Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кузенкова Людмила Михайловна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ 2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 5
ВВЕДЕНИЕ 7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 19
1.1. Определение, классификация, генетические основы, патогенез и эпидемиология мукополисахаридозов 19
1.2. Биохимическое, молекулярно-генетическое подтверждение диагноза и предсказание клинического фенотипа мукополисахаридозов 25
1.3. Клиническая характеристика естественного течения соматических проявлений мукополисахаридозов 28
1.4. Клиническая характеристика поражения центральной, периферической нервной системы и органов чувств при мукополисахаридозах 36
1.4.1. Течение дегенеративного поражения центральной нервной системы 37
1.4.2. Гидроцефалия 41
1.4.3. Стеноз спинального канала и миелопатия 42
1.4.4. Поражение периферической нервной системы и органов чувств 43
1.5. Нейровизуализация при мукополисахаридозах 46
1.6. Мультидисциплинарный подход к симптоматическому лечению пациентов с мукополисахаридозами 50
1.7. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с мукополисахаридозами 50
1.8. Ферментозаместительная терапия у пациентов с мукополисахаридозами 51
1.9. Новые методы терапии нейронопатических мукополисахаридозов 59
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 60
2.1. Характеристика пациентов 60
2.2. Характеристика патогенетической терапии 62
2.3. Дизайн исследования 64
2.4. Методы исследования 66
2.5. Статистическая обработка данных 78
ГЛАВА 3. АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ 80
3.1. Диагностика мукополисахаридозов у детей 80
3.1.1. Возраст диагностирования мукополисахаридозов у детей 80
3.1.2. Особенности медицинского наблюдения детей с мукополисахаридозами до установления правильного диагноза 82
3.2. Дебют мукополисахаридозов у детей 85
3.3. Лабораторные показатели детей с мукополисахаридозами 91
ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ЭКСТРАНЕВРАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ НА ФОНЕ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ 95
4.1. Динамика состояния верхних дыхательных путей и слуха у детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии 95

4.1.1. Динамика степени гипертрофии нёбных миндалин и аденоидов 95
4.1.2. Динамика характера и степени тугоухости 97
4.1.3. Динамика показателей кардиореспираторного мониторинга 98
4.2. Динамика состояния внутренних органов у детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии 99
4.2.1. Динамика показателей эхокардиографии 99
4.2.2. Динамика размеров печени и селезёнки 104
4.3. Динамика лабораторных показателей у детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии 106
4.3.1. Динамика экскреции гликозаминогликанов с мочой 106
4.3.2. Динамика других лабораторных показателей 110
4.4. Связанные с инфузиями ферментозаместительной терапии нежелательные явления у детей с мукополисахаридозами 111
4.5. Прерывание ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами 117
ГЛАВА 5. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ У ДЕТЕЙ 119
5.1. Особенности раннего развития и динамика неврологических проявлений у детей с нейронопатическими мукополисахаридозами 119
5.2. Гиперкинезы у детей с нейронопатическими мукополисахаридозами 129
5.3. Эпилепсия и эпилептические приступы у детей с мукополисахаридозами .. 130
5.3.1. Частота встречаемости и возраст дебюта эпилепсии у детей с мукополисахаридозами 130
5.3.2. Семиология эпилептических приступов у детей с нейронопатическими мукополисахаридозами 133
5.3.3. Частота развития и возраст дебюта эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме у детей с мукополисахаридозами 135
5.3.4. Острые симптоматические приступы у детей с мукополисахаридозами ... 139
5.3.5. Лабораторные показатели у детей с мукополисахаридозами на фоне антиэпилептической терапии 140
5.4. Прогнозирование неврологического фенотипа у детей с мукополисахаридозом II типа 144
5.5. Данные нейровизуализации у детей с мукополисахаридозами 146
5.5.1. Сравнительный поперечный анализ результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга у детей с мукополисахаридозами 146
5.5.2. Сравнительный поперечный анализ результатов магнитно-резонансной томографии шейного отдела позвоночника и спинного мозга у детей с мукополисахаридозами 159
5.5.3. Субдуральное скопление жидкости у детей с мукополисахаридозами (клинические случаи) 162
5.5.4. Динамика визуализационных изменений головного мозга у детей с мукополисахаридозами 164
5.5.5. Динамика визуализационных изменений шейного отдела позвоночника и спинного мозга у детей с мукополисахаридозами 170

5.5.6. Динамика нейровизуализационных изменений на фоне ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами 172
5.6. Динамика электрофизиологических и клинических проявлений синдрома запястного канала у детей с мукополисахаридозами 174
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 178
ВЫВОДЫ 205
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 208
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 210
Приложение 1. Иллюстрации нейровизуализационных изменений у детей с мукополисахаридозами 240

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АоК – аортальный клапан
АЭП – антиэпилептические препараты
АЭТ – антиэпилептическая терапия
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПШ – вентрикулоперитонеальное шунтирование/вентрикулоперитонеальный шунт
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
КТ – компьютерная томография
ЛБН – лизосомные (ая) болезни (ь) накопления
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – митральный клапан
МПС – мукополисахаридоз (ы)
МПС I, II, IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IVA, IVB, V, VI, VII, IX – мукополисахаридоз I типа (МПС IГ – синдром Гурлер, МПС IГ/Ш – синдром Гурлер-Шейе, МПС IШ – синдром Шейе), II типа (синдром Хантера), IIIA типа (синдром Санфилиппо тип А), IIIB типа (синдром Санфилиппо тип В), IIIC типа (синдром Санфилиппо тип С), IIID типа (синдром Санфилиппо тип D), IVA типа (синдром Моркио А), IVB типа (синдром Моркио В), V типа, VI типа (синдром Марото-Лами), VII типа (синдром Слая), IX типа (синдром Натовикс) соответственно
МРТ – магнитно-резонансная томография
МР-изображения – изображения, полученные с помощью магнитно-резонансной томография
НСГ – нейросонография
ОАЭ – отоакустическая эмиссия
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИ – острые респираторные инфекции
ПВП – периваскулярные пространства
ПД – потенциал действия
САП – субарахноидальные пространства
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
СРВ – скорость распространения возбуждения
ТГСК − трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТК – трикуспидальный клапан
УЗИ – ультразвуковое (ые) исследование (я)

