



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Мукополисахаридоз III типа у детей

МКБ 10: **E76.2**

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 Пример диагноза.....	8
1.6 Классификация	8
1.7 Клиническая картина	9
2. Диагностика	10
2.1 Жалобы и анамнез	11
2.2 Физикальное обследование	11
2.3 Лабораторная диагностика	12
2.4 Инструментальная диагностика	12
3. Лечение.....	13
3.1 Консервативное лечение.....	13
3.2 Хирургическое лечение	15
4. Реабилитация	15
5. Профилактика и диспансерное наблюдение.....	16
5.1 Профилактика	16
5.2. Мониторинг состояния детей с МПС	17
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома	18
6.1 Особенности анестезиологического пособия	18
6.2 Исходы и прогноз	18
Критерии оценки качества медицинской помощи	18
Список литературы.....	20
Приложение А1. Состав рабочей группы	21
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	22
Приложение А3. Связанные документы порядки и стандарты оказания медицинской помощи	24
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента с МПС III типа	25

Приложение В. Информация для пациентов	26
Приложение Г1. Алгоритм диагностики МПС III типа	27
Приложение Г2. Особенности клинических проявлений различных подтипов МПС III в зависимости от возраста дебюта заболевания	28
Приложение Г3. Тактика ведения детей с МПС III типа.....	29

Ключевые слова

- N-ацетил- α -D-глюкозаминидаза
- N-ацетилглюкозамин-6- сульфатаза
- Гликозаминогликаны
- Гепаран- α -глюкозаминид N-ацетилтрансфераза
- Гепаран-N-сульфатаза
- Дети;
- Лизосомные болезни накопления
- Мукополисахаридоз;
- Мукополисахаридоз III типа (синдром Санфилиппо)

Список сокращений

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
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 мультиорганному поражению. Обусловлены данные заболевания мутациями генов, контролирующих процесс внутрилизосомного гидролиза макромолекул.

Мукополисахаридоз III типа (Синдром Санфилиппо) - наследственная лизосомная болезнь накопления, генетически гетерогенная, обусловленная накоплением гепарансульфата и характеризующаяся прогрессирующими неврологическими нарушениями, умеренными изменениями скелета [1-5].

Все вышеперечисленные признаки приводят к инвалидизации, а при тяжелом течении болезни - к летальному исходу.

1.2 Этиология и патогенез

Возможен дефицит разных ферментов, но во всех случаях в лизосомах накапливается один тип гликозаминогликанов – гепарансульфат [1-5].

Выделяют четыре клинически неразличимых подтипа, характеризующихся разными биохимическими дефектами (табл.1).

Таблица 1 - Подтипы МПС III.

Фенотип	Местоположение	Фенотип МIM	Ген	Ген/Локус МIM	Фермент
МПС IIIA	17q25.3	252900	<i>SGSH</i>	605270	Гепаран-N-сульфатаза
МПС IIIB	17q21.2	252920	<i>NAGLU</i>	609701	α -N-ацетил-D-глюкозаминидаза
МСП IIIC	8p11.21	252930	<i>HGSNAT</i>	610453	Гепаран ацетил-КоА: α -глюкозаминид-N-ацетилтрансфераза
МПС IIID	12q14.3	252940	<i>GNS</i>	607664	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза

МПС III A. Ген *SGSH*, кодирующий гепаран-N-сульфатазу, локализуется в хромосомной области 17q25.3.

МПС III B. Ген *NAGLU*, кодирующий α -N-ацетил-D-глюкозаминидазу, локализуется в хромосомной области 17q21.1.

МПС III C. Ген *HGSNAT*, кодирующий ацетил-КоА: α -глюкозамин-N-ацетилтрансферазу, локализуется в хромосомной области 8p11.1.

МПС III D. Ген *GNS*, кодирующий N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазу

локализуется в хромосомной области 12q14.

Клинические проявления подтипов МПС III сходны.

Подтип МПС III А - наиболее распространенный. Течение заболевания при этой форме наиболее тяжелое, с ранним началом, наиболее быстрым прогрессированием симптомов.

Тип наследования: Наследуется по аутосомно-рецессивному типу, является генетически гетерогенным заболеванием. Родители больного ребенка - гетерозиготные носители патологического гена.

1.3 Эпидемиология

Частота 1 на 80 000 новорожденных. Является третьим по частоте встречаемости среди всех известных в настоящее время мукополисахаридозов.

1.4 Кодирование по МКБ-10

Е 76.2 - Мукополисахаридоз III типа

1.5 Пример диагноза

- *Мукополисахаридоз III А типа (синдром Санфилиппо тип А). Недостаточность митрального клапана, II ст. НК I. Задержка психоречевого развития. Системное недоразвитие речи I уровня. Поведенческие нарушения. Нарушение развития личности. Ротационный синдром genu valgum. Рентгенологические признаки соха vara с двух сторон. ОД - миопия слабой степени. ОД - гиперметропия слабой степени. Анизометропия. Рецидивирующие носовые кровотечения. Смешанная тугоухость.*

1.6 Классификация

В зависимости от первичного генетического дефекта, приводящего к снижению активность лизосомных ферментов выделяют несколько типов мукополисахаридозов (табл.2).

Таблица 2 - Классификация (номенклатура) МПС.

МПС	Тип	Синдром	Ген	Ферментный дефект	Хромосомная локализация	ОМIM
I	МПС I H	Гурлер	IDUA	Дефицит альфа-L-идуронидазы	4p16.3	607014
	МПС I H/S	Гурлер-Шейе				607015
	МПС I S	Шейе				607016
II	МПС II	Хантера	IDS	Дефицит или отсутствие	Xq28	309900

				идуранат-2-сульфатазы Дефицит или отсутствие сульфоидуранат сульфатазы		
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

1.7 Клиническая картина

Отличительной чертой МПС III типа от других форм является менее выраженное накопление продуктов нарушенного обмена в соединительной ткани, но значительное отложение их в тканях мозга [1-5].

Основные клинические проявления: умственная отсталость, умеренная тугоподвижность суставов, легкое огрубение лица.

Внешний вид: обычно заболевание манифестирует на 2-м году жизни. Отмечаются: отставание в росте, небольшая тугоподвижность суставов, иногда увеличение печени и селезенки. Самым важным признаком является задержка темпов психоречевого развития и грубое нарушение поведения. К 3-му году жизни ребенок постепенно теряет приобретенные моторные и психические навыки.

Черепно-лицевые аномалии незначительны - увеличение лобных бугров, низкие надбровные дуги, широкая спинка носа, густые брови, синофриз (увеличение и сращение бровей), густые ресницы, сухие и жесткие волосы. Часто наблюдается гирсутизм.

Костная система: опорно-двигательный аппарат страдает менее выражено, чем при других типах МПС. Иногда с 3 лет отмечается замедление роста. Обычно физическое развитие соответствует возрасту. Объем движения в суставах умеренно ограничен; определяются множественный дизостоз легкой степени, деформации тел позвонков. Костные изменения приводят к снижению подвижности нижней челюсти, что ограничивает способность открывать рот и жевать.

Дыхательная система и ЛОР-органы: отмечаются частые респираторные

инфекции в виде ринитов, синуситов, отитов. Накопление ГАГ в миндалинах, надгортаннике, а также в трахее приводит к утолщению и сужению дыхательных путей и развитию обструктивного апноэ. Характерно снижение слуха. На более поздних стадиях заболевания вследствие нарушения глотания возникают бронхиты и пневмонии аспирационного генеза.

Органы зрения: у взрослых пациентов развивается пигментный ретинит.

Центральная нервная система: характерна выраженная задержка речевого развития с бедной артикуляцией и малым запасом слов. Самостоятельная речь развивается редко, у части больных - полностью отсутствует. Постепенно развивается грубое нарушение психики, умственная отсталость (деменция). Расстройства поведения - важный патогномоничный признак у пациентов с синдромом Санфилиппо. Больные гиперактивны, неуправляемы, эмоционально лабильны, возможны внезапные вспышки раздражительности, гнева, плаксивость. Изменяется походка, нарушается координация. К 20 годам способность ходить теряется.

Нарушения сна встречаются практически у каждого пациента, беспокойство перед сном, частое пробуждение, сокращение длительности ночного сна, сомнамбулизм с приступами агрессии, раннее утреннее пробуждение, дневная сонливость.

По мере прогрессирования болезни появляются судороги.

Нарушения глотания отмечаются при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания и в основном связаны с функционированием стволовых отделов головного мозга. Наблюдаются признаки псевдобульбарного или бульбарного параличей. 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.

Сердечно-сосудистая система: сердце поражается редко, преимущественно при МПС III B.

Желудочно-кишечная система: увеличение печени, увеличение селезенки. Часто наблюдаются пупочные и паховые грыжи, которые могут рецидивировать после хирургической коррекции. Склонность к эпизодической или хронической диарее. У пациентов наблюдаются пищевые расстройства, которые выражаются в тяге к несъедобным веществам.

2. Диагностика

Диагноз МПС III устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа

(Приложение Г1) [1-5].

2.1 Жалобы и анамнез

- При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на следующие жалобы и анамнестические события:
 - нарушение поведения
 - гиперактивность
 - нарушение сна
 - нарушение глотания
 - судороги
 - задержка речевого развития
 - снижение слуха
 - снижение зрения
 - неловкость мелкой моторики
 - боли в спине, ногах, парестезии (онемение, ползание «мурашек», покалывание) в области конечностей
 - диарея
 - огрубление черт лица
 - гепатомегалия
 - спленомегалия

2.2 Физикальное обследование

- При осмотре необходимо обратить внимание на основные физикальные проявления МПС III типа:
 - умственную отсталость
 - гиперактивность
 - регресс психомоторного развития
 - тугоподвижность суставов
 - легкое огрубление лица
 - гепатомегалия
 - спленомегалия.

Выраженность клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта различных подтипов МПС III (Приложение Г2).

2.3 Лабораторная диагностика

- Рекомендовано исследование спектра и количества экскретируемых гликозаминогликанов с мочой.

Комментарии: у пациентов с МПС III типа определяется повышенный уровень гепарансульфата в моче.

- Рекомендовано определение активности гепаран-N-сульфатазы, α -N-ацетил-D-глюкозаминидазы, гепаран ацетил-КоА: α -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы (в зависимости от подтипа) в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитах,.

Комментарий: выявляется снижение активности определенного фермента в зависимости от подтипа МПСIII.

- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в генах *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT*, *GNS* (в зависимости от подтипа).
- Рекомендован контроль биохимического анализа крови (определяют аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаргатаминотрансферазу (АСТ), общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды, креатинфосфокиназу (КФК), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), кальций, фосфор, щелочную фосфатазу (ЩФ)).
- Рекомендован контроль общего клинического анализа крови, мочи.

2.4 Инструментальная диагностика

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

Комментарии: при рентгенографии тазобедренных суставов определяется дисплазия головки бедренной кости. При рентгенографии грудной клетки 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 электроэнцефалографии (ЭЭГ)

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

- Рекомендовано проведение полисомнографии.

Комментарии: *у пациентов редко встречается обструктивного апноэ сна. Однако, ПСГ при необходимости 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)
- 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.*
- Рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ) головного мозга, 2.5

2.5 Дифференциальная диагностика

Другие виды мукополисахаридозов, муколипидозы, ганглиозидозы, альфа-маннозидоз, фукозидоз, множественная сульфатазная недостаточность

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

В настоящее время не существует патогенетического лечения МПС III типа. Трансплантация стволовых клеток не имеет достаточных данных для широкого

применения (описано несколько случаев в США). Трансплантация костного мозга неэффективна.

Пациенты должны получать симптоматическую терапию в соответствии с выявленными нарушениями и жалобами [1-5].

- Лечение поведенческих нарушений проводится психоневрологом, рекомендовано использование 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 используют ниже среднетерапевтических для уменьшения риска развития возможных нежелательных эффектов.
Комментарии: подбор антиконвульсанта осуществляется психоневрологом в зависимости от вида приступов, локализации очага патологической активности.
- Коррекция сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии рекомендовано проводить стандартными методами лечения принятыми в детской кардиологии (по показаниям решается вопрос о необходимости хирургической коррекции).
- При офтальмологических нарушениях рекомендовано проводить лечение по показаниям, подбор терапии осуществляется на основании рекомендаций по лечению соответствующих нозологий.
- Для ортопедической коррекции нарушения осанки, тугоподвижности суставов с использованием нехирургических методов рекомендовано использовать физиопроцедуры и ортопедические устройства.
- При рецидивирующих отитах, частых респираторных заболеваниях верхних дыхательных путей рекомендовано проведение симптоматической, антибактериальной терапии.
- Рекомендовано проведение вакцинации пациентов помимо календарных прививок, дополнительно против пневмококковой, гемофильной инфекций, менингококковой; целесообразность обусловлена частыми респираторными инфекциями.

3.2 Хирургическое лечение

- По показаниям при отсутствии эффекта от консервативной терапии рекомендуется проведение артроскопии, хирургическая замена тазобедренного или коленного сустава, исправление оси нижней конечности.
- Рекомендуется рассмотреть проведение хирургического вмешательства при торпидных к консервативной терапии рецидивирующих отитах.
- Пациентам с нарушением функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам ЭНМГ показана 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, пациентам необходимо постоянное наблюдение.
- При сообщающейся гидроцефалии показано вентрикуло-перитонеальное шунтирование.
- Сдавление спинного мозга приводит к необратимым неврологическим нарушениям, поэтому при появлении первых симптомов необходимо рассматривать вопрос о декомпрессирующей операции до появления выраженных нарушений.

4. Реабилитация

Пациенту с МПС III 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 III, 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 и/или определения спектра ГАГ в амниотической жидкости на 20-22 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 [1-5].

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

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

Для предотвращения аспирационного поражения органов дыхания родителям или лицам, осуществляющим уход за больным МПС с нарушением глотания, рекомендуется выполнять выполнение ряда рекомендаций:

- частота кормлений должна быть не менее 8-10 р/сутки небольшими порциями,*
- положение больного при кормлении сидя или с приподнятым головным концом,*
- ежедневный дренажный массаж, проводимый несколько раз в день,*
- в случае грубого нарушения глотания регулярная санация верхних дыхательных путей с помощью электроотсоса,*
- кормление через зонд (обязательно при бронхите/пневмонии),*
- постоянное применение зонда в случае грубого нарушения глотания, частых бронхолегочных инфекций аспирационного генеза.*

Наблюдение пациентов с МПС III 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

Больные умирают, не достигая возраста 30 лет, часто вследствие возникших инфекций нижних дыхательных путей.

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 гепаран-N-сульфатазы, α -N-ацетил-D-глюкозаминидазы, гепаран ацетил-КоА: α -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы (в зависимости от подтипа) в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов, либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге и/или молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в генах SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS (в зависимости от подтипа).	D
2	Выполнено определение гликозаминогликанов мочи, если не проводилось в предшествующие 6 месяца	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 12 месяцев	D
6	Выполнена электроэнцефалография, если не проводилась в последние 6 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 проводилось в последние 24 месяцев	D
10	Выполнена компьютерная томография или магнитно-резонансная томография головного мозга, если не проводилось последние 24 месяцев	D
11	Выполнено определение скорости нервной проводимости, если не проводилось в последние 12 месяцев	D
12	Выполнена рентгенография скелета, если не проводилась в последние 18 месяцев	D
13	Выполнена аудиометрия, если не проводилась в последние 18 месяцев	D
14	Выполнена консультация врачом-кардиологом при наличии патологии сердечно-сосудистой системы	D
15	Выполнена консультация врачом-оториноларингологом при наличии патологии со стороны ЛОР-органов /верхних дыхательных путей	D
16	Выполнена консультация врачом-неврологом при наличии патологии со стороны центральной нервной системы	D
17	Выполнена консультация врачом-ортопедом при наличии патологии со стороны опорно-двигательного аппарата	D
18	Выполнена консультация врачом-хирургом при наличии патологии, требующей хирургического	D

	вмешательства	
19	Выполнена консультация врачом-офтальмологом при наличии патологии зрения	D
20	Выполнена консультация врачом-психиатром при наличии показаний	D
21	Выполнена консультация врачом-пульмонологом при наличии патологии со стороны дыхательной системы	D
22	Выполнен биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий и прямой билирубин, холестерин, триглицериды, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза), если не проводился в предшествующие 6 месяцев	D

Список литературы

1. Valstar MJ, Ruijter GJ, van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg FA. Sanfilippo syndrome: a mini-review. *J Inherit Metab Dis.* 2008; Apr 31(2):240-252
2. Valstar MJ, Marchal JP, Grootenhuis M, Colland V, Wijburg FA. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011, Jun 20;6:43
3. Cleary MA, Wraith JE. Management of mucopolysaccharidoses type III. *Arch Dis Child* 1993; 69(3):403-406.
4. Héron B, Mikaeloff Y, Froissart R, Caridade G, Maire I, Caillaud C, Levade T, Chabrol B, Feillet F, Ogier H, Valayannopoulos V, Michelakakis H, Zafeiriou D, Lavery L, Wraith E, Danos O, Heard JM, Tardieu M. Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece. *Am J Med Genet A* 2011;155A(1):58-68.
5. Cross EM, Grant S, Jones S, Bigger BW, Wraith JE, Mahon LV, Lomax M, Hare DJ. An investigation of the middle and late behavioural phenotypes of Mucopolysaccharidosis Type-III. *J Neurodev Disord.* 2014;6(1):46

Приложение А1. Состав рабочей группы

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

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

Куцев С.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., 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

Семячкина А.Н., 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

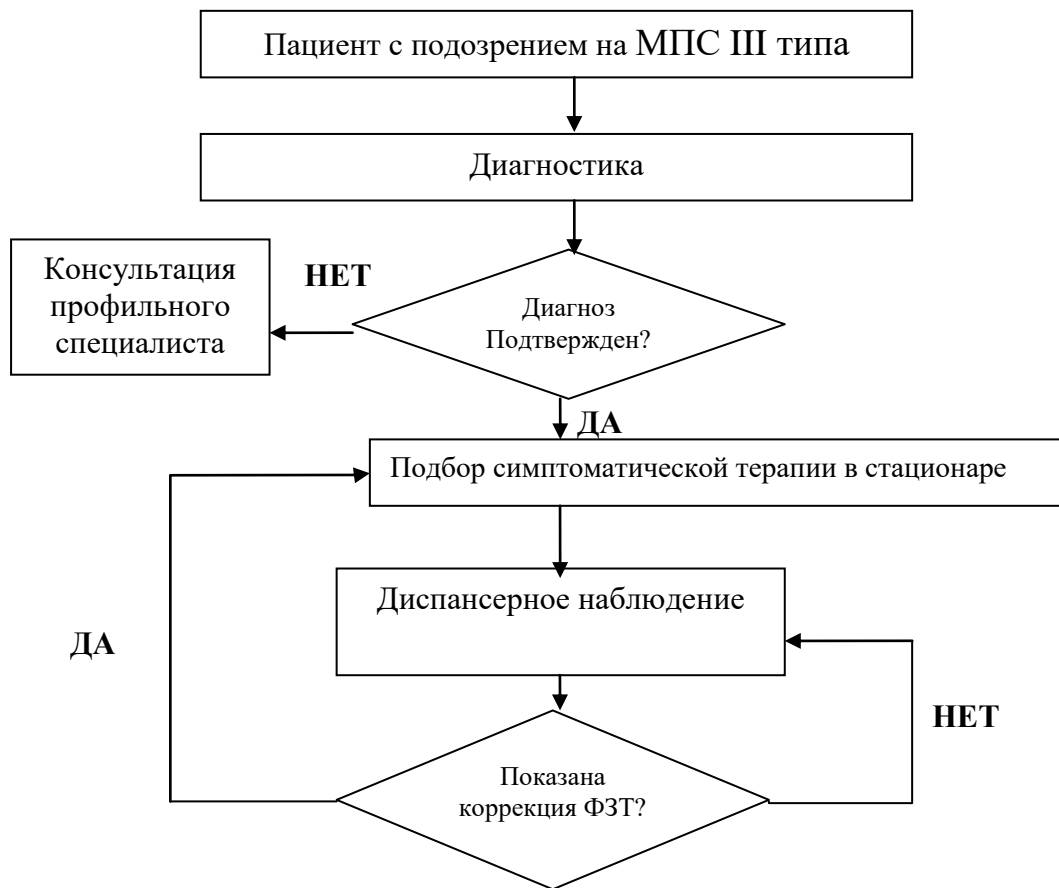
Порядки оказания медицинской помощи:

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 III 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 не способен 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 проявлениям их самостоятельности.

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

Приложение Г1. Алгоритм диагностики МПС III типа

Основные симптомы		Биохимический маркер, предполагающий наличие заболевания		Специфический биохимический маркер, подтверждающий диагноз		Молекулярно-генетическое исследование
умственная отсталость, гиперактивность, регресс психомоторного развития, умеренная тугоподвижность суставов, легкое огрубение лица, частые респираторные инфекции, гепатомегалия, спленомегалия.	➔	Повышенная экскреция гепарансульфата мочой.	➔	Снижение активности гепаран-N-сульфатазы, α-N-ацетил-D-глюкозаминидазы, гепаран ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы (в зависимости от подтипа)	➔	Выявление мутаций в генах <i>SGSH</i> , <i>NAGLU</i> , <i>HGSNAT</i> , <i>GNS</i> (в зависимости от подтипа).

Приложение Г2. Особенности клинических проявлений различных подтипов МПС III в зависимости от возраста дебюта заболевания

Система	Симптом	Новорожд.	Младенцы	Дети	Подростки
ЦНС	Нарушение поведения, агрессия	-	±	+++	++
	Гиперактивность	-	±	+++	++
	Задержка и отставание в развитии	-	±	+++	+++
	Судороги	-	-	±	++
	Нарушение сна	-	++	+++	++
	Нарушение глотания	-	±	+	+++
Пищеварительная система	Диарея	-	++	++	+
	Дисфункция печени	-	±	±	+
Орган слуха	Снижение слуха	-	±	±	±
Скелетно-мышечная	Грубые черты лица	-	±	+	+
	Множественный дизостоз	-	±	±	±
Специальные лабораторные тесты	Гепарансульфат в моче	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
	Активность гепаран-N-сульфатазы, α-N-ацетил-D-глюкозаминидазы, гепаран ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы (в зависимости от подтипа)	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
	Общие ГАГ в моче	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑

Приложение Г3. Тактика ведения детей с МПС III типа

<i>Исследования</i>	<i>Первоначальная оценка</i>	<i>Каждые 6 мес</i>	<i>Каждые 12 мес</i>	<i>Один раз в 2 года</i>
Подтверждение диагноза	X			
Анамнез болезни	X			
Клинический осмотр	X	X		
<i>Рост, вес, окружность головы</i>		X		
<i>Выносливость¹</i>	X	X		
Оценка ЦНС				
<i>Компьютерная томография или МРТ головного мозга</i>	X			X
<i>Когнитивное тестирование (DQ/IQ)²</i>	X	X		
<i>Скорость нервной проводимости/ ЭМГ</i>	X		X	
Оценка слуха				
<i>Аудиометрия</i>	X		X	
Оценка зрения				
<i>Острота зрения</i>	X		X	
<i>Осмотр глазного дна</i>	X		X	
<i>Исследование роговицы</i>	X		X	
Дыхательная система				
<i>ФВД</i>	X		X	
Исследование сна/полисомнография	X			X
Обследование сердечно-сосудистой системы				
<i>Электрокардиограмма</i>	X	X		
<i>Эхокардиография</i>	X		X	
Опорно-двигательный аппарат				
<i>Рентгенографии скелета</i>	X			X
Желудочно-кишечный тракт				
<i>УЗИ органов брюшной полости; объем селезенки, печени</i>	X	X		
Лабораторные исследования				
<i>Определение ГАГ</i>	X	X		

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

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

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

развития для любого возраста считается равным 100.