На правах рукописи

Осипова Лилия Александровна

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1.21. Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Кузенкова Людмила Михайловна**

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, заведующая отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы – филиала федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
Михайлова Светлана Витальевна

Кандидат медицинских наук, врач-генетик консультативного отделения Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)»
Бучинская Наталья Валерьевна

Ведущая организация:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1 и на сайте http://www.nczd.ru.

Автореферат разослан «_____» «_____» 2024 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Мукополисахаридозы (МПС) – наследственные нарушения обмена веществ, относящиеся к группе лизосомных болезней накопления (ЛБН) и обусловленные дефицитом ферментов, участвующих в расщеплении гликозаминогликанов (ГАГ). Результатом недостаточности данных ферментов является прогрессивное накопление ГАГ в различных органах и тканях, в том числе в центральной нервной системе (ЦНС), оболочках головного и спинного мозга. Клинические проявления МПС являются мультисистемными и в большинстве случаев ведут к уменьшению продолжительности и ухудшению качества жизни (Краснопольская К.Д., 2005; Neufeld E. et Muenzer J., 2001).

XXI век ознаменовался появлением в клинической практике новых методов терапии ЛБН, в том числе препаратов для внутривенной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) МПС I, II, IVA, VI и VII (Giugliani R. et al, 2012). Результаты ряда экспериментов с использованием ФЗТ на животных моделях МПС, описания клинических случаев лечения сибсов с МПС, а также данные изучения патогенеза МПС, указывающие на накопление ГАГ в лизосомах в пренатальном периоде, свидетельствуют о возможности достижения наилучших результатов при наиболее раннем начале лечения – до момента развития необратимых изменений в органах. В условиях отсутствия неонатального скрининга на МПС данный факт возлагает на практических врачей большую ответственность по своевременному установлению диагноза, в связи с чем анализ дебюта симптоматики и возраста установления диагноза пациентам с МПС в реальной клинической практике является чрезвычайно актуальным (D'Avanzo F. et al, 2020; Grant N. et al, 2022; Mehta A. et Winchester B., 2012).

Несмотря на достаточно продолжительный опыт использования ФЗТ, применение внутривенных рекомбинантных ферментов для лечения МПС сопряжено с рядом нерешённых до настоящего времени вопросов. Так, оценить эффективность ФЗТ в реальной клинической практике крайне сложно в связи с малым количеством пациентов, гетерогенностью клинического фенотипа, а также вариабельным возрастом начала лечения (Kuiper G.A. et al, 2019). В результате независимые пострегистрационные данные об эффективности и безопасности ФЗТ у пациентов с МПС, в том числе проводимой длительно и начатой в детском возрасте, немногочисленны и в большинстве случаев основаны на исследованиях, включающих небольшое количество участников или на описаниях клинических случаев (Бучинская Н.В., 2014; Шарипова М.Н. и соавт., 2018; Bilginer Gurbuz B. et al, 2019; Broomfield A. et al; 2020; Franco J.F. et al, 2017). Указанные особенности могут вносить вклад в так называемый разрыв между эффективностью и результативностью – разницу между результатами базовых клинических исследований и эффектом препаратов в реальной клинической практике (D'Avanzo F. et al, 2020; Kuiper G.A. et al, 2019). Кроме того, влияние ФЗТ на исходы, не используемые в дорегистрационных и продолженных клинических исследованиях в качестве конечных точек (карпальный туннельный синдром, гипертрофию лимфоидной ткани носоглотки, остроту слуха, нейровизуализационные изменения), в целом мало изучено. С учётом указанных особенностей для достижения оптимального распределения ресурсов здравоохранения от медицинских учреждений, оказывающих помощь пациентам с МПС, требуется наиболее точное определение и документирование эффекта от лечения (Mehta A. et Winchester B., 2012; Muenzer J. et al, 2012).

Вопрос оптимального времени инициации ФЗТ (на доклинической стадии заболевания или после манифестации проявлений), в связи с высокой стоимостью препаратов и недостаточностью данных о раннем применении рекомбинантных ферментов, дискутируется исследователями в течение двух последних десятилетий, что находит своё отражение в различиях показаний к применению ларонидазы, идурсульфазы и галсульфазы, опубликованных в клинических рекомендациях, консенсусах и в инструкциях по применению препаратов различных стран мира. Неоднозначно также мнение специалистов о целесообразности и алгоритме назначения ФЗТ, не проникающей через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), пациентам с нейронопатическими МПС (Akyol M.U. et al, 2019; Lampe C. et al, 2014; McBride K.L. et al, 2020; Raiman J. et al, 2022; Wraith J.E. et Vellodi A., 2008).

Препараты для внутривенной ФЗТ не способны преодолеть ГЭБ и предотвратить прогрессирование неврологического регресса у пациентов с нейронопатическими МПС, в связи с чем продолжаются многочисленные исследования по преодолению данной проблемы (Sawamoto K. et al, 2019). Однако малое количество пациентов, большой спектр клинической тяжести, отсутствие лабораторных маркёров наличия и степени неврологического повреждения, а также отсутствие консенсуса о клинически значимых конечных точках и о необходимой продолжительности наблюдения для оценки эффективности лечения продолжают оставаться основными ограничениями для проведения клинических исследований новых методов терапии нейродегенеративных МПС (Barranger J.A. et Cabrera-Salazar M.A., 2007; D'Avanzo F., 2020). При этом описания поэтапного прогрессирования симптомов первичного поражения ЦНС у пациентов с МПС в литературе чрезвычайно редки. Детализация естественного течения заболевания, необходимая для уточнения характера, сроков манифестации и прогрессирования неврологической симптоматики у пациентов с нейронопатическими МПС, а также определение ранних клинических предикторов развития тяжёлого фенотипа синдрома Хантера чрезвычайно важны для оптимизации симптоматической помощи пациентам и для рационального планирования клинических исследований новых методов лечения (Holt J.B. et al, 2011; Mehta A. et Winchester B., 2012; van der Lee J.H., 2020).

Данные нейровизуализации пациентов с МПС демонстрируют большой спектр нарушений, корреляция которых с типами заболевания и клиническими проявлениями активно изучается в настоящее время. Важными направлениями являются оценка эволюции показателей магнитно-резонансной томографии (МРТ) на фоне естественного течения заболевания и определение визуализационных маркёров болезни, которые могут быть использованы для установления эффективности новых методов терапии. Отсутствие окончательных достоверных выводов по данным вопросам обусловлено немногочисленностью описаний нейрорадиологических изменений у пациентов с МПС, малым количеством пациентов в изучаемых группах или наличием описаний лишь единичных клинических примеров (Calleja Gero M.L. et al, 2012; Fan Z. et al, 2010; Manara R. et al, 2011; Zafeiriou D.I. et Batzios S.P., 2013).

Цель исследования

Охарактеризовать естественное течение нейронопатических мукополисахаридозов у детей и оценить эффективность ферментозаместительной терапии различных типов заболевания в реальной клинической практике.

Задачи исследования

1. Установить возраст и клиническую картину дебюта мукополисахаридозов, а также сроки верификации диагноза в зависимости от типа и варианта течения заболевания.
2. Охарактеризовать клинические и возрастные особенности течения нейродегенеративного процесса у детей с нейронопатическими мукополисахаридозами.
3. Установить и оценить в динамике нейровизуализационные маркёры нейронопатических и ненейронопатических мукополисахаридозов у детей.
4. Изучить в динамике лабораторные, соматические и неврологические показатели у детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии.
5. Оценить безопасность применения ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые детально описана динамика мультисистемного поражения у детей с различными типами и вариантами течения МПС, наблюдающихся и получающих патогенетическое лечение в Российской Федерации. Дана подробная характеристика эффективности ФЗТ в отношении соматических, лабораторных, нейрофизиологических и нейровизуализационных показателей у детей с МПС I, II и VI. Отдельно рассмотрена эффективность и безопасность ФЗТ в двух мало изученных популяциях – у детей с тяжёлой формой МПС II и у детей с МПС II, начавших лечение в возрасте младше 5 лет. Продемонстрирован удовлетворительный профиль безопасности ФЗТ у детей с МПС в реальной клинической практике;

описаны различия в реакциях, связанных с инфузиями, у детей с нейронопатическими и ненейронопатическими МПС. Впервые описано развитие лабораторных изменений в виде макро-, микрогематурии, протеинурии, гипоальбуминемии, гипопротеинемии на фоне ФЗТ у двоих мальчиков с тяжёлой формой МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте младше 5 лет.

Впервые описано естественное течение нейродегенеративного процесса у российских пациентов с тяжёлой формой МПС II и с МПС III, представлены и проанализированы сроки возникновения основных клинических проявлений прогрессирующего поражения ЦНС. Отдельно рассмотрено возникновение эпилептических приступов у детей с МПС, их частота, семиология, генез, возраст дебюта и сроки возникновения по отношению к времени появления эпилептиформной активности по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ). Предложен метод прогнозирования тяжести течения синдрома Хантера на основании клинических данных.

Впервые с использованием шкал, применяемых для оценки нейровизуализационных изменений у больных с МПС (Alqahtani E. et al, 2014; Lee C. et al, 1993; Manara R. et al, 2011; Matheus M.G. et al, 2004), и параметров гидроцефалии, описанных Raybaund A. и Barkovich A.J. (2012), охарактеризованы данные МРТ головного мозга, шейного отдела спинного мозга и шейного отдела позвоночника (ШОП) и проведён их сравнительный анализ у российских детей с различными типами и вариантами течения МПС. Описана динамика показателей МРТ головного мозга, шейного отдела спинного мозга и ШОП. Выделены нейровизуализационные маркёры различных типов и вариантов течения МПС, а также маркёры прогрессирования болезни при тяжёлой форме МПС II и при МПС III. Установлена взаимосвязь гиперостоза черепа и атрофии головного мозга у детей с МПС.

Теоретическая и практическая значимость

В исследовании получены значимые для практического применения результаты. Показано, что диагностирование МПС у детей вызывает трудности и происходит после развития мультисистемного поражения в большинстве случаев. Наибольшее диагностическое промедление имеет место при двух ненейронопатических типах МПС: лёгкой форме МПС I и МПС IVA. Продемонстрировано, что дебют МПС у большинства пациентов с ненейронопатическими и нейронопатическими МПС представлен соматическими проявлениями. Выделены 11 экстраневральных симптомов для проведения селективного скрининга МПС среди детского населения. Выявлены лабораторные отклонения в виде повышения трансаминаз и тромбоцитопении у детей с МПС, сопровождающимися накоплением гепарансульфата. Установлено, что у детей с МПС частота развития тромбоцитопении на фоне терапии вальпроевой кислотой превышает таковую в общей популяции детей с эпилепсией. Показано, что ФЗТ следует рассматривать как превентивное лечение, направленное на замедление появления и прогрессирования большинства экстраневральных симптомов. Продемонстрирован удовлетворительный профиль безопасности ФЗТ. Подтверждено, что большинство пациентов, испытывавших реакции, связанные с инфузиями, в динамике переносят введение ферментозаместительных препаратов без осложнений. Установлено, что у большинства больных реакции, связанные с инфузиями, впервые возникают во время 1-го месяца лечения; а пациенты, переносящие в течение 3 и более месяцев инфузии без осложнений, тем не менее, имеют риск развития реакций, связанных с инфузиями. Описано развитие лабораторных изменений в виде макро-, микрогематурии, протеинурии, гипоальбуминемии, гипопротеинемии на фоне терапии идурсульфазой у двоих мальчиков с тяжёлой формой МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте младше 5 лет. Установлено, что сочетание двух клинических симптомов – отсутствия полного дневного и ночного контроля над функциями тазовых органов и умения строить распространённые предложения к 3 годам, является предиктором развития нейронопатического варианта МПС II. Показано, что у большинства детей с нейронопатическими МПС в течение 2 лет после первичной регистрации эпиактивности эпилепсия не дебютирует. На основании анализа нейровизуализационных и клинических данных показано, что пациенты с МПС I, II и VI находятся в группе риска развития нейровизуализационных и клинических проявлений гидроцефалии. На основании анализа собственных наблюдений и данных литературы продемонстрировано, что пациенты с нейродегенеративным течением МПС относятся к группе риска развития субдуральных гематом, в патогенезе которых играет роль прогрессирующая церебральная атрофия, возможное развитие тромбоцитопении и циркуляция в крови гепарансульфата, обладающего свойствами

эндогенного антикоагулянта. Установлено, что дисплазия зубовидного отростка аксиса наиболее выражена у детей с тяжёлыми формами МПС I и II и у детей с МПС IVA, а значимый стеноз позвоночного канала на уровне ШОП и/или краниовертебрального перехода и его прогрессирование в динамике характерны для детей с МПС I, II, IVA и VI.

Следующие результаты исследования обладают не только практической, но и теоретической значимостью. Установленные сроки появления основных неврологических симптомов и нейровизуализационные маркёры прогрессирования нейродегенеративного процесса у пациентов с тяжёлой формой МПС II и с МПС III представляют практическую значимость для оптимизации симптоматической помощи пациентам и ухода за ними, а в дальнейшем могут быть использованы для оценки эффективности новых, проникающих через ГЭБ, препаратов для лечения нейронопатических МПС. Установление взаимосвязи между степенью атрофии головного мозга и наличием гиперостоза черепа у пациентов с МПС позволяет рассматривать и изучать гиперостоз как потенциальный маркёр атрофического процесса, а его отсутствие, при наличии выраженной церебральной атрофии в виде расширения субарахноидальных пространств (САП) 2-3 степени, – как признак сопутствующей внутричерепной гипертензии. Описанная у пациентов с МПС, сопровождающимися накоплением гепарансульфата, тромбоцитопения, предположение её аутоиммунной природы открывают дальнейшие перспективы изучения лабораторных маркёров гепарин-индуцированной тромбоцитопении и дополнительных факторов предрасположенности к аутоиммунному ответу на ГАГ у пациентов с рассматриваемыми ЛБН.

Методология и методы исследования

В процессе выполнения настоящего исследования был проведён отбор и анализ данных литературы, посвящённых описанию мультисистемного поражения при МПС, а также эффективности и безопасности современных патогенетических методов терапии. Особое внимание было уделено источникам литературы, описывающим применение ФЗТ у детей и в группах пациентов с нейронопатическим течением МПС. Сделан акцент на существующих показаниях и противопоказаниях, в том числе опубликованных в рамках клинических рекомендаций, к применению ФЗТ. Отдельно рассмотрены источники, посвящённые естественному течению нейродегенеративного процесса и нейровизуализационным изменениям у пациентов с МПС.

В исследование включено 122 ребёнка с установленным диагнозом МПС, проходивших обследование и получавших лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в течение 10-летнего периода. 85 пациентов относились к нейронопатическому варианту течения МПС. 64 ребёнка с МПС I, II и VI получали патогенетическую терапию с помощью внутривенного введения рекомбинантных ферментов (ФЗТ). Проводился как ретро-, так и проспективный сбор данных.

Осуществлён поперечный анализ анамнестических данных, касающихся дебюта заболевания и установления диагноза, а также поперечный анализ лабораторных данных. Представлен продольный анализ клинических, инструментальных и лабораторных показателей у детей с МПС I, II и VI на фоне проведения ФЗТ. Проанализированы нежелательные явления, связанные с инфузиями ФЗТ. Описаны симптомы нейродегенеративного процесса и сроки их появления у пациентов с нейронопатическими формами МПС I и II и с МПС III. Проведён поперечный и продольный анализ данных МРТ головного мозга и ШОП и спинного мозга у детей с различными типами и вариантами течения МПС. Проведена статистическая обработка данных непараметрическими методами с использованием сравнительного, корреляционного и регрессионного анализов.

Положения, выносимые на защиту

1. Диагностирование мукополисахаридозов у детей происходит после развития мультисистемного поражения. Диагноз ненейронопатических мукополисахаридозов устанавливается значительно позже, чем нейронопатических мукополисахаридозов. Наибольшие сложности представляет диагностика лёгкой формы мукополисахаридоза I типа и мукополисахаридоза IVA типа.
2. Естественное течение нейронопатической формы мукополисахаридоза II типа и мукополисахаридоза III типа характеризуется прогрессирующей потерей высших корковых и моторных функций, манифестирующей с задержки психоречевого развития, двигательной

расторможенности и нарушений поведения. В динамике происходит регресс гиперактивности и нарушений поведения, полностью утрачивается речь, навык самостоятельной ходьбы, нарушается функция глотания.

3. Эпилепсия у детей с нейронопатическими мукополисахаридозами осложняет течение нейродегенеративного процесса и проявляется клиническим полиморфизмом приступов, наиболее частыми из которых являются билатеральные тонико-клонические судороги с фокальным моторным и неуточнённым дебютом. Впервые возникший судорожный приступ у пациентов с мукополисахаридозами требует исключения его симптоматической природы.

4. Нейровизуализационная картина атрофии головного мозга характерна для мукополисахаридоза III типа, сочетание признаков атрофии головного мозга и гидроцефалии – для нейронопатических форм мукополисахаридозов I и II типов. Маркёрами прогрессирования заболевания у детей с нейронопатической формой мукополисахаридоза II типа являются увеличение вентрикулярного индекса, III желудочка и диаметра переднего рога бокового желудочка, а также сужение вентрикулярного угла; у пациентов с мукополисахаридозом III типа – нарастание вентрикулярного индекса и степени расширения субарахноидальных пространств.

5. У детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов ферментозаместительная терапия обладает удовлетворительным профилем безопасности и обеспечивает значимое уменьшение основного лабораторного маркёра заболевания (экскреции гликозаминогликанов с мочой), а также замедляет прогрессирование большинства соматических проявлений (гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки, нарушений дыхания во сне, тугоухости, гипертрофии миокарда), приводит к обратному развитию гепато- и спленомегалии, гипертрофии межжелудочковой перегородки, гипертрансаминаземии. Ферментозаместительная терапия не препятствует нарастанию регургитации на аортальном клапане и прогрессированию стеноза позвоночного канала. Учитывая, что основным свойством ферментозаместительной терапии является её превентивное действие, оптимальным временем инициации лечения у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов является досимптомная стадия заболевания.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования и сформулированные в работе практические рекомендации используются при оказании медицинской помощи детям с МПС в консультативно-диагностическом центре и в отделении психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в психоневрологических отделениях и в консультативном поликлиническом отделении ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», в отделениях неврологии младшего и старшего возраста ГБУ «Республиканская детская клиническая больница им Е.П. Глинки».

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов настоящего исследования подтверждается достаточным для проведения статистического анализа количеством наблюдений, использованием современных методов обследования больных и статистического анализа полученных данных, а также выбором оптимального дизайна исследования, соответствующего поставленным задачам и цели диссертационной работы.

Апробация результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на XV Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 25-27 октября 2016 года), VIII Балтийском конгрессе по детской неврологии (Санкт-Петербург, 7-8 июня 2018 года), XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 16-18 февраля 2018 года), XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 15-17 февраля 2019 года), научно-практической конференции «Наставничество: диагностика и лечение синдрома Хантера в реальной клинической практике» (Москва, 31 мая-1 июня 2019 года, 31 января-1 февраля 2020 года), Всероссийском практическом мастер-классе «Диагностика и лечение синдрома Хантера» (Москва,

25-26 марта 2021 года), «Школе здоровья детей» (Новосибирск, 21-22 апреля 2021 года), V Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Орфанные болезни» (Москва, 8-9 июня 2023 года), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ORPHA-DA. Редкие болезни: от истоков к перспективам» (Москва, 15-16 ноября 2023 года), WORLD Symposium 2016 12th annual research meeting (Сан-Диего, США, 29 февраля-4 марта 2016 года), WORLD Symposium 2017 13th annual research meeting (Сан-Диего, США, 13-17 февраля 2017 года), WORLD Symposium 2019 15th annual research meeting (Орландо, США, 4-8 февраля 2019 года).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 22 печатные работы, в том числе статей в изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, – 8 (из них в журналах, индексируемых в SCOPUS, – 4), тезисов в изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, – 2, тезисов в материалах международных конгрессов – 4 (из них в журналах, индексируемых в SCOPUS, – 4).

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в участии в исследовательской работе на всех её этапах: в формулировании цели и задач, выборе дизайна исследования, отборе и анализе медицинской литературы по теме диссертации; анализе медицинской документации, результатов лабораторных и инструментальных исследований пациентов; самостоятельном сборе анамнестических данных, осуществлении неврологического осмотра пациентов; ретроспективном пересмотре изображений, полученных с помощью МРТ; статистической обработке и оценке полученных данных, формулировании выводов и практических рекомендаций по результатам проведённого анализа.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 256 страницах машинописного текста и состоит из обзора литературы; главы, освещающей материалы и методы исследования; 3 глав с описанием анализа собственных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также приложения с иллюстрациями нейровизуализационных изображений. Работа содержит 46 таблиц и 33 рисунка. Список использованной литературы включает 456 источников: 47 – отечественных и 409 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнялось в период с 2013 по 2023 год в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко). Набор пациентов проводился в отделении психоневрологии и нейрореабилитации (зав. отделением – д.м.н., профессор Л.М. Кузенкова) и в консультативно-диагностическом центре (руководитель – к.м.н. М.С. Петрачкова). Исследование было одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 11 совместного заседания Учёного совета и локального независимого этического комитета от 17 декабря 2013 года).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 122 ребёнка с установленным диагнозом МПС. 85 пациентов относились к нейронопатическому варианту течения, 37 – к ненейронопатическому. В Таблице 1 представлено распределение пациентов по типам и подтипам МПС, а также по вариантам течения в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирующего первичного поражения ЦНС.

Дизайн настоящего исследования построен в соответствии с обозначенными задачами и основной целью исследования (Рисунок 1).

Таблица 1. Распределение детей с МПС (n=122) по типам, подтипам и вариантам течения

Тип / Подтипы и варианты		I	II	III	IVA	VI
Всего		23	58	26	6	9
Подтип А		-	-	20	6	-
Подтип В		-	-	6	-	-
Нейронопатический	Гурлер	16	42	26	-	-
	Гурлер-Шейе	1				
Ненейронопатический	Гурлер-Шейе	5	16	-	6	9
	Шейе	1				

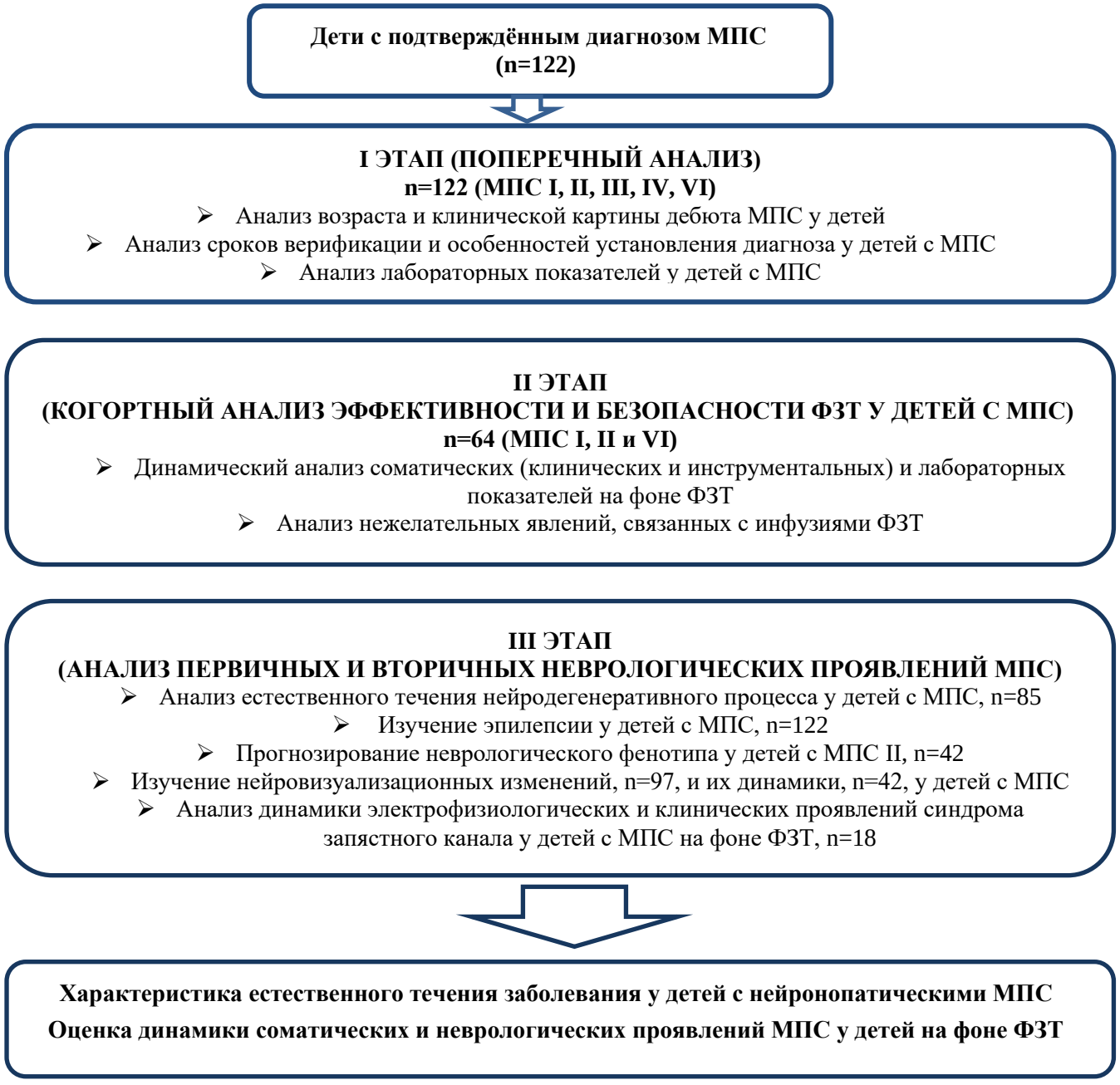


Рисунок 1. Дизайн исследования

Возраст начала наблюдения пациентов с МПС (n=122) в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России варьировал от 3 до 206 месяцев, медиана − 72 месяца, [интерквартильный размах (ИКР): 43;111 месяцев]. Медиана продолжительности наблюдения пациентов в центре составила 19 [1;51] месяцев, минимальный период − 1 месяц, максимальный период − 105 месяцев.

5 из 16 пациентов с МПС I Гурлер в возрасте от 11 до 25 месяцев была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). 64 из 90 (71%) пациентов с МПС I, II, VI получали ФЗТ: 9 детей с МПС I Гурлер, 4 ребёнка с МПС I Гурлер-Шейе, 1 – с МПС I Шейе, 37 – с тяжёлой формой МПС II, 8 – с лёгкой формой МПС II, 5 − с МПС VI. Пациенты с МПС I получали внутривенную ФЗТ препаратом ларонидаза, в дозе 0,58 мг/кг еженедельно, пациенты с МПС II – препаратом идурсульфаза, в дозе 0,5 мг/кг еженедельно, пациенты с МПС VI – препаратом галсульфаза, в дозе 1 мг/кг еженедельно. Медиана возраста начала ФЗТ у 64 пациентов с различными типами МПС относилась к 66 [36;102] месяцам (минимум – к 4, максимум – к 210 месяцам). При этом 20 мальчиков с МПС II начали получать лечение в возрасте младше 60 месяцев, 25 пациентов с МПС II – в возрасте старше 60 месяцев. Медиана продолжительности ФЗТ для всех пациентов (n=64) на момент последнего наблюдения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» составляла 31 [17;60] месяц (минимум – 2 инфузии, максимум − 94 месяца).

Для получения данных о включённых в исследование пациентах проводился **анализ медицинской документации**, оформленной по месту жительства и в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», **сбор анамнеза** и **жалоб**. Пациенты осматривались **неврологом, оториноларингологом (ЛОР-врачом), сурдологом**. Осмотр ЛОР-врача включал диагностическую эндоскопию носоглотки; осмотр сурдолога – инструментальное исследование слуховой функции, метод которого выбирался индивидуально для каждого пациента.

Лабораторные методы исследования включали: **общий** и **биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение ГАГ (в мг/ммоль креатинина) в разовой порции мочи** количественным методом с использованием диметилметиленового синего. Так как в норме с возрастом экскреция ГАГ с мочой уменьшается, для анализа данных использовались показатели, выраженные в процентах (%) превышения нормализованными значениями ГАГ верхней границы нормальных возрастных уровней, установленных Маянским Н.А. и соавт. (2013).

Инструментальные методы исследования соматических показателей включали: **ночной кардиореспираторный мониторинг (КРМ), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и эхокардиографию (ЭхоКГ).** На основании полученных по ЭхоКГ данных определяли показатель z-score толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) относительно площади поверхности тела, рассчитанной по формуле Du Bois D., Du Bois E.F.

Инструментальные методы исследования неврологических показателей включали: **видео-электроэнцефалографический (видео-ЭЭГ) мониторинг, электронейромиографию (ЭНМГ) срединных нервов, МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника (ШОП) и спинного мозга.** МРТ головного мозга, ШОП и спинного мозга проводилась на аппаратах GE Signa HDxt 1,5T (General Electric, GE Healthcare), GE Optima MR450w 1,5T (General Electric, GE Healthcare) и GE MR Discovery 750W 3,0T (General Electric, GE Healthcare), в режимах T1-взвешенного изображения, T2-взвешенного изображения и в режиме инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости (fluid attenuation inversion recovery, FLAIR), в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях. В процессе ретроспективного анализа изображений был вычислен показатель вентрикулярного индекса, оценены признаки гидроцефалии согласно Raybaund A. и Barkovich A.J. (2012). Показатель вентрикулярного индекса, являющийся мерой атрофии/гидроцефалии, рассчитывался как отношение вентрикулярного диаметра на уровне фронтальных рогов боковых желудочков к коронарному диаметру головного мозга на уровне полюсов фронтальных рогов боковых желудочков на соответствующем срезе. Характеристики гидроцефалии согласно Raybaund A. и Barkovich A.J. (2012) включали: расширение переднего или заднего кармана III желудочка, выгибание дна III желудочка вниз с уменьшением мамиллопонтинной дистанции, соответственное расширению боковых желудочков расширение височных рогов, показатель вентрикулярного угла (сужен при наличии гидроцефалии), показатель диаметра фронтального рога (расширен при наличии гидроцефалии), сглаженность кортикальных борозд. Вентрикулярный угол измерялся как угол

расхождения фронтальных рогов боковых желудочков; диаметр фронтального рога бокового желудочка – как наибольший диаметр фронтального рога, перпендикулярный продольной оси фронтального рога. Были оценены нейровизуализиационные изменения, характерные для МПС, по шкалам, предложенным Lee C. и соавт. (1993), Matheus M.G. и соавт. (2004), Manara R. и соавт. (2011), Alqahtani E. и соавт. (2014): расширение субарахноидальных пространств (САП) и III желудочка, изменение сигнала от белого вещества в T2 и FLAIR режимах; расширение периваскулярных пространств внутри мозолистого тела, в супратенториальном белом веществе, в области таламусов и/или базальных ганглиев, в мозжечке и в стволе головного мозга; аномалии турецкого седла, гиперостоз свода черепа, mega cisterna magna, мальформация Киари I, дисплазия зубовидного отростка аксиса, утолщение тканей вокруг зубовидного отростка аксиса, стеноз позвоночного канала, миелопатия, платиспондилия, аномалии межпозвонковых дисков.

Для статистических расчётов была использована программа STATISTICA 10 (StatSoft, Inc. 1984-2011). Описательная статистика представлена в виде медиана и [ИКР], минимальных и максимальных значений признака, абсолютных и/или относительных частот признака. Для анализа данных использовались метод ранговой корреляции Спирмена, метод Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона для парных сравнений, критерий МакНемара, метод Пирсона хи-квадрат, метод хи-квадрат с поправкой Йетса, метод точного критерия Фишера, вычисление различий между двумя пропорциями (двусторонний критерий) с использованием «вероятностного калькулятора», метод логистической регрессии. Сила корреляции была классифицирована как слабая при коэффициенте корреляции $|r|\leq 0{,}25$, как умеренная – при $0{,}25<|r|<0{,}75$, как сильная – при $|r|\geq 0{,}75$. Значение $p\leq 0{,}05$ было принято за статистически значимый уровень.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дебют и диагностика мукополисахаридозов у детей

Анализ возраста установления диагноза МПС (n=122) (Таблица 2) показал, что диагноз детям с ненейронопатическими МПС устанавливается значимо (p=0,005) позже, чем детям с нейронопатическими МПС.

Таблица 2. Возраст установления диагноза у детей с МПС (n=122)

Группы пациентов	Возраст установления диагноза в мес
МПС I,II,III,IVA,VI (n=122)	46 [29;72], 3-150
Нейронопатические формы МПС I,II и МПС III (n=85)	39 [24;61], 4-125[#]
Ненейронопатические формы МПС I,II и МПС IVA,VI (n=37)	55 [40;84], 3-150[#]
МПС I (n=23)	18 [11;53], 4-121
Нейронопатическая форма МПС I (n=17)	13 [9;21], 4-72
Ненейронопатическая форма МПС I (n=6)	58 [38;63], 36-121
МПС II (n=58)	46 [30;72], 3-150
Нейронопатическая форма МПС II (n=42)	45 [30;70], 4-125
Ненейронопатическая форма МПС II (n=16)	47 [27;85], 3-150
МПС III (n=26)	46 [34;72], 21-124
МПС IVA (n=6)	68 [46;73], 40-138
МПС VI (n=9)	60 [48;90], 21-143

Примечание. [#]p=0,005.

Количество врачей различных специальностей, наблюдавших до установления правильного диагноза каждого пациента с МПС по поводу симптомов основного заболевания, варьировало от 1 до 9 (Рисунок 2). 74% пациентов требовалось наблюдение 3 и более специалистов, следовательно диагноз им устанавливался после развития мультисистемного поражения. Специальности врачей, наблюдавших детей с МПС (n=122), вне профилактических осмотров, до установления правильного диагноза представлены на Рисунке 3.



Рисунок 2. Наблюдение детей с МПС (n=122) врачами различных специальностей до установления диагноза



Рисунок 3. Специалисты, наблюдавшие детей с МПС (n=122) до установления диагноза

В качестве дебютных симптомов учитывались признаки, расцененные как проявления МПС и зарегистрированные в течение первого месяца манифестации болезни. Наиболее частые (зарегистрированные у 5 и более % больных) дебютные симптомы у пациентов с различными типами МПС (n=122) были представлены пупочными и/или паховыми грыжами (30%), тугоподвижностью суставов (16%), шумным дыханием (16%), огрубением черт лица (9%), изменением клапанов сердца и/или кардиомиопатией (по данным УЗИ и/или аускультативным данным) (8%), задержкой речевого развития (7%), макроцефалией (6%), расширением ликворных пространств по данным нейросонографии (6%), дисплазией тазобедренных суставов (6%), деформацией грудной клетки (5%), снижением слуха (регистрацией положительного теста отоакустической эмиссии в роддоме) (5%). Наиболее специфичными среди менее частых симптомов дебюта были кифоз/деформация позвоночника (4%) и помутнение роговицы (3%).

Совокупная частота встречаемости в дебюте заболевания неврологических симптомов (изолированно или в сочетании), относящихся к первичному поражению ЦНС (задержки предречевого, речевого, психического развития, повышенной возбудимости, двигательной расторможенности, беспокойного сна, утраты речи, парапаретической походки, потери контроля над функциями тазовых органов, расширения ликворных пространств по нейросонографии (НСГ)), составила 6% (1/17) у пациентов с тяжёлой формой МПС I, 14% (6/42) – у пациентов с тяжёлой формой МПС II, 42% (11/26) – у пациентов с МПС III. Неврологические симптомы в дебюте заболевания у пациентов с ненейронопатическими МПС регистрировались ещё реже. Задержка речевого развития на фоне снижения слуха была отмечена у одного пациента с лёгкой формой МПС II, страбизм на фоне прогрессирующей гидроцефалии – у одной пациентки с МПС VI, расширение

ликворных пространств по НСГ – у двоих больных (1 – с лёгкой формой МПС I и 1 – с МПС VI). Таким образом, с экстраневральных симптомов заболевание дебютировало не только у большинства (89%, 33/37) пациентов с ненейронопатическими МПС, но и у большинства (79%, 67/85) больных с нейронопатическими МПС.

Возраст манифестации клинических проявлений и интервал между первыми клиническими проявлениями и установлением диагноза (диагностическое промедление) у пациентов с различными типами МПС представлены в Таблице 3. Медианы возраста манифестации заболевания у пациентов со всеми типами МПС, за исключением МПС VI, относились к первому году жизни, в то время как для всех типов МПС, кроме тяжёлой формы МПС I, был характерен длительный диагностический поиск (диагностическое промедление). Так, медианы временных интервалов между дебютом заболевания и установлением диагноза при тяжёлой и лёгкой формах МПС II, при МПС III и при МПС VI превышали 2,5 года, а при лёгкой форме МПС I и при МПС IVA – 4 года.

Таблица 3. Возраст манифестации и интервал между манифестацией и установлением диагноза МПС у детей (n=122)

Тип МПС	Возраст манифестации в мес	Диагностическое промедление в мес
МПС I нейронопатический (n=17)	1 [0;2], 0-8	12 [8;18], 1-72
МПС I ненейронопатический (n=6)	4,5 [0;12], 0-18	49 [38;60], 18-120$^{\#}$
МПС II нейронопатический (n=42)	1,5 [0;12], 0-30	35,5 [18;56], 4-110**
МПС II ненейронопатический (n=16)	5 [2;11,5], 0-68	38,5 [11,5;60],0-144§
МПС III (n=26)	6 [3;18], 0-60	40,5 [24;57], 7-100***
МПС IVA (n=6)	7 [6;12], 0-66	49,5 [34;63], 7-132$^{\&}$
МПС VI (n=9)	14 [12;36], 6-136	34 [30;36], 7-72 $^{\mu}$
Все типы МПС (n=122)	5 [0;12], 0-136	36 [17;55], 0-144

Примечание. По сравнению с нейронопатической формой МПС I: $^{\#}$p=0,008; **p=0,002; §p=0,048; ***p<0,001; $^{\&}$p=0,036; $^{\mu}$p=0,033.

Лабораторные показатели у детей с мукополисахаридозами

Рассмотрение результатов биохимического анализа крови 113 детей с МПС, не получавших до проведения лабораторного исследования патогенетического лечения (ФЗТ, ТГСК), показало, что бессимптомное повышение показателя аланинаминотрансферазы (АЛТ) имело место у 47 из 113 (42%), а бессимптомное повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) – у 42 из 113 (37 %) пациентов с различными типами МПС. При этом гипертрансаминаземия регистрировалась значимо чаще у пациентов с МПС, сопровождающимися накоплением гепарансульфата (МПС I, II и III), чем у пациентов с МПС, не сопровождающимися накоплением гепарансульфата (МПС IVA и МПС VI): 48% по сравнению с 0% (p=0,001) для показателя АЛТ, 42% по сравнению с 7% (p=0,019) для показателя АСТ.

Анализ результатов общего анализа крови 108 детей с МПС показал, что у 20 из 108 (19%) пациентов зафиксировано наличие флюктуирующей или персистирующей тромбоцитопении. Отклонение уровня тромбоцитов имело место у 14% детей с МПС I, 19% – с МПС II, 31% – с МПС III. У детей с МПС IVA и VI лабораторные изменения отсутствовали.

Эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами

Анализ динамики степеней гипертрофии нёбных миндалин (n=30) и аденоидов (n=28), а также показателей КРМ (средней сатурации (n=14) и индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) (n=13)) у детей с МПС на фоне ФЗТ (продолжительностью 34 [14;45], 27 [15;40] и 37 [23;48] месяцев соответственно) показал отсутствие значимых изменений (Рисунок 4).

Степени тугоухости у детей с МПС (n=20) на фоне ФЗТ, продолжительностью 23 [13;27] месяца, также не изменились: 2 [0;2,5] по сравнению с 2 [0;3] (p=0,307) и 2 [0;3] по сравнению с 2 [0;3] (p=0,919) для правого и левого уха соответственно.

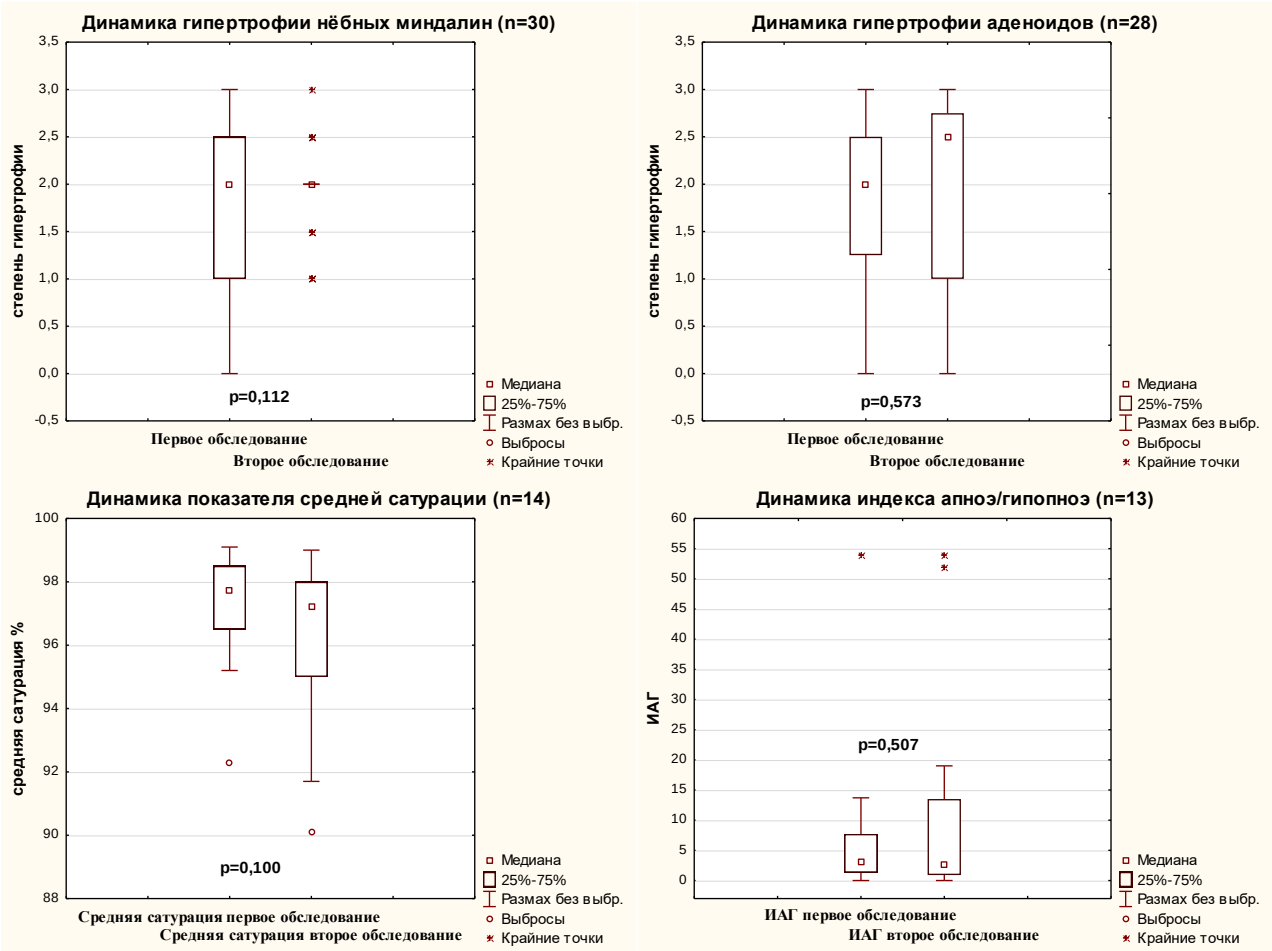


Рисунок 4. Динамика степеней гипертрофии нёбных миндалин и аденоидов, показателей КРМ (средней сатурации % и ИАГ) на фоне ФЗТ у детей МПС

Анализ динамики показателей ЭхоКГ в общей группе детей с МПС I, II и VI (n=45) (Таблица 4) и в группе детей с тяжёлой формой МПС II (n=28) (Таблица 5) на фоне ФЗТ (продолжительностью 32 [17;61] и 32 [23;63] месяца соответственно) выявил отсутствие значимых изменений степеней регургитации на клапане лёгочной артерии (КЛА), митральном (МК) и трикуспидальном клапанах (ТК), а также толщины ЗСЛЖ. У пациентов с тяжёлой формой МПС II (n=28) ФЗТ приводила к уменьшению толщины МЖП (p=0,037). Нарастание регургитации на АоК отмечено в общей группе детей с МПС (p=0,004), несмотря на лечение.

У детей с МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте до 60 месяцев (n=18), на фоне лечения имело место нарастание регургитации на АоК с 0 [0;0] до 0 [0;1] степени (p=0,05), у детей с МПС II, начавших получать ФЗТ после 60 месяцев жизни (n=16), – уменьшение толщины МЖП с 2,28 [0,84;4,0] до 0,56 [−0,18;1,56] z-score (p=0,017).

Таблица 4. Динамика показателей ЭхоКГ у детей с МПС (n=45) на фоне ФЗТ

Показатели	Первое обследование n=45	Второе обследование n=45	p
Регургитация на АоК	0 [0;1], 0-4	1 [0;2], 0-4	**0,004**
Регургитация на КЛА	0 [0;1], 0-1	0 [0;0], 0-1	0,339
Регургитация на МК	1 [1;2], 0-4	2 [1;2], 0-4	0,898
Регургитация на ТК	1 [0;1], 0-3	0 [0;1], 0-2	0,231
Z-score толщины МЖП	1 [0,27;2,53], −1,5-5,33	0,78 [0,33;1,56], −0,63-3,78	0,085
Z-score толщины ЗСЛЖ	0,09 [−0,53;0,94], −1,29-4,47	0,29 [−0,25;0,94], −1,08-2,82	0,453

Таблица 5. Динамика показателей ЭхоКГ у детей с тяжёлой формой МПС II (n=28) на фоне ФЗТ

Показатели	До ФЗТ n=28	На фоне ФЗТ n=28	p
Регургитация на АоК	0,5 [0;1,5], 0-4	1 [0;2], 0-4	0,055
Регургитация на КЛА	0 [0;1], 0-1	0 [0;1], 0-1	0,638
Регургитация на МК	2 [1;2], 0-4	2 [1;2], 0-4	0,472
Регургитация на ТК	1 [0;1,5], 0-3	1 [0;1,5], 0-2	0,861
Z-score толщины МЖП	1,33 [0,67;3,0], −1,5-5,33	0,78 [0,21;1,56], −0,63-3,78	**0,037**
Z-score толщины ЗСЛЖ	−0,08 [−0,53;1,0], −1,29-4,47	0,28 [−0,27;0,78], −0,82-2,82	0,927

Наличие или отсутствие гепато- и спленомегалии по данным УЗИ до и на фоне ФЗТ (продолжительностью 32 [22;62] и 32 [23;62] месяца соответственно) было оценено в общей группе детей с МПС I, II и VI (n=40) и в группе детей с тяжёлой формой МПС II (n=28). У 15 из 37 (41%) детей с МПС, имевших до начала ФЗТ гепатомегалию, размеры печени нормализовались на фоне лечения; у 3 пациентов с отсутствием гепатомегалии на момент начала терапии установлено её появление на фоне ФЗТ (p=0,01). У 16 из 33 (49%) детей с МПС, имевших до начала ФЗТ спленомегалию, отмечалась нормализация размеров селезёнки; во время лечения ни у кого из 7 пациентов с отсутствием спленомегалии на момент начала терапии не наросли размеры селезёнки выше нормальных значений (p<0,001). У 9 из 26 (35%) детей с тяжёлой формой МПС II, имевших до начала ФЗТ гепатомегалию, размеры печени нормализовались; у 2 пациентов с отсутствием гепатомегалии на момент начала терапии размеры печени наросли на фоне лечения (p=0,07). У 12 из 25 (48%) детей с наличием спленомегалии до начала ФЗТ размеры селезёнки нормализовались на фоне лечения, ни у кого из 3 пациентов с отсутствием спленомегалии на момент начала терапии размеры селезёнки не наросли выше нормальных значений (p=0,002).

В общей группе детей с МПС I, II и VI (n=33) и в группе детей с тяжёлой формой МПС II (n=15) на фоне ФЗТ (продолжительностью 27 [12;44] и 27 [21;61] месяцев соответственно) отмечено значимое уменьшение экскреции ГАГ с мочой на 345 [146;522] и 357 [266;786] % превышения верхней границы возрастной нормы (Рисунок 5). Нормализация показателя ГАГ отмечена у 12 из 33 (36%) детей с МПС I, II и VI и у 4 из 15 (27%) пациентов с тяжёлой формой МПС II.

Как у пациентов с МПС II, начавших ФЗТ в возрасте младше 60 месяцев (n=11), так и у пациентов с МПС II, начавших лечение в возрасте старше 60 месяцев жизни (n=8), было продемонстрировано значимое по сравнению с показателем до начала лечения снижение экскреции ГАГ на фоне ФЗТ: с 398 [253;791] до 94 [0;146] (p=0,003) и с 448 [209;953] до 22 [0;203] (p=0,05) % превышения верхней границы возрастной нормы соответственно. Нормализация показателей выделения ГАГ с мочой имела место у 4 из 11 (36%) детей, начавших ФЗТ в возрасте младше 60 месяцев жизни, и у 3 из 8 (38%) детей, начавших ФЗТ в возрасте старше 60 месяцев жизни.

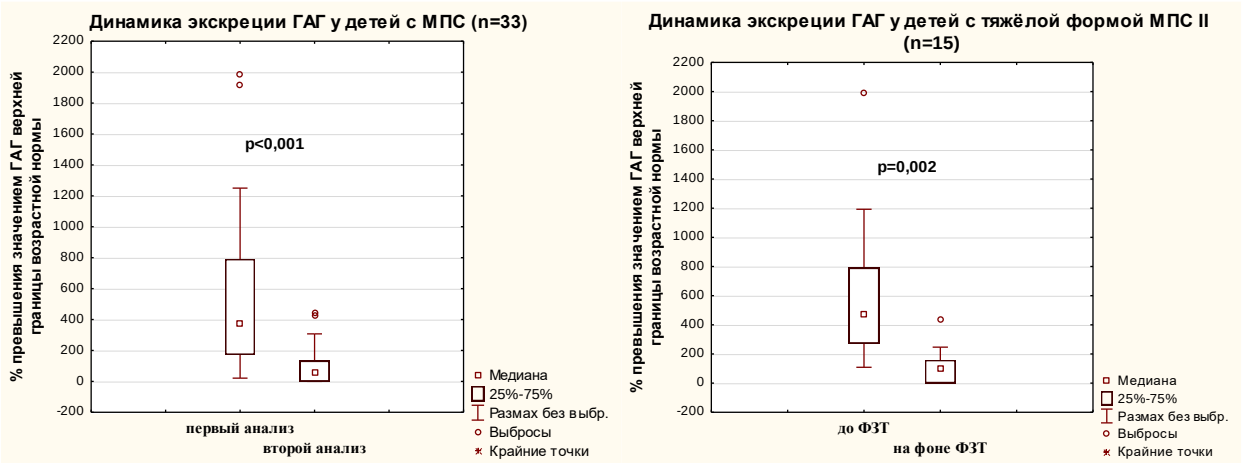


Рисунок 5. Динамика экскреции ГАГ у детей с МПС I, II и VI (n=33) и у детей с тяжёлой формой МПС II на фоне ФЗТ

После начала ФЗТ нормализация показателей АЛТ и АСТ имела место у 20 из 24 (83%) и у 22 из 26 (85%) детей с МПС, демонстрировавших повышение показателей до начала лечения, соответственно. Ни у кого из 26 детей с нормальными показателями АЛТ до начала ФЗТ не зафиксировано повышения значений АЛТ на фоне лечения ($p<0,001$). У 2 из 24 детей с нормальными показателями АСТ до начала терапии отмечалось нарастание показателя выше верхней границы нормы на фоне лечения ($p<0,001$).

Связанные с инфузиями нежелательные явления отмечались у 37 из 64 (58%) пациентов, получавших ФЗТ ларонидазой, идурсульфазой или галсульфазой. Повышение температуры тела и аллергические реакции со стороны кожи, подкожно-жировой клетчатки, слизистых оболочек (отёк, гиперемия лица, онемение языка, конъюнктивит, сыпь, кожный зуд) имели место как у пациентов с нейронопатическими МПС, так и у пациентов с ненейронопатическими МПС. Реакции со стороны ЦНС (возбуждение, судороги, тремор), сердечно-сосудистой системы (повышение АД, тахикардия), дыхательной системы (бронхоспазм, кашель, одышка, тахипноэ), пищеварительной системы (рвота, диарея, боль в животе) встречались в основном у пациентов с нейронопатическими МПС. Совокупная частота встречаемости реакций со стороны ЦНС и/или внутренних органов у детей с нейронопатическими и ненейронопатическими МПС составила 40% (19/47) и 12% (2/17) соответственно ($p=0,064$), у детей с нейронопатической и ненейронопатической формами МПС II – 46% (17/37) и 13% (1/8) соответственно ($p=0,119$). У 70,3% пациентов нежелательные явления впервые возникали во время 1-го месяца терапии, у 8,1% – во время 2-го месяца терапии, у 5,4% – во время 3-го месяца терапии, у 16,2% пациентов нежелательные явления, связанные с инфузиями, впервые возникали после 3-го месяца терапии. У 31 из 35 (89%) больных, получавших ФЗТ в течение 3 и более месяцев и испытывавших реакции, связанные с инфузиями, к моменту последнего наблюдения период неосложнённого введения препаратов превышал 1 месяц, медиана составляла 29 [17;57] месяцев, минимум – 5, максимум – 79 месяцев. Три пациента с тяжёлой формой МПС II, получавших ФЗТ в течение 5, 32 и 46 месяцев соответственно, продолжали испытывать реакции, связанные с инфузиями. Один пациент с тяжёлой формой МПС II был вынужден дважды прервать лечение из-за реакций, связанных с введением идурсульфазы.

В целом, удовлетворительный профиль безопасности лечения был характерен для 54 из 56 (96%) пациентов, получающих ФЗТ более 3 месяцев. Все нежелательные явления, связанные с инфузиями, были купированы приостановлением или прекращением инфузий, введением антигистаминных препаратов и/или кортикостероидов, а также проведением другой посиндромной терапии по показаниям. У двоих пациентов с тяжёлой формой МПС II, начавших лечение в возрасте 40 и 28 месяцев соответственно, во время лечения рекомбинантной человеческой идуронат-2-сульфатазой возникли лабораторные изменения в виде макро- и микрогематурии, протеинурии, гипоальбуминемии, гипопротеинемии. У первого пациента также имело место повышение артериального давления. Оба ребёнка испытывали повторные нежелательные явления, связанные с инфузиями, требующие назначения кортикостероидов у обоих детей и двукратного прерывания ФЗТ на 10 и 16 недель соответственно – у первого пациента.

Неврологические проявления мукополисахаридозов у детей

Сроки манифестации неврологических симптомов у детей с тяжёлой формой МПС II и у детей с МПС III представлены на Рисунках 6 и 7 соответственно. Согласно данным Рисунков 6,7, у детей с тяжёлой формой МПС II и с МПС III прогрессирование нейродегенеративного процесса дебютировало с задержки речевого (в возрасте 30 [24;40] и 32 [24;43] месяцев соответственно) и психического развития (в возрасте 32 [24;43] и 36 [24;45] месяцев соответственно), нарушений поведения (в возрасте 36 [23;54] и 34 [18;52] месяцев соответственно) и гиперактивности (в возрасте 38 [19;63] и 43 [24;52] месяцев соответственно). В динамике пациенты утрачивали высшие корковые функции; появлялись и прогрессировали симптомы поражения кортикоспинальных (утрата моторных навыков на фоне возникновения парезов/параличей, повышение сухожильных рефлексов, повышение мышечного тонуса в конечностях, появление патологических симптомов) и кортикобульбарных трактов (дисфагия, псевдобульбарный аффект). Утрата речи относилась к возрасту 89 [72;114] и 72 [60;81] месяцев, навыка самостоятельной ходьбы – к возрасту 136 [100;155] и 112 [103;138] месяцев, дисфагия развивалась в возрасте 108 [89;133] и 76 [54;102] месяцев у детей с

тяжёлой формой МПС II и с МПС III соответственно. Гиперактивность и нарушения поведения уменьшались/регрессировали по мере нарастающего поражения ЦНС: к 93 [68;120] и 109 [93;128] месяцам у пациентов с тяжёлой формой МПС II и к 100 [72;108] и 113 [106;126] месяцам у детей с МПС III соответственно. Первыми проявлениями регресса двигательных функций, обусловленного в основном центральными парезами/плегией конечностей, у пациентов с нейронопатическими МПС были утомляемость при ходьбе, изменение паттерна передвижения с появлением парапаретической походки, нарушение равновесия и падения при ходьбе (динамическая атаксия), постуральная нестабильность.

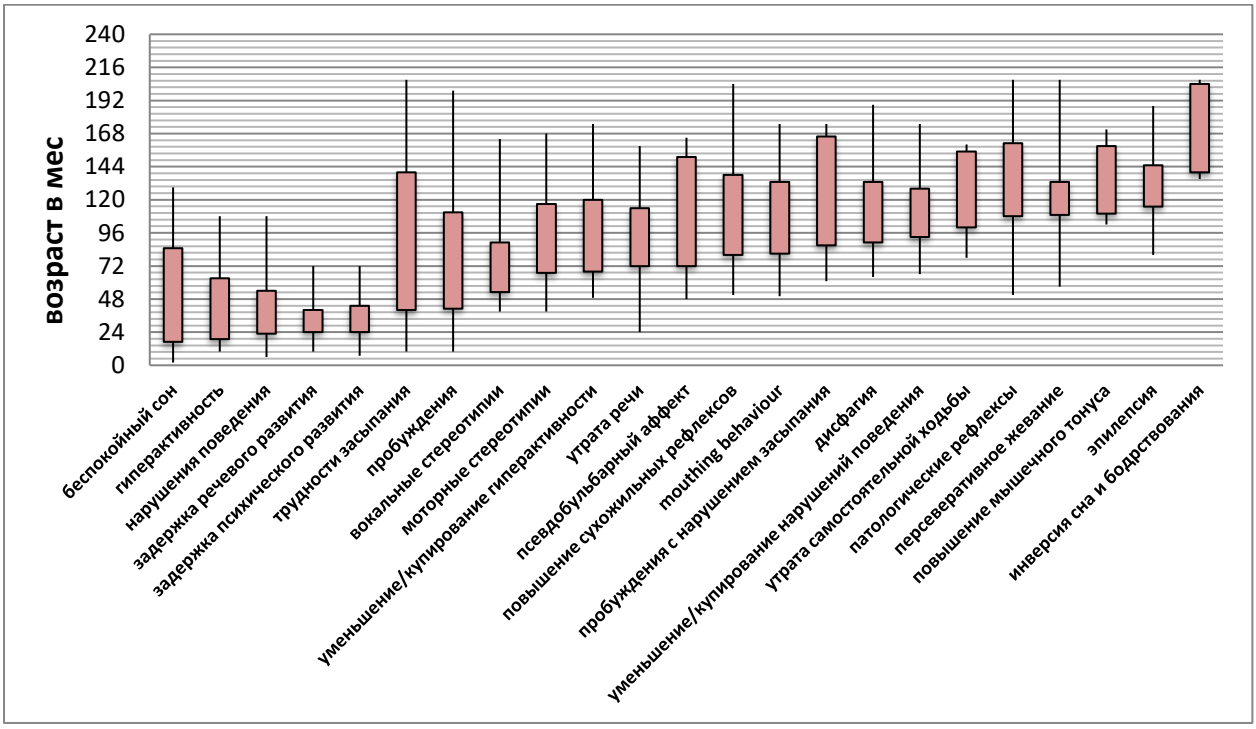


Рисунок 6. Манифестация неврологических симптомов у детей с тяжёлой формой МПС II

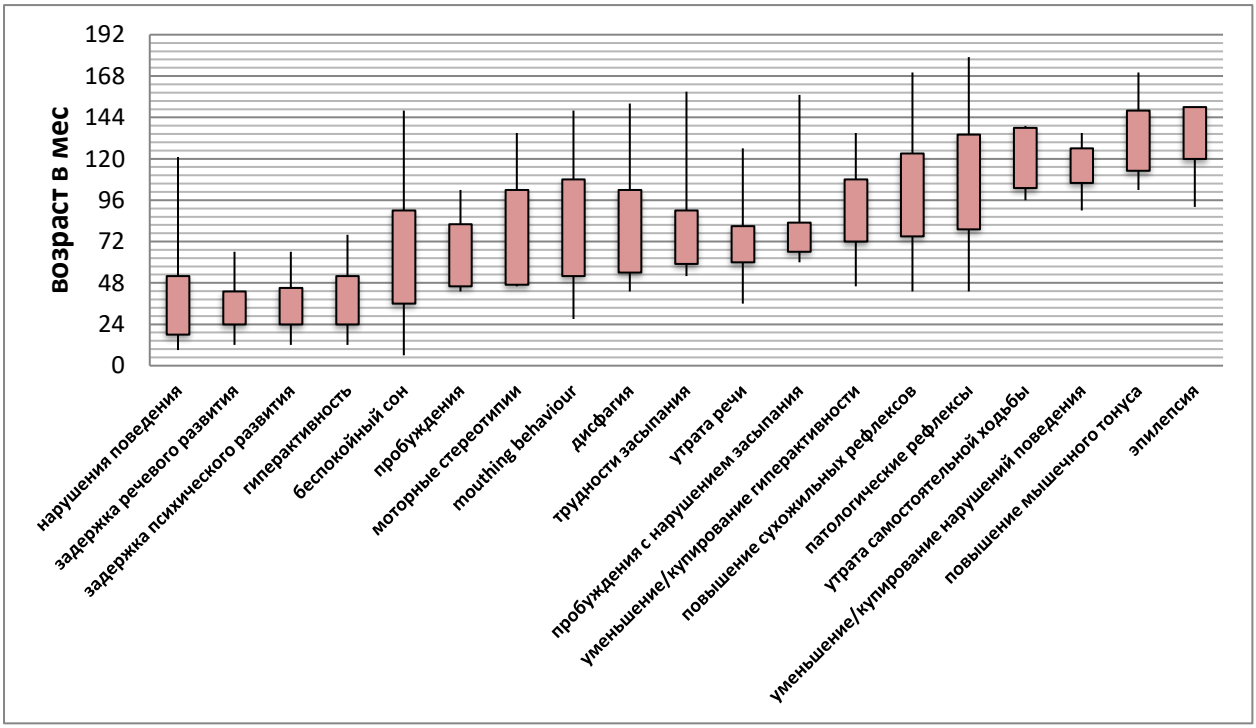


Рисунок 7. Манифестация неврологических симптомов у детей с МПС III

Из 122 пациентов с МПС эпилепсия на основании наличия повторных неспровоцированных приступов или единственного приступа, клинически расцененного как эпилептический, при наличии межприступной эпилептиформной активности по данным ЭЭГ (согласно определению International League Against Epilepsy, 2014), была диагностирована у 21 ребёнка (17%). Среди детей с диагностированной эпилепсией было 3 пациента с МПС I Гурлер, 11 – с тяжёлой формой МПС II, 7 – с МПС III. Из пяти пациентов, перенесших ТГСК, эпилептические приступы имели место у одного мальчика. Ни у кого из пациентов с ненейронопатическими МПС не было указаний на эпилептические приступы. Медиана возраста дебюта эпилепсии у пациентов с различными нейронопатическими типами МПС на фоне естественного течения заболевания (n=20) относилась к 129 [107;145] месяцам.

Дети, страдавшие эпилепсией, демонстрировали клинический полиморфизм приступов, чаще других регистрировались билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным моторным и неуточнённым дебютом (у 65% больных). Острые симптоматические приступы, связанные с осложнениями основного заболевания, имели место у троих детей. Среди причин были: ишемический инсульт, связанный с течением инфекционного заболевания и иммуносупрессивной терапией по поводу реакции «трансплантат против хозяина»; ишемический инсульт на фоне течения ОРИ с кишечным синдромом; острое кровоизлияние в область подострой субдуральной гематомы. Вероятность возникновения эпилепсии в течение 2 лет после выявления эпилептиформной активности по данным ЭЭГ была оценена у 13 пациентов с нейронопатическими МПС. Эпиактивность до или без возникновения приступов в период наблюдения была зафиксирована у всех 13 пациентов, а время наблюдения детей после выявления эпиактивности, не обусловившей назначение антиэпилептической терапии (АЭТ), составляло не менее 2 лет. В течение 2 лет после первичной регистрации эпиактивности эпилептические приступы возникли у 3 из 13 (23%) пациентов, у 10 (77%) пациентов в течение указанного периода после выявления эпиактивности приступы отсутствовали (p=0,006).

Анализ лабораторных показателей у детей с МПС, получающих АЭТ, показал отклонения в показателях АЛТ и АСТ, уровне альбумина и тромбоцитов. Выходящие за пределы референсных значений показатели трансаминаз на фоне АЭТ с их нарастанием по сравнению с показателями, регистрировавшимися до введения или изменения доз антиэпилептического препарата, зафиксированы у 4 из 21 (19%) пациента. У 71% (5/7) больных на фоне терапии вальпроевой кислотой развилась гипоальбуминемия, при этом разница между показателями альбумина в плазме крови до и после назначения АЭТ была значима (p=0,018). У 69% (9/13) больных, имевших нормальные уровни тромбоцитов в крови до назначения вальпроевой кислоты, на фоне терапии развилась тромбоцитопения. Разница между уровнями тромбоцитов в крови до и после назначения АЭТ была значима (p=0,003), а между дозой вальпроевой кислоты в мг/кг в сутки и показателем тромбоцитов крови имела место умеренная отрицательная взаимосвязь ($r = -0{,}43$, $p<0{,}05$).

Методом логистической регрессии было проведено исследование связи итогового неврологического фенотипа с наличием двух навыков раннего развития (полного дневного и ночного контроля над функциями тазовых органов к 3 годам и построения распространённых предложений к 3 годам) у 42 пациентов с МПС II (29 – с тяжёлой формой и 13 – с лёгкой формой), подробные данные о развитии которых были известны, а на момент последнего наблюдения клиническое течение заболевания было очевидным. Было вычислено, что при отсутствии двух навыков или при наличии только одного навыка к 3 годам следует ожидать развития в динамике нейронопатического фенотипа, в то время как при сохранности обоих навыков к 3 годам нужно предполагать наличие лёгкого типа течения заболевания ($p<0{,}001$). Правильность предсказания нейронопатического фенотипа в нашем наблюдении составила 100%, лёгкого течения – 77%.

Поперечный сравнительный анализ показателей МРТ головного мозга был проведен у 97 детей с МПС: 65 – с нейронопатическими МПС (11 – с МПС I, 32 – с МПС II, 22 – с МПС III), 32 – с ненейронопатическими МПС (3 – с МПС I, 14 – с МПС II, 6 – с МПС IVA, 9 – с МПС VI). 69 из 97 пациентов относились к МПС, сопровождающимся накоплением дерматансульфата (МПС I, II и VI), 28 – к МПС, не сопровождающимся накоплением дерматансульфата (МПС III и IVA). Анализ показал, что расширение САП, отражающее атрофический процесс, было характерно для всех нейронопатических МПС и наиболее выражено при МПС III (p=0,011 – по сравнению с

нейронопатической формой МПС I, p<0,001 – по сравнению с ненейронопатической формой МПС II, p=0,007 – по сравнению с МПС IVA, p=0,011 – по сравнению с МПС VI). Признаки расширения внутренних ликворных пространств (увеличение диаметра фронтального рога, расширение III желудочка) и увеличение вентрикулярного индекса были выражены в большей степени у пациентов с нейронопатическими МПС (p<0,001 – для трёх показателей по сравнению с ненейронопатическими МПС), однако встречались и у пациентов с МПС VI, отражая у последних наличие гидроцефального процесса. Было показано, что пациенты с МПС, сопровождающимися накоплением дерматансульфата, находятся в группе риска развития нейровизуализационных (сужения вентрикулярного угла (p=0,015 по сравнению с МПС, не сопровождающимися накоплением дерматансульфата), расширения переднего кармана III желудочка (p=0,03), соответственного расширению боковых желудочков расширения височных рогов (p=0,009)) и клинических проявлений гидроцефалии. Продемонстрирована наибольшая частота гиперостоза черепа (64%) у пациентов с МПС III (p=0,004 – по сравнению с тяжёлой формой МПС I, p=0,001 – по сравнению с тяжёлой и лёгкой формами МПС II).

Учитывая рассмотренное выше сочетание гиперостоза черепа и атрофии головного мозга у пациентов с МПС III, связь бинарного признака гиперостоза и качественного порядкового признака степени расширения САП была проанализирована методом логистической регрессии на основании данных МРТ головного мозга 97 детей с МПС. Было показано, что в случае расширения САП 0-1 степени не следует ожидать развития гиперостоза, а в случае расширения САП 2-3 степени – должен развиться гиперостоз (p<0,001).

В процессе анализа нейровизуализационных изменений у троих детей было зарегистрировано субдуральное скопление жидкости: субдуральные гигромы в лобно-теменных отделах с двух сторон и парасагиттально в области правой затылочной доли – у девочки с МПС I Гурлер; подострая/хроническая субдуральная гематома правой гемисферы, компримирующая правое полушарие и правый боковой желудочек, – у мальчика с МПС IIIB; диффузная пахименингеальная гиперинтенсивность и области тонкой субдуральной эффузии в лобных и затылочных областях – у девочки с МПС IIIA.

В Таблице 6 отражена динамика ключевых показателей МРТ головного мозга у детей с нейронопатическим МПС II (n=14) и МПС III (n=12). Временной интервала между первой и последней МРТ у пациентов с тяжёлой формой МПС II составил 24 [22;32] месяца, у пациентов с МПС III – 20 [13;33] месяцев.

Таблица 6. Динамика показателей МРТ головного мозга у детей с нейронопатическими МПС

Показатель	Тяжёлая форма МПС II (n=14)			МПС III (n=12)		
	Первая МРТ	Вторая МРТ	***p***	Первая МРТ	Вторая МРТ	***p***
Вентрикулярный индекс, %	37 [30;49] 26-66	44 [33;63] 29-100	**0,002**	43 [34;47] 29-59	47 [38;56] 31-62	**0,003**
Вентрикулярный угол, градусы	95 [79;97] 55-120	88 [73;99] 43-117	**0,025**	108 [97;115] 88-123	99 [93;103] 90-138	0,272
Диаметр фронтального рога, см	0,76 [0,51;1,36] 0,13-2,56	1,14 [0,51;2,22] 0,19-3,22	**0,004**	1,18 [0,46;1,43] 0,34-2,42	1,19 [0,81;1,99] 0,55-2,17	0,06
Расширение III желудочка, степень	2 [1;3] 0-3	3 [2;3] 0-3	**0,043**	3 [2;3] 2-3	3 [3;3] 2-3	0,068
Расширение САП, степень	2 [1;2] 1-3	2 [1;3] 1-3	0,068	2 [1;3] 1-3	3 [2;3] 1-3	**0,028**

Было продемонстрировано, что в динамике у детей с нейронопатической формой МПС II происходит значимое нарастание вентрикулярного индекса, диаметра фронтального рога бокового

желудочка и степени расширения III желудочка, а также сужение вентрикулярного угла; у пациентов с МПС III в динамике значимо увеличился вентрикулярный индекс и степень расширения САП. У 12 пациентов с МПС II, получающих ФЗТ в период динамического визуализационного наблюдения, несмотря на проводимое лечение, отмечено значимое нарастание вентрикулярного индекса (p=0,005), сужение вентрикулярного угла (p=0,046), увеличение диаметра переднего рога бокового желудочка (p=0,01).

Поперечный сравнительный анализ МРТ ШОП и спинного мозга (n=97) показал, что выраженная дисплазия зубовидного отростка аксиса характерна для детей с тяжёлыми формами МПС I (медиана – 2 [2;2], p=0,044 – по сравнению с МПС III) и МПС II (медиана – 2 [1;2]) и для детей с МПС IVA (медиана – 2 [2;2], p=0,01, p=0,002, p=0,016 – по сравнению с лёгкой формой МПС II, по сравнению с МПС III и МПС VI соответственно). Значительный стеноз позвоночного канала на уровне ШОП и/или краниовертебрального перехода регистрировался у детей с МПС I, IVA и VI: медиана степени стеноза у пациентов с тяжёлой формой МПС I – 2 [0;2] (p=0,01 – по сравнению с МПС III), у пациентов с лёгкой формой МПС I – 2 [1;4], у пациентов с МПС IVA – 2 [1;3] (p=0,032 – по сравнению с лёгкой формой МПС II, p=0,003 – по сравнению с МПС III), у пациентов с МПС VI – 3 [2;4] (p=0,046, p=0,003, p=0,002, p<0,001 – по сравнению с тяжёлыми формами МПС I и МПС II, лёгкой формой МПС II и по сравнению с МПС III соответственно). Осложнение стеноза позвоночного канала в виде миелопатии в отсутствие сопутствующих предрасполагающих анатомических факторов отмечалось при тех же типах МПС (МПС I, МПС IVA и МПС VI).

В Таблице 7 представлена динамика показателей МРТ ШОП и спинного мозга у детей с МПС (n=42: 5 – с МПС I, 18 – с МПС II, 12 – с МПС III, 5 – с МПС IVA, 2 – с МПС VI). Временной интервал между исследованиями составлял 25 [17;35] месяцев. Было показано значимое уменьшение степени дисплазии зубовидного отростка аксиса и значимое нарастание стеноза позвоночного канала. Улучшение показателя зуба аксиса имело место у 6, получавших ФЗТ, детей с МПС: 1 – с МПС I, 3 – с МПС II, 2 – с МПС VI (p=0,028 для группы детей, получающих ФЗТ, n=23). Нарастание степени стеноза спинального канала имело место у 10 из 42 (24%) больных: 3 – с МПС I, 4 – с МПС II, 2 – с МПС IVA, 1 – с МПС VI. 7 из 10 получали ФЗТ (p=0,018 для группы детей, получающих ФЗТ, n=23).

Таблица 7. Динамика показателей МРТ ШОП и спинного мозга у детей с МПС (n=42)

Показатель	Пациенты с МПС (n=42)		
	Первая МРТ	Вторая МРТ	***p***
Дисплазия зубовидного отростка, степень	1 [1;2], 0-2	1 [1;2], 0-2	**0,028**
Утолщение тканей вокруг зуба аксиса, степень	1 [1;1], 0-1	1 [1;1], 0-1	1,0
Стеноз позвоночного канала, степень	0 [0;1], 0-5	1 [0;2], 0-5	**0,005**
Миелопатия, степень	0 [0;0], 0-3	0 [0;0], 0-3	§

Примечание. § ни у кого из 42 пациентов не изменилась степень миелопатии.

Анализ динамики показателей ЭНМГ срединных нервов у 18 детей с МПС, получавших ФЗТ в течение 17 [12;28] месяцев между первым и вторым исследованием, показал отсутствие обратного развития и прогрессирования изменений, соответствующих карпальному туннельному синдрому (p>0,05 для всех электрофизиологических показателей).

ВЫВОДЫ

1. При нейронопатической и ненейронопатической форме мукополисахаридоза I типа медиана возраста дебюта составляет 1 и 4,5 месяца соответственно, при нейронопатической и ненейронопатической форме мукополисахаридоза II типа – 1,5 и 5 месяцев соответственно, при мукополисахаридозе III типа – 6 месяцев, при мукополисахаридозе IVA типа – 7 месяцев, при мукополисахаридозе VI типа – 14 месяцев.
2. У большинства пациентов с ненейронопатическими (89%) и нейронопатическими (79%) мукополисахаридозами дебют заболевания представлен соматическими проявлениями. Наиболее частыми и/или специфичными клиническими симптомами дебюта (n=11) являются паховые и/или пупочные грыжи (30%), шумное дыхание (16%), тугоподвижность/контрактуры суставов (16%), огрубение черт лица (9%), изменения со стороны сердца в виде клапанной патологии и/или

кардиомиопатии (8%), макроцефалия/изменение формы черепа (7%), дисплазия тазобедренных суставов (6%), деформация грудной клетки (5%), снижение слуха (5%), кифоз/деформация позвоночника (4%), помутнение роговицы (3%).

3. У 74% детей диагностирование мукополисахаридозов происходит после развития мультисистемного поражения, медианный возраст верификации диагноза составляет 46 месяцев. Диагноз ненейронопатических мукополисахаридозов устанавливается значительно позже, чем нейронопатических мукополисахаридозов (p=0,005). Для нейронопатической формы мукополисахаридоза I типа характерно наименьшее, равное 12 месяцам, диагностическое промедление, тогда как ненейронопатическая форма мукополисахаридоза I типа и мукополисахаридоз IVA типа выявляются с наибольшим диагностическим промедлением, превышающим 4 года.

4. Естественное течение нейронопатической формы мукополисахаридоза II типа и мукополисахаридоза III типа характеризуется прогрессирующей потерей высших корковых и моторных функций, манифестирующей с задержки психоречевого развития в медианном возрасте 32 и 36 месяцев соответственно. К медианному возрасту 89 и 72 месяцев полностью утрачивается речь, к 136 и 112 месяцам – навык самостоятельной ходьбы, к 108 и 76 месяцам соответственно нарушается функция глотания. Двигательная расторможенность и нарушения поведения дебютируют в медианном возрасте 38 и 36 месяцев при мукополисахаридозе II типа, 43 и 34 месяцев – при мукополисахаридозе III типа, регрессируют к 109 и 113 месяцам соответственно.

5. У детей с нейронопатическими мукополисахаридозами эпилепсия дебютирует в медианном возрасте 129 месяцев, у большинства (65%) пациентов имеют место билатеральные тонико-клонические судороги с фокальным моторным и неуточнённым дебютом. В течение 2 лет после первичной регистрации эпиактивности у 77% детей с нейронопатическими мукополисахаридозами эпилептические приступы отсутствуют, и только у 23% – дебютирует эпилепсия (p=0,006).

6. Нейровизуализационными маркёрами прогрессирования заболевания у детей с нейронопатической формой мукополисахаридоза II типа служат увеличение вентрикулярного индекса (p=0,002), III желудочка (p=0,043), диаметра переднего рога бокового желудочка (p=0,004), сужение вентрикулярного угла (p=0,025); у пациентов с мукополисахаридозом III типа – нарастание вентрикулярного индекса (p=0,003) и степени расширения субарахноидальных пространств (p=0,028).

7. У детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов положительное влияние ферментозаместительной терапии подтверждается снижением основного лабораторного маркёра активности патологического процесса – экскреции гликозаминогликанов (p<0,001), нормализацией значений трансаминаз (p<0,001), размеров печени (p=0,01) и селезёнки (p<0,001). При тяжёлой форме мукополисахаридоза II типа применение ферментозаместительной терапии обусловливает снижение экскреции гликозаминогликанов (p=0,002), уменьшение размеров селезёнки (p=0,002) и толщины межжелудочковой перегородки (p=0,037).

8. Удовлетворительный профиль безопасности ферментозаместительной терапии характерен для 96% детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов, получающих лечение более 3 месяцев. Нежелательные явления, связанные с внутривенными инфузиями рекомбинантных ферментов, впервые возникают у 70% детей во время первого месяца лечения, у 16% пациентов – после 3 месяцев неосложнённого введения препаратов. 89% пациентов, испытывавших реакции, связанные с инфузиями, в дальнейшем переносят введение ферментозаместительных препаратов без осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В программу селективного скрининга для ранней диагностики мукополисахаридозов должны быть включены пациенты, имеющие следующие симптомы: паховые и/или пупочные грыжи, шумное дыхание, огрубение черт лица, макроцефалию/изменение формы черепа, тугоподвижность/контрактуры суставов, дисплазию тазобедренных суставов, деформацию грудной клетки, кифоз/деформацию позвоночника, изменения со стороны сердца в виде клапанной патологии и/или кардиомиопатии, снижение слуха, помутнение роговицы.

2. Отсутствие у пациентов с синдромом Хантера к 3 годам жизни полного контроля над функциями тазовых органов в сочетании с отсутствием навыка построения распространённых предложений, состоящих из 3 и более слов, следует рассматривать как ранний клинический маркёр нейронопатического течения заболевания.
3. Контроль общего анализа крови с показателем тромбоцитов и основных показателей функции печени (общего белка, альбумина, АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы) показан всем пациентам с мукополисахаридозами не реже 1 раза в 3-6 месяцев. При присоединении таких неблагоприятных факторов, как приём и повышение дозы антиэпилептических препаратов, оперативные вмешательства, течение острых инфекционных заболеваний, прогрессирующее нарушение нутритивного статуса, данные исследования должны проводиться дополнительно. В связи с риском развития нефротического синдрома на фоне внутривенного введения рекомбинантных ферментов, пациентам, получающим ферментозаместительную терапию, следует проводить общий анализ мочи и определять уровень экскретируемого с мочой белка не реже 1 раза в 3-6 месяцев, а в биохимический анализ крови, помимо показателей общего белка и альбумина, следует включить показатели мочевины, креатинина, общего холестерина, триглицеридов и электролитов.
4. Пациентам с мукополисахаридозами, независимо от проведения ферментозаместительной терапии и наличия активных жалоб, показано электрофизиологическое, ультразвуковое и клиническое исследование срединных нервов 1 раз в 6 месяцев.
5. При впервые возникшем судорожном приступе у пациентов с мукополисахаридозами, помимо видео-ЭЭГ мониторинга сна и бодрствования, необходимо выполнить нейровизуализацию для исключения симптоматической природы приступа (прогрессирующей гидроцефалии, субдуральных гематом, острых нарушений мозгового кровообращения), требующей неотложных терапевтических мероприятий.
6. При первичном установлении диагноза всем детям с мукополисахаридозами показано проведение МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника и спинного мозга. Вне зависимости от получения внутривенной ферментозаместительной терапии, контроль МРТ головного мозга с оценкой показателей наружных и внутренних ликворных пространств и признаков гидроцефалии показан детям с мукополисахаридозами I, II, III и VI типов; контроль МРТ краниовертебрального перехода и шейного отдела позвоночника и спинного мозга с оценкой степеней стеноза позвоночного канала и дисплазии зуба аксиса, а также наличия миелопатии – детям с мукополисахаридозами I, II, IVA и VI типов.
7. Детям с установленным диагнозом мукополисахаридоза I, II или VI типа показана ранняя инициация ферментозаместительной терапии вне зависимости от факта наличия клинических проявлений заболевания.
8. С целью профилактики травм при появлении у пациентов с мукополисахаридозами первых признаков двигательных нарушений (утомляемости при ходьбе, изменений походки, постуральной нестабильности, динамической атаксии и падений) необходимо раннее назначение технических средств реабилитации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Вашакмадзе Н.Д. Синдром Санфилиппо. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(4):419-427. https://doi.org/10.15690/vramn.v70.i4.1407.**
2. **Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Вашакмадзе Н.Д. Нейронопатические мукополисахаридозы: патогенез и будущее терапевтических подходов. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(5):539-547. https://doi.org/10.15690/vsp.v14i5.1436.**
3. **Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В., Бабайкина М.А., Аникин А.В., Кузнецова Г.В., Осипова Л.А., Жердев К.В. Ортопедическая патология у детей с мукополисахаридозом I типа. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(6):562-567. https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1652.**
4. **Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В., Бабайкина М.А., Аникин А.В., Кузнецова Г.В., Осипова Л.А. Поражение костной системы у больных**

с мукополисахаридозом I типа. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(4):114-120. https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-114-120.

5. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе М.З., Гетман А.Н., Подклетнова Т.В. МРТ головного мозга у пациентов с тяжёлой и лёгкой формой синдрома Хантера. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(4):200-201.
6. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В. Адаптивное поведение детей с мукополисахаридозами. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(4):201.
7. Kuzenkova L.M, Gevorkyan A.K, Osipova L.A., Podkletnova T.V., Namazova-Baranova L.S, Vashakmadze N.D., Kuznetsova G.V. Subdural hematomas in a boy with mucopolysaccharidosis type IIIB. Abstracts / Molecular Genetics and Metabolism 120 (2017). S79. doi:10.1016/j.ymgme.2016.11.189.
8. **Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Маянский Н.А., Ревуненков Г.В., Вашакмадзе Н.Д. Эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов: одноцентровое когортное исследование. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(1):76–84. https://doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1858.**
9. **Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Алтунин В.В., Кожевникова О.В., Торопчина Л.В., Полунина Т.А., Зеленкова И.В., Вашакмадзе Н.Д. Влияние ферментозаместительной терапии на обструкцию верхних дыхательных путей у детей с мукополисахаридозами: ретроспективное когортное исследование. Педиатрическая фармакология. 2018;15(2):135-140. https://doi.org/10.15690/pf.v15i2.1870.**
10. **Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Подклетнова Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Вашакмадзе Н.Д. Синдром запястного канала у детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии: динамика клинических проявлений и электромиографических показателей. Российский педиатрический журнал. 2018;21(3):152-156. http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-3-152-156.**
11. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Вашакмадзе Н.Д. Путь к диагнозу у детей с мукополисахаридозами (на примере пациентов, наблюдавшихся в Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей). Сборник тезисов XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2018. С.235.
12. Осипова Л. А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Вашакмадзе Н.Д. Возраст установления диагноза у детей с мукополисахаридозами в России (на примере пациентов, наблюдавшихся в Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей). Сборник тезисов XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2018. С.237.
13. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Вашакмадзе Н.Д. Особенности и динамика диагностики мукополисахаридозов в России (на примере пациентов, наблюдавшихся в Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей). Сборник тезисов XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2018. С.238.
14. Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Podkletnova T.V., Namazova-Baranova L.S., Semikina E.L. Hypertransaminasaemia in children with mucopolysaccharidoses. Abstracts / Molecular Genetics and Metabolism 123 (2018). S111. doi:10.1016/j.ymgme.2017.12.296.
15. Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Podkletnova T.V., Namazova-Baranova L.S., Semikina E.L. Hypoalbuminemia in children with mucopolysaccharidoses treated with valproate. Abstracts / Molecular Genetics and Metabolism 123 (2018). S111. doi:10.1016/j.ymgme.2017.12.297.
16. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Подклетнова Т.В., Геворкян А.К. Динамика клинических и электрофизиологических проявлений синдрома запястного канала у детей с мукополисахаридозами на фоне оперативного лечения. VIII Балтийский конгресс по детской неврологии. Сборник тезисов. Санкт-Петербург, 2018. С 62.
17. Осипова Л. А., Кузенкова Л. М., Подклетнова Т. В., Букш А. А., Кожевникова О. В., Геворкян А.К., Вашакмадзе Н. Д. Частота и возраст дебюта эпилепсии у детей с мукополисахаридозами. Сборник тезисов XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2019. С 175.
18. Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Podkletnova T.V., Kozhevnikova O.V., Buksh A.A. Frequency of epilepsy in neuronopathic mucopolysaccharidoses. Abstracts / Molecular Genetics and Metabolism 129 (2020). S124. doi:10.1016/j.ymgme.2019.11.324.

19. Osipova L., Kuzenkova L. Assumption of heparin-induced thrombocytopenia in mucopolysaccharidoses. Journal of Ideas in Health [Internet]. 2021 Aug. 17;4(3):419-422. Available from: https://www.jidhealth.com/index.php/jidhealth/article/view/129.
20. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Черников В.В., Подклетнова Т.В. Качество жизни детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2022;3(2):54-64. https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-2-54-64.
21. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В. Адаптивные навыки детей с мукополисахаридозами. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2023;4(1):6-14. https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-1-6-14.
22. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В. Естественное течение нейронопатической формы мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера) у детей: наблюдательное когортное исследование. Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. 2023;4(2):74-83. https://doi.org/10.46563/2686-8997-2023-4-2-74-83.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АоК – аортальный клапан
АЭТ – антиэпилептическая терапия
ГАГ – гликозаминогликан (ы)
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ
ИКР – интерквартильный размах
КЛА – клапан лёгочной артерии
КРМ – кардиореспираторный мониторинг
ЛБН – лизосомные (ая) болезни (ь) накопления
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – митральный клапан
МПС – мукополисахаридоз (ы)
МПС I, II, IIIA, IIIB, IVA, VI, VII – мукополисахаридоз I типа, II типа (синдром Хантера), IIIA типа (синдром Санфилиппо тип А), IIIB типа (синдром Санфилиппо тип В), IVA типа (синдром Моркио А), VI типа (синдром Марото-Лами), VII типа (синдром Слая) соответственно
МРТ – магнитно-резонансная томография
НСГ – нейросонография
САП – субарахноидальные пространства
ТГСК − трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТК – трикуспидальный клапан
УЗИ – ультразвуковое (ые) исследование (я)
ФЗТ – ферментозаместительная терапия
ЦНС – центральная нервная система
ШОП – шейный отдел позвоночника
ЭНМГ – электронейромиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭЭГ – электроэнцефалография/электроэнцефалограмма
FLAIR – fluid attenuation inversion recovery (режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости)