++ | ++ | ++ |
| Орган зрения | Помутнение роговицы | - | + | +++ | +++ |
| | Глаукома | - | ± | + | - |
| | Дистрофия сетчатки | - | ± | ± | ++ |
| Скелетно-мышечная | Нестабильность атланто-окципитального сочленения | - | ± | + | + |
| | Туннельный карпальный синдром | - | ± | ++ | ++ |
| | Грубые черты лица | - | ++ | +++ | ++ |
| | Дисплазия тазобедренных суставов | - | + | ++ | ++ |
| | Множественный дизостоз | - | +++ | +++ | ++ |
| | Вальгусная деформация голени | - | ± | ± | ± |
| | Грыжи | - | ++ | ++ | ++ |
| | Контрактуры суставов | - | ++ | +++ | +++ |
| | Кифоз | - | + | ++ | + |
| Макроцефалия | - | +++ | +++ | ++ | |
| Дыхательная | Обструктивное апное во сне | | | | |
| | Обструкция верхних дыхательных путей | | | | |
| Специальные лабораторные тесты | Альфаидуронидазы активность | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ |
| | Дерматан сульфат в моче | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |
| | Гепаран сульфат в моче | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |
| | Общие ГАГ в моче | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ |

Приложение Г2. Тактика ведения детей с МПС I типа

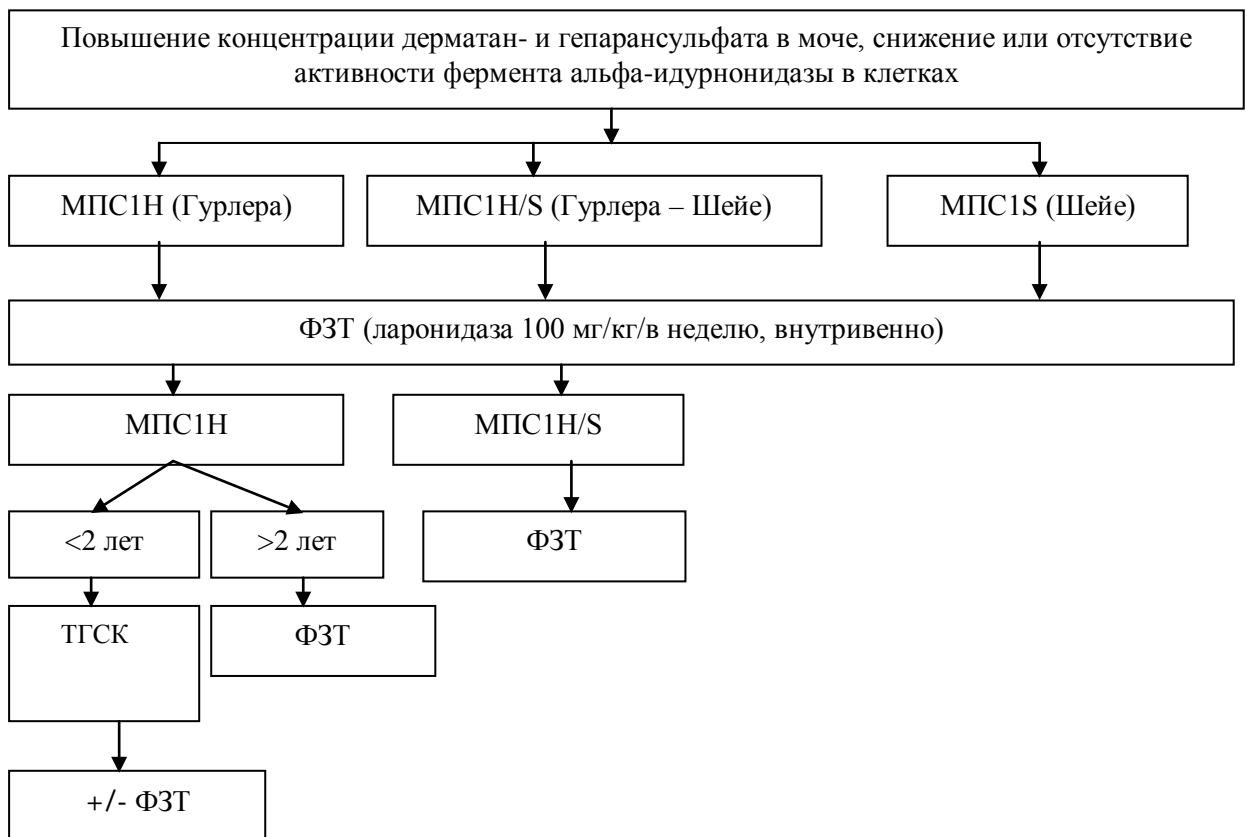
| Исследования | Первоначальная оценка | Каждые 6 мес | Каждые 12 мес | Один раз в 2 года |
|--|-----------------------|--------------|---------------|-------------------|
| Подтверждение диагноза | X | | | |
| Анамнез болезни | X | | | |
| Клинический осмотр | X | X | | |
| Рост, вес, окружность головы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

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

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

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

Приложение Г3. Схема терапии МПС I типа



Приложение Г4. Алгоритм диагностики МПС I типа

| Основные симптомы | | Биохимический маркер, предполагающий наличие заболевания | | Специфический биохимический маркер, подтверждающий диагноз | | Молекулярно-генетическое исследование |
|--|---|---|---|--|---|--|
| <p>умственная отсталость, поведенческие нарушения, грубые черты лица, низкорослость, тугоподвижность суставов, помутнение роговицы, частые респираторные заболевания, гепатомегалия, спленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи</p> | ➔ | <p>Повышенная экскреция Дерматансульфата и гепарансульфата с мочой.</p> | ➔ | <p>Снижение активности альфа-L-идуронидазы</p> | ➔ | <p>выявление мутаций в гене <i>IDUA</i>,</p> |

Приложение Г5. Расшифровка примечаний

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

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

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