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России – Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФЗТ – ферментозаместительная терапия
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ШОП – шейный отдел позвоночника
ЭКГ – электрокардиография
ЭНМГ – электронейромиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭЭГ – электроэнцефалография/электроэнцефалограмма
95% ДИ – 95% доверительный интервал
FLAIR – fluid attenuation inversion recovery (режим инверсии-восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости)
ILAE – International League Against Epilepsy (Международная противоэпилептическая лига)
SAC – space available for the cord (показатель пространства, доступного для спинного мозга)
SpO2 – сатурация кислородом артериальной крови

ВВЕДЕНИЕ

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 [19, 52, 306]. Клинические проявления МПС являются мультисистемными и в большинстве случаев ведут к уменьшению продолжительности и ухудшению качества жизни [164, 194, 336].

XXI век ознаменовался появлением в клинической практике новых специфических методов терапии ЛБН, в том числе препаратов для внутривенной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) МПС I, II, IVA, VI и VII [164, 278]. 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, а именно 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 [121, 141, 171, 244, 278, 293, 295, 306, 350, 389].

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 [236, 331]. 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 [8, 9, 11, 12, 45, 46, 66, 77, 82, 91, 97, 104, 111, 112, 135, 141, 154, 176, 203, 227, 247, 254, 255, 257, 259, 278, 281, 290, 293, 322, 384, 389]. Указанные особенности могут вносить вклад в так называемый разрыв между эффективностью и результативностью (‘efficacy-effectiveness gap’) – разницу между результатами базовых клинических исследований и эффектом препаратов в реальной клинической практике [121, 137, 236, 352]. 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 [94, 105, 126, 183-185, 187, 188, 207, 220, 225, 269, 292, 297, 299, 369, 429, 438]. 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 [278, 295].

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 [25-27, 51, 58, 122, 163, 178-180, 275, 334, 350, 411, 412, 441, 442]. Неоднозначно также мнение специалистов о целесообразности и

алгоритме назначения ФЗТ, не проникающей через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), пациентам с нейронопатическими МПС [25-27, 122, 163, 179, 245, 275, 293, 295, 334, 350, 411, 412, 440-442].

Препараты для внутривенной ФЗТ не способны преодолеть ГЭБ и предотвратить прогрессирование неврологического регресса у пациентов с нейронопатическими МПС [350], в связи с чем продолжаются многочисленные исследования по преодолению данной проблемы [64, 164, 349]. 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 [77, 121, 198, 199]. При этом описания поэтапного прогрессирования симптомов первичного поражения ЦНС у пациентов с МПС в литературе чрезвычайно редки [199, 440, 451]. 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 [77, 147, 164, 198, 199, 278, 410] чрезвычайно важны для оптимизации симптоматической помощи пациентам и для рационального планирования клинических исследований новых методов лечения [98, 332, 351, 360, 400, 405].

Данные нейровизуализации пациентов с МПС демонстрируют большой спектр нарушений, корреляция которых с типами заболевания и клиническими проявлениями активно изучается в настоящее время [52, 100, 147, 150, 160, 199, 268, 273, 300, 410, 455]. 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 [100, 150, 251, 268, 273, 324, 358, 409, 410].

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, разработанных для оценки нейровизуализационных изменений у больных с МПС [60, 251, 268, 273], и параметров гидроцефалии, описанных Raybaund A. и Barkovich A.J. (2012) [327], охарактеризованы данные МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника (ШОП) и спинного мозга и проведён их сравнительный анализ у российских детей с различными типами и вариантами течения МПС. Описана динамика показателей МРТ головного мозга и ШОП и спинного мозга. 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, классификация, генетические основы, патогенез и эпидемиология мукополисахаридозов

Мукополисахаридозы (МПС) – группа редких летальных наследственных болезней обмена веществ, относящихся к ЛБН и обусловленных дефицитом ферментов, участвующих в расщеплении мукополисахаридов (ГАГ), являющихся важным компонентом экстраклеточного матрикса во всех тканях [77, 79, 306]. ГАГ состоят из полисахаридных цепей, соединенных с полипептидным ядром с помощью ксилозы [260, 348]. Описано 11 ферментов, каждый из которых обеспечивает одну из реакций пути распада ГАГ, и соответственно 7 типов и 11 подтипов МПС, обусловленных недостаточностью одного из данных белков (Таблица 1) [164]. Первоначальная классификация МПС включала МПС V. Однако после открытия лизосомного фермента альфа-L-идуронидазы стало очевидным, что у пациентов с МПС I (синдромом Гурлер, МПС IГ) и у пациентов с МПС V (синдромом Шейе, МПС IШ) имеет место один и тот же метаболический дефект [77].

Наследование всех МПС происходит по аутосомно-рецессивному типу, за исключением МПС II, передаваемого по Х-сцепленному рецессивному типу. Большинство больных с МПС II являются гемизиготными представителями мужского пола [19, 42, 64, 104, 163, 245, 260, 285, 306, 348].

В зависимости от дефицита фермента возможно изолированное или сочетанное нарушение катаболизма дерматансульфата, гепарансульфата, кератансульфата, хондроитинсульфата или гиалуронана, результатом которого является накопление в тканях и экскреция с мочой нерасщеплённых или частично расщеплённых ГАГ. В большинстве случаев ГАГ накапливаются в составе протеогликанов, в соответствии с их нормальным распределением в тканях и органах, что отражается в фенотипических отличиях разных типов МПС (Таблица 2) [77, 94, 199, 245, 260, 306, 391].

Таблица 1. Биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика МПС
[19, 42, 52, 64, 77, 163, 199, 202, 252, 260, 285, 306, 313, 348, 391, 398, 402, 440]

Тип МПС	Дефицитный фермент	Тип реакции, катализируемой ферментом	Ген, кодирующий фермент	Локализация гена/количество экзонов
МПС I	альфа-L-идуронидаза	отщепление невосстанавливающего терминального остатка альфа-L-идуронида от **гепарансульфата и дерматансульфата**	IDUA, OMIM: 252800	Хромосома 4 (4p16.3)/14 экзонов
МПС II (синдром Хантера)	идуронат-2-сульфатаза	отщепление О-связанных остатков сульфата от идуронат-2-сульфата **гепарансульфата и дерматансульфата**	IDS, OMIM: 300823	Х-хромосома (Xq28)/9 экзонов
МПС IIIA (синдром Санфилиппо А)	гепаран-N-сульфатаза (гепарансульфат сульфамидаза)	Деградация **гепарансульфата**	SGSH, OMIM: 605270	Хромосома 17 (17q25.3)/8 экзонов
МПС IIIB (синдром Санфилиппо В)	альфа-N-ацетилглюкозаминидаза		NAGLU, OMIM: 609701	Хромосома 17 (17q21.2)/6 экзонов
МПС IIIC (синдром Санфилиппо С)	ацетил-КоА:альфа-глюкозаминид N-ацетилтрансфераза		HGSNAT, OMIM: 610453	Хромосома 8 (8p11.2 – p.11.1)/18 экзонов
МПС IIID (синдром Санфилиппо D)	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза		GNS, OMIM: 607664	Хромосома 12 (12q14.3)/14 экзонов
МПС IVA (синдром Моркио А)	N-ацетилгалактозамин-6-сульфатаза	отщепление 6-сульфата от остатков галактозы **кератансульфата** и от остатков N-ацетилгалактозамина **хондроитин-6-сульфата**	GALNS, OMIM: 612222	Хромосома 16 (16q24.3)/14 экзонов
МПС IVB (синдром Моркио В)	бета-галактозидаза	отщепление остатков галактозы от **кератансульфата**, гидролиз терминальных остатков бета-связанной галактозы от GM1 ганглиозидов, гликопротеинов и олигосахаридов	GLB1, OMIM: 611458	Хромосома 3 (3p22.3)/16 экзонов
МПС VI (синдром Марото-Лами)	арилсульфатаза В (N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза)	отщепление сульфата от нередуцирующего конца N-ацетилгалактозамин 4-сульфатных остатков, входящих в состав **дерматансульфата и хондроитинсульфата**	ARSB, OMIM: 611542	Хромосома 5 (5q14.1)/8 экзонов
МПС VII (синдром Слая)	бета-D-глюкуронидаза	отщепление остатков глюкуроновой кислоты от **дерматансульфата, гепарансульфата, хондроитин-4-сульфата, хондроитин-6-сульфата** и **гиалуронана**	GUSB, OMIM: 611499	Хромосома 7 (7q11.21)/12 экзонов
МПС IX (синдром Натовикс)	гиалуронидаза	расщепление **гиалуронана**	HYAL1, OMIM: 607071	Хромосома 3 (3p21.31)/3 экзона

Таблица 2. Нормальная локализация ГАГ в тканях и органах [94, 366, 391, 445]

Тип ГАГ	Распределение в тканях и органах
Хондроитинсульфат	Хрящевая ткань, сухожилия, связки, аорта, клапаны сердца
Дерматансульфат	Кожа, кровеносные сосуды, клапаны сердца, интерстиций лёгких
Гепарансульфат	Повсеместный компонент экстраклеточного матрикса, базальная мембрана сосудов
Кератансульфат	Роговица, хрящевая ткань, сухожилия

Протеогликаны, в состав которых входят ГАГ, широко распространены во всех клетках мезенхимального происхождения, с чем и связана мультиорганность поражения при МПС (Таблица 2) [19, 52, 77, 153, 170, 225, 281, 285, 293, 373, 391]. Накопление патологического субстрата приводит к нарушению структуры и функции различных клеток, тканей и органов, обуславливающему разнообразные клинические проявления, которые имеют отрицательную динамику, приводя в итоге к инвалидизации и преждевременной смерти [64, 77, 79, 278, 306, 381, 391].

Для различных типов МПС характерно большое количество общих проявлений, включающих хроническое и прогрессирующее течение заболевания, мультисистемность поражения, органомегалию, множественный дизостоз, специфические черты лица и рецидивирующие инфекции дыхательных путей [260, 306, 348, 440]. Возможно поражение слухового и зрительного анализаторов, нарушение функции сердца и дыхания, ограничение подвижности в суставах. Нейродегенеративное (нейронопатическое) течение с регрессом когнитивных функций, нарушениями поведения имеет место при МПС, сопровождающихся накоплением гепарансульфата: тяжёлых формах МПС I, II, VII и при всех подтипах МПС III. При других типах МПС может сохраняться нормальный интеллект [76, 164, 433, 455].

Несмотря на наличие общих черт, спектр и тяжесть проявлений болезни варьируют как между различными типами МПС, так и в пределах одного типа. Концепция «спектра болезни», считающаяся в настоящее время универсальной для ЛБН, характерна и для МПС, демонстрирующих клинический континуум от

летальных синдромов с ранним дебютом до мягких форм с практически не отличающейся от нормы продолжительностью жизни [79, 244, 245, 299, 306, 308]. Степень выраженности клинической симптоматики в рамках одного типа МПС исследователи связывают с остаточной активностью и/или структурными изменениями фермента, которые, в свою очередь, обусловлены типом генетической мутации [77, 147, 164, 260, 306].

Исторически принято клиническое разделение широкого спектра МПС I по тяжести течения на три основных синдрома (синдром Гурлер, МПС IГ, синдром Гурлер-Шейе, МПС IГ/Ш, и синдром Шейе, МПС IШ). Синдром Гурлер – наиболее тяжёлая форма, с дебютом симптоматики на первом году жизни, быстро прогрессирующим мультисистемным поражением в раннем возрасте, выраженным поражением ЦНС к 2 годам и значительным уменьшением продолжительности жизни. Синдром Шейе – наиболее лёгкая форма, с отсроченным дебютом заболевания в подростковом возрасте, возможной нормальной продолжительностью жизни и нормальным интеллектом. Дебют клинически значимых проявлений промежуточной по тяжести формы заболевания, синдрома Гурлер-Шейе, относится к детскому возрасту; для больных характерны инвалидизация и уменьшение продолжительности жизни [19, 77, 84, 104, 117, 122, 228, 260, 348]. Интеллект большинства пациентов с промежуточной формой болезни соответствует норме, а в случае наличия когнитивных нарушений, их дебют происходит позже и скорость прогрессирования ниже, чем при тяжёлой форме заболевания [84, 252, 306]. Однако, в связи с отсутствием биохимических маркёров тяжести заболевания и сложностью дифференцирования трёх подтипов МПС I на основании клинических проявлений, спектр которых чрезвычайно велик и часто приводит к «перекрыванию» фенотипов, современные исследователи считают целесообразным выделение двух «крайних» вариантов течения: тяжёлого (синдрома Гурлер) и лёгкого (синдромов Гурлер-Шейе и Шейе) [19, 77, 94, 117, 122, 163]. Подобная «бинарная» классификация, однако, приводит к отнесению к мягкому фенотипу весьма гетерогенной группы пациентов [104].

Во многих литературных описаниях предпринята попытка строгого разделения синдрома Хантера по тяжести течения на две клинических формы – тяжёлую и лёгкую [77, 199, 306, 452]. При этом тяжесть МПС II оценивается не по степени выраженности соматических проявлений, а по наличию или отсутствию прогрессирующего поражения ЦНС (процесса нейродегенерации) [94, 245, 354, 440, 451, 452, 454]. Так как у пациентов с лёгким фенотипом болезни могут отмечаться тяжёлые соматические проявления, по мнению некоторых авторов, употребление терминов «неврологический» (нейронопатический) и «неневрологический» (ненейронопатический) является наиболее оптимальным [76, 225, 299]. Биохимические различия между двумя фенотипами не выявлены [166]. Бинарная классификация является значительным упрощением, а клиническая картина МПС II представляет собой континуумом фенотипов с наличием крайних вариантов [19, 64, 306, 350, 440].

Тяжесть синдрома Моркио А, основным клиническим проявлением которого является спондилоэпифизарная дисплазия, классифицируют по показателю окончательного роста [285, 306], а тяжесть синдрома Марото-Лами – по показателям роста и экскреции ГАГ с мочой [376]. Клиническая картина МПС VII также характеризуется большой вариабельностью течения. Крайними фенотипами являются тяжёлая форма болезни в виде неиммунного отёка плода и олигосимптоматический вариант [19, 64, 77, 306].

Частота встречаемости всех типов МПС варьирует в различных странах и регионах, в среднем составляя 1:25.000 - 1:52.000 новорождённых. Около 75% случаев МПС I относятся к тяжёлой форме заболевания. Допускается, что данное распределение может быть связано с низкой диагностируемостью заболевания у пациентов с лёгкой формой [77, 94, 104, 117, 377]. У двух третей пациентов с синдромом Хантера заболевание протекает с поражением ЦНС и представляет собой тяжёлую форму болезни [244, 245, 354, 440, 452]. Предполагается недооценка частоты МПС III в связи с большой фенотипической вариабельностью и лёгкостью соматических проявлений [42, 106, 402]. Более 95% случаев МПС IV относятся к МПС IVA, частота МПС IVB неизвестна [77, 94]. Синдром Слая

(МПС VII) – наиболее редкий из всех МПС, его частота составляет 1:345.000 новорождённых [306, 348]. Истинная частота МПС, вероятно, станет известна лишь после введения неонатального скрининга, реализация которого должна стать следствием терапевтических успехов и детального изучения всех аспектов естественного течения рассматриваемой группы заболеваний [77, 306, 432].

Несмотря на произошедший в последнее время значительный прогресс в понимании генетических и биохимических основ ЛБН, в патогенезе этой группы заболеваний остается много неясного, в том числе остается открытым вопрос о возможности обратного развития повреждений на клеточном уровне [64, 164, 278]. Однако не вызывает сомнения тот факт, что прогрессивное накопление ГАГ в клетках и тканях, возникающее на фоне дефицита одного из 11 ферментов, является первичным фактором, запускающим каскад вторичных патогенетических реакций при МПС [52, 147, 199, 290, 306, 398, 419]. Считается, что появление клинической симптоматики на фоне прогрессивного отложения продуктов нарушенного метаболизма связано с достижением некоторого порога накопления субстрата [77]. Вторичные механизмы патогенеза достаточно сложны и разнообразны, их изучение продолжается до настоящего времени. Наличие избытка ГАГ в лизосомах приводит к ингибированию лизосомных ферментов и дополнительному отложению вторичных продуктов накопления [260, 278]. Повреждение эндосомной сети, в результате которого нарушается внутриклеточное перемещение веществ, эндоциз и аутофагия, также является следствием накопления ГАГ. Отложение первичного субстрата и вторичных метаболитов вызывает активацию воспалительного ответа и продукцию реактивных свободных радикалов, связанных с окислительным стрессом и повреждением. Кроме того, накопление ГАГ приводит к нарушению структуры и функций протеогликанов, расположенных на поверхности клеток и в межклеточном матриксе и участвующих в осуществлении межклеточного взаимодействия и ответа клетки на связывание лигандов, важного аспекта клеточной дифференцировки. Однажды запущенные вторичные механизмы патогенеза могут быть необратимы [77, 290, 398, 433].

Одним из наиболее «загадочных» проявлений ЛБН и, в частности, МПС является процесс нейродегенерации. Причина наличия или отсутствия интеллектуальных нарушений не вполне ясна, а изменения в нейронах по данным нейропатологических исследований фиксируются и у пациентов, не имеющих клинических признаков поражения ЦНС [278, 455]. Исследования показали, что сульфатированный гепарансульфат накапливается в качестве первичного субстрата в головном мозге экспериментальных животных с нейронопатическими МПС [276]. Интересно, что по данным аутопсии плода с МПС IIIA продемонстрировано присутствие отложений субстрата в лизосомных вакуолях ЦНС уже во втором триместре внутриутробного развития [101].

Учитывая отсутствие чётких гено-фенотипических корреляций, вопрос различного в отношении поражения ЦНС течения МПС I, II и VII остаётся открытым до настоящего времени. Предполагается, что различная интенсивность синтеза субстрата может обусловить развитие различных фенотипов, в том числе у пациентов, имеющих одинаковые мутации в генах, ответственных за распад ГАГ [208, 243, 329, 426].

1.2. Биохимическое, молекулярно-генетическое подтверждение диагноза и предсказание клинического фенотипа мукополисахаридозов

Первым доступным методом диагностики МПС был анализ мочи для определения ГАГ. В настоящее время данный метод применяется в качестве предварительного диагностического теста. Исследование ГАГ мочи может быть количественным или качественным. Однако ни один из методов не способен указать на дефицит специфического фермента, а чувствительность тестов не является абсолютной, особенно в случае анализа разведённых образцов мочи, в связи с чем наличие нормальных уровней ГАГ не должно стать причиной исключения диагноза у пациентов с клинической картиной, соответствующей МПС [23, 104, 163, 260, 306, 350, 440]. Количественные методы определения ГАГ мочи обычно определяют значительное, по сравнению с нормальными показателями, повышение ГАГ (в три и более раз) у пациентов с МПС.

Результаты анализов необходимо интерпретировать в соответствии с референсными значениями для определенной возрастной группы, так как экскреция ГАГ с мочой у здоровых людей уменьшается с возрастом [23, 77, 163]. Одним из наиболее точных и рекомендуемых к применению методов количественного определения ГАГ является спектрофотометрический анализ с диметиленовым синим красителем, результаты теста выражаются в мг ГАГ на мг или ммоль креатинина [23, 163]. Однако, в случае применения только количественного анализа, существует возможность пропуска некоторых пациентов с МПС, для которых характерен нормальный уровень, но патологический тип распределения ГАГ. Так, при синдроме Санфилиппо и у пациентов с лёгкими формами синдрома Моркио не исключено получение ложноотрицательных результатов количественных тестов, в связи с относительно низкими значениями экскретируемого субстрата у ряда пациентов с МПС III и непостоянным повышением уровня экскреции кератансульфата у пациентов с МПС IV [19, 23, 77, 98, 306, 364, 402, 432]. Результаты количественных методов, кроме того, не позволяют предположить тип МПС, в связи с чем рекомендовано использование качественных методов (электрофореза или тонкослойной хроматографии ГАГ мочи), определяющих паттерн распределения экскретируемых ГАГ и соответственно сужающих диагностический поиск [432].

Для точного диагноза любого типа МПС требуется зафиксировать дефицит активности соответствующего фермента. В настоящее время проведение фермент-диагностики возможно для всех типов МПС [104, 163, 306]. Определение активности ферментов, ответственных за развитие МПС I, II, всех подтипов МПС III, МПС IVA и B, МПС VI и VII возможно в лейкоцитах крови и фибробластах кожи. Кроме того, исследование активности соответствующих ферментов в плазме крови проводится при МПС I, II, IIIB, IVA, VII [19, 42, 77, 98, 104, 165, 260, 323, 348, 350, 402, 418, 432, 440]. В последние годы разрабатывается и внедряется в практику определение (в том числе мультиплексное) активности ферментов, ответственных за развитие МПС, в сухих пятнах крови с помощью метода тандемной масс-спектрометрии [77, 238, 330, 350, 448]. Следует помнить,

что при выявлении дефицита любого фермента, относящегося к классу сульфатаз, необходимо определить уровень другой лизосомной сульфатазы для исключения множественной сульфатазной недостаточности [272, 278, 398, 432, 440]. С помощью рутинных диагностических методов определения активности соответствующих ферментов невозможно точно предсказать тяжесть течения того или иного типа МПС. Исследования различных биомаркёров также не выявили надёжных биохимических предикторов степени тяжести, которые могли бы быть использованы в клинической практике [117, 158, 163, 199, 228, 306, 329, 350, 354, 390, 391, 440].

Для подтверждения диагноза любого из типов и подтипов МПС применяется молекулярно-генетический метод [104, 306, 350, 398]. В генах, ответственных за развитие МПС, описано большое количество мутаций: миссенс/нонсенс мутации, мелкие делеции и инсерции, мутации по типу indel, крупные делеции, инсерции/дупликации, мутации сайта сплайсинга, сложные перестройки и регуляторные мутации [382]. Уникальность различных мутаций частично объясняет фенотипическую вариабельность и различную тяжесть заболевания [94, 228, 285, 449]. Однако в связи с большим количеством неповторяющихся аллелей в генах, ответственных за развитие всех типов МПС (так называемых «частных» мутаций, встречающихся в отдельных родословных), возможность точного прогнозирования типа течения на основании молекулярно-генетического анализа ограничена, и для большинства пациентов прогноз может быть сделан только с помощью клинических критериев, включающих возраст дебюта и степень прогрессирования симптомов [42, 64, 77, 94, 163, 285, 293, 306, 381, 398, 402, 440]. Лишь в некоторых случаях молекулярно-генетическое обследование позволяет предсказать фенотип пациентов с МПС. При наличии двух (или одной при МПС II) нулевых мутаций, приводящих к полному отсутствию активности фермента и представленных крупными делециями и перестройками ДНК, мутациями сдвига рамки считывания и нонсенс-кодонами, возможно ожидать развития тяжёлого течения болезни. При наличии хотя бы одного аллеля, обуславливающего сохранение остаточной активности фермента,

фенотип болезни будет носить менее тяжёлый характер. Клинический эффект миссенс-мутаций и мутаций сайта сплайсинга можно прогнозировать лишь при наличии ранее описанных данных об их влиянии на течение болезни [77, 94, 104, 163, 199, 260, 293, 306, 357, 398].

Мутации, приводящие к образованию стоп-кодонов, p.Q70X и p.W402X, а также мутации p.L218P и c.134del12 в гене IDUA могут надежно предсказать развитие тяжёлого клинического фенотипа МПС I [163, 228, 381, 416]. По данным Kingma S.D. и соавт. (2013), гомозиготность или компаунд-гетерозиготность по специфичным для тяжёлого фенотипа мутациям ассоциирована с МПС IГ (специфичность 100%, чувствительность 82%) [228]. Крупные делеции и перестройки в гене IDS, иногда затрагивающие соседние гены, отвечают за развитие синдрома Хантера у одной пятой пациентов. Вовлечение расположенных рядом генов синдрома фрагильной Х-хромосомы (FMR1 и FMR2), обуславливающего Х-сцепленную умственную отсталость, может быть причиной развития у некоторых пациентов с тяжёлым течением необычного фенотипа, включающего птоз, более быстрое прогрессирование болезни и раннее начало судорог [64, 77, 260, 306, 386, 439]. Описано несколько миссенс-мутаций, ассоциированных с тяжёлым фенотипом МПС II (p.R468Q, p.R468W, p.S333L), однако сообщалось и о наличии всех данных мутаций у пациентов с промежуточным или лёгким фенотипами. В связи с недостаточностью данных о гено-фенотипических корреляциях, возможным наличием одной и той же мутации у пациентов с разным типом течения, прогноз тяжести и темпов прогрессирования заболевания при МПС II крайне сложен [272, 350].

1.3. Клиническая характеристика естественного течения соматических проявлений мукополисахаридозов

Для заболеваний из группы МПС характерны мультисистемность поражения и прогрессирующее течение, часто приводящие к инвалидизации и уменьшению продолжительности жизни [19, 77, 104, 165, 245, 260, 272, 285, 348, 370, 391, 398, 440]. Дыхательная недостаточность и осложнения со стороны

сердечно-сосудистой системы являются основными причинами смерти пациентов с МПС [260, 285, 348, 438]. Выраженность клинической симптоматики и скорость её прогрессирования при МПС варьируют в значительной степени, от неиммунного отека плода и кардиомиопатии с младенческой манифестацией до относительно бессимптомного течения у взрослых пациентов. При лёгких формах клинические симптомы могут быть пропущены [64, 94, 117, 167, 228, 306, 354, 376, 383, 413].

Прогрессирующие изменения черт лица, вызванные отложением ГАГ в мягких тканях орофациальной области и дизостозом костей лицевого черепа, наиболее характерны для МПС I, II, VI и VII [77, 104, 199, 398]. Данные фенотипические проявления, обозначаемые ранее термином «гарголоидные» и создающие впечатление «размытости» черт лица, включают глазной гипертелоризм, уплощение переносицы, утолщение крыльев носа, губ, увеличение в размерах языка, гипертрофию десен. Кроме того, во внешние особенности вносят вклад гипертрихоз лица и тела, жесткость и некоторая тусклость волосяного покрова на голове, утолщение бровей, синофриз, широкие расстояния между зубами, дистрофия зубной эмали, множественный кариес. Утолщение свода черепа приводит к макроцефалии с характерными выступающими лобными буграми. Нередко отмечается скафоцефалия. У пациентов с лёгкими вариантами течения грубость черт лица выражена в меньшей степени и прогрессирует с меньшей скоростью [42, 77, 104, 199, 260, 348, 398, 440]. Дизморфичность черт лица, практически не выраженная в первые годы жизни, с возрастом становится более заметной и отмечается у большинства пациентов с синдромом Санфилиппо, при этом не достигает значительной степени [106, 260, 402, 432]. У некоторых больных изменения черт лица отсутствуют и во взрослом возрасте [306]. Макроцефалия обычно имеет место у детей с МПС III, в то время как у большинства пациентов старшего возраста окружность головы не увеличена [403]. У пациентов с МПС IV фенотипические особенности выражены в меньшей степени, однако нередко могут быть отмечены огрубение черт лица, прогнатия, широкий рот, уменьшение размеров зубов с

широкими межзубными промежутками, истончение эмали, развитие кариеса [77, 306, 311].

Возникающие и прогрессирующие с течением болезни рентгенологические изменения скелета, характерные для МПС, известны как синдром множественного дизостоза [77, 104, 260, 306, 338, 348, 373, 391, 398]. Изменения позвоночного столба и грудной клетки в рамках множественного дизостоза включают платиспондилию, клиновидную деформацию тел позвонков с формированием грудопоясничного гибуса (кифоза), сколиоз, гипоплазию зубовидного отростка, широкие дисковые пространства, стеноз спинального канала, утолщение и «веслообразную» форму ребер, утолщение и укорочение ключиц, килевидную грудную клетку [232, 242, 285, 289, 326, 338, 398]. Поражение костей пояса нижних конечностей характеризуется удлинением костей таза, сужением подвздошных костей книзу, закругленной формой крыльев подвздошных костей, сглаженностью вертлужных впадин, расширением лобкового симфиза [19, 260, 293, 306, 338]. Характерны вальгусная или варусная деформации коленных суставов и стоп, диспластические изменения головок бедренных костей с их последующим некрозом, деформация шеек бедренных костей и формированием coxa valga [77, 104, 124, 232, 285, 289, 293]. Кости запястья гипоплазированы, форма предплюсневых костей нарушена [242, 338]. Диафизы длинных трубчатых костей, пястные кости и фаланги укорочены, утолщены [19, 104, 242, 260, 306, 338]. Описано изменение стоп по типу pes cavus [104, 364]. Изменение черепа представлено увеличением в размере, приобретением долихоцефалической формы, утолщением его свода. Характерно преждевременное закрытие лямбдовидного и сагиттального швов, укорочение орбит, увеличение турецкого седла с приобретением характерной j- или ω-формы [19, 77, 242, 260, 306, 338, 354]. Проявления множественного дизостоза в той или иной степени имеют место при всех типах и подтипах МПС. Для тяжёлой формы МПС I характерно раннее поражение костной системы и вовлечение в патологический процесс всех костей. Лёгкие проявления дизостоза (изменения бедренных костей, утолщение ребер) могут быть отмечены на рентгенограммах

уже с рождения [104, 260]. Рентгенологические изменения при синдроме Хантера сходны с таковыми при синдроме Гурлер, но проявляются не так ярко [42]. Скелетные изменения при синдроме Санфилиппо выражены в меньшей степени, чем при других МПС, и обычно следуют за симптомами поражения нервной системы [98, 232, 260, 306]. При МПС IV скелетная дисплазия и её осложнениями со стороны ЦНС являются доминирующими [311, 373]. Значительные костные изменения характерны и для пациентов с тяжёлой формой синдрома Марото-Лами [77, 306]. По мере прогрессирования болезни у детей с МПС развивается задержка и остановка роста [19, 77, 104, 106, 213, 260, 278, 285, 306, 348, 350, 354, 373, 376, 391, 398]. Для МПС IV характерна выраженная низкорослость за счёт укорочения туловища, шеи и вальгусной деформации голеней [77, 306, 373].

Прогрессирующая артропатия, вовлекающая все суставы и приводящая к развитию контрактур, является универсальным проявлением всех типов МПС, за исключением синдрома Моркио, для которого характерна гипермобильность суставов [104, 285, 306, 376, 398, 440]. Однако и при МПС IV, кроме гипермобильности в суставах, возможно ограничение подвижности в крупных, тазобедренных, коленных и иногда локтевых, суставах. При МПС III контрактуры выражены в незначительной степени и чаще локализуются в локтевых суставах [19, 42, 77, 306, 402, 432]. Ограничение подвижности суставов и деформации костей могут приводить к значительной утрате моторных функций. «Когтистая» кисть, формирующаяся за счёт дизостоза фаланг и контрактур межфаланговых суставов, в сочетании с карпальным туннельным синдромом приводит к нарушению движений рук и инвалидизации пациентов с МПС [19, 77, 104, 306, 413, 440]. У больных с МПС может отмечаться ходьба «на пальцах» [383].

Поражение сердца отмечается у большинства пациентов с МПС, а развивающаяся на фоне изменений сердечно-сосудистой системы недостаточность кровообращения, наряду с дыхательной недостаточностью, является основной причиной смерти пациентов с МПС [19, 94, 98, 163, 187, 199, 232, 244, 282, 285, 306, 318, 348, 354, 383, 391, 399, 401, 440]. Прогрессирующее отложение ГАГ может приводить к утолщению сердечных клапанов, потере

эластичности их створок и, как следствие, к регургитации и/или стенозу. Кроме того, в результате отложения патологического субстрата происходит утолщение миокарда, пролиферация миоинтимы с последующим диффузным сужением или окклюзией эпикардиальных коронарных артерий. Возможна дилатация аорты и утолщение артериальных сосудов, имитирующее коарктацию аорты, сужение висцеральных и почечных артерий. Данные изменения, а также развивающиеся вторично системная и лёгочная гипертензия, ишемия миокарда, нарушения проводимости и ритма сердца могут вести к развитию застойной сердечной недостаточности, случаям внезапного кардиоваскулярного коллапса и внезапной смерти [19, 42, 77, 94, 104, 260, 278, 293, 306, 350, 398, 399, 404, 440].

Прогрессирующее поражение клапанов сердца в виде регургитации и/или стеноза характерно для МПС, при которых происходит накопление дерматансульфата. Наиболее часто при МПС I, II, VI страдают митральный (МК) и аортальный клапаны (АоК) [91, 94, 102, 104, 398]. Поражение МК и АоК сердца встречается у 80-100% пациентов с тяжёлой формой МПС I [120, 175, 250, 283], нередко проявляясь уже на первом году жизни [94]. У пациентов с лёгким течением МПС I (МПС IГ/Ш и МПС IШ) патология указанных клапанов сердца развивается позже, в начале-середине второго десятилетия жизни, однако прогрессивное накопление ГАГ в сухожильных нитях и клапанных структурах в итоге может привести к тяжёлым проявлениям [19, 104, 260, 306, 423]. При этом у пациентов с тяжёлым течением МПС I митральная регургитация является ведущей патологией, поражение АоК более характерно для пациентов с синдромом Шейе [19, 306]. Изменение клапанов сердца встречается как при тяжёлом, так и при лёгком типе МПС II; наиболее часто страдает МК (63-76% случаев), далее в порядке убывания частоты поражения следуют АоК (36-38% случаев), трикуспидальный клапан (ТК) (11-32% случаев) и клапан лёгочной артерии (КЛА) (5-9% случаев) [120, 354, 389, 440]. По данным Swiedler S.J. и соавт. (2005), аномалии, включающие стеноз и/или регургитацию на одном или более сердечных клапанов, были найдены у 96% пациентов с МПС VI [376]. Несмотря на меньшее количество упоминаний и описаний, поражение клапанных

структур сердца встречается не редко и у пациентов с МПС, не сопровождающимися накоплением дерматансульфата. Ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца у пациентов с синдромом Санфилиппо выявило наличие морфологических и функциональных изменений МК более чем в 50-66% случаев, АоК – в 20-30% случаев [120, 434]. Комбинированная аномалия МК и АоК встречается у 60-100% пациентов с синдромом Моркио, при этом изолированное изменение МК не характерно для данного типа МПС [120, 211]. У пациентов с синдромом Слая описана патология МК и АоК [42, 94].

Гипертрофия миокарда желудочков является характерным проявлением МПС и встречается у пациентов с МПС I, II, III, IV, VI и VII. При этом систолическая функция желудочков обычно не страдает [42, 77, 94, 106, 120, 399, 407]. По мнению Brands M.M. и соавт. (2013), увеличение геометрических параметров сердца при МПС частично обусловлено компенсаторными механизмами, вызванными клапанной регургитацией, а частично – накоплением продуктов нарушенного метаболизма. При этом накопление гепарансульфата вносит вклад в увеличение толщины стенок сердца, в то время как накопление дерматансульфата приводит к нарушению функции клапанов и последующей эксцентрической гипертрофии [91]. Кардиомиопатия с или без эндокардиального фиброэластоза, сопровождавшаяся развитием сердечной недостаточности, описана у некоторых пациентов грудного возраста с синдромами Гурлер и Марото-Лами [104, 192, 278, 306, 398].

В литературе упоминается о трёх случаях церебрального инфаркта у пациентов с МПС – у мужчины, 21 года, с синдромом Хантера и наличием эндокардита в анамнезе, у 41-летней женщины с синдромом Шейе и у 3-летней девочки с синдромом Гурлер. По мнению описавших авторов, причинами острых ишемических нарушений мозгового кровообращения у пациентов с МПС могут быть эмболии сердечных тромбов в церебральные сосуды и васкулопатия сосудов головного мозга на фоне накопления ГАГ в стенке. Учитывая высокую частоту сердечной патологии у пациентов с МПС, исследователи рекомендуют включать

пациентов с нарушением обмена ГАГ в группу риска церебральной эмболии [52, 157, 304, 312].

Поражение ЛОР-органов и органов дыхания, имеющее прогрессирующий характер, часто встречается у пациентов с различными типами МПС и может быть представлено в дебюте заболевания. Характерно развитие обструкции верхних и нижних дыхательных путей, рестриктивной болезни лёгких, рецидивирующих и хронических инфекций дыхательных путей и среднего уха [77, 79, 81, 278, 281, 306, 347, 348, 398]. Дыхательная недостаточность, наряду с сердечной недостаточностью, является ведущей причиной смерти пациентов с МПС [104, 199, 306, 347, 350, 440].

Обструкция верхних дыхательных путей у пациентов с МПС является мультифакториальным проявлением. Накопление ГАГ в слизистой оболочке полости рта, носа, глотки и гортани приводит к гиперплазии десен, макроглоссии, гипертрофии миндалин и аденоидов, утолщению голосовых связок, надгортанника и прогрессивному сужению просвета верхних дыхательных путей. Растянутая отложениями ГАГ задняя стенка глотки, а также избыточная ткань в области черпаловидных хрящей и черпалонадгортанных складок могут пролабировать в просвет гортани, вызывать стридор и нарушать проходимость дыхательных путей. Обструкции способствуют хронический риносинусит, гиперсекреция слизи, дизморфизм костей носа и аномалии нижней челюсти [52, 77, 79, 81, 170, 281, 303, 306, 347, 370, 398]. Частыми клиническими проявлениями поражения верхних дыхательных путей у пациентов с МПС являются заложенность носа, шумное дыхание и дыхание открытым ртом, обструктивное апноэ сна, храп, изменение тембра голоса [19, 81, 104, 370, 440]. Для пациентов с МПС характерны хронические и рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, придаточных пазух носа и среднего уха [19, 81, 98, 104, 170, 221, 232, 260, 350, 370, 402]. Увеличенная продукция слизи приводит к персистирующей или интермиттирующей ринорее и способствует развитию инфекционного поражения синусов и среднего уха за счёт окклюзии дренажа придаточных пазух носа и блокады евстахиевой трубы [81, 104, 281, 306, 398,

440]. Развитию экссудативного среднего отита способствует также накопление патологического субстрата в постназальном пространстве, евстахиевых трубах и среднем ухе [370].

Сужение просвета и коллапс дыхательных путей, расположенных ниже гортани, также встречаются у пациентов с МПС. Трахеобронхомаляция возникает вторично по отношению к накоплению ГАГ в хрящах трахеи и бронхов и может приводить к динамическому спадению дыхательных путей во время акта дыхания [79, 287, 293, 398, 440]. Рестриктивные изменения лёгких развиваются на фоне уменьшения объёма деформированной грудной клетки и ригидности рёбер, а также ограничения экскурсии диафрагмы, связанного с увеличением размеров печени и селезёнки. Клиническая манифестация поражения нижних дыхательных путей включает в себя диспноэ, кашель, трудности отхождения мокроты, хриплое дыхание, рецидивирующие бронхиты и пневмонии [77, 79, 104, 293, 356, 440]. Обструкция дыхательных путей и паренхиматозные нарушения в итоге могут приводить к нарушению газообмена в лёгких и дыхательной недостаточности [79, 260, 398].

Расстройства дыхания во время сна регистрируются у 80% пациентов с МПС и представлены обструктивным апноэ сна и продолженной гиповентиляцией. Обструктивное апноэ сна является результатом прогрессирующей обструкции верхних дыхательных путей и наиболее частым типом апноэ у пациентов с МПС [52, 79, 303, 306, 354, 356, 398]. При синдроме обструктивного апноэ сна (СОАС) у пациентов с нарушением обмена ГАГ возможно одновременное существование нескольких областей обструкции. По данным Santamaria F. и соавт. (2007), частота СОАС у детей с МПС (n=5) составила 100%, у взрослых с МПС (n=6) – 17% (p=0,010); индексы апноэ и апноэ-гипопноэ были значительно выше у пациентов детского возраста, чем у взрослых пациентов [347]. В более поздних стадиях заболевания может развиться ночная гиповентиляция, являющаяся результатом нарушения компенсации дыхательной функции между периодами апноэ. Нарушению компенсации дыхательной функции способствуют рестриктивные изменения в лёгких и

снижение жизненной ёмкости лёгких [79]. Нарушения дыхания во время сна могут приводить к появлению ночного храпа и дневной сонливости, способствуют развитию дыхательной недостаточности и таких осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, как системная гипертензия, лёгочная гипертензия, лёгочное сердце, застойная сердечная недостаточность [52, 77, 303, 356].

Прогрессирующая гепатоспленомегалия, развивающаяся на фоне накопления ГАГ и в ряде случаев приводящая к увеличению размеров живота, характерна для пациентов с МПС I, II и VI [77, 260, 306, 398]. У пациентов с синдромом Санфилиппо гепатомегалия развивается примерно в 50% случаев, спленомегалия встречается редко [345, 399, 401]. При МПС IV также возможно увеличение печени [19, 232, 260, 306]. Развитие пупочных и/или паховых грыж может иметь место у пациентов с различными типами МПС, однако наиболее часто встречается у больных с МПС I, II, VI и тяжёлыми формами МПС VII и в ряде случаев требует повторных хирургических вмешательств [77, 104, 221, 306, 383, 398, 440].

1.4. Клиническая характеристика поражения центральной, периферической нервной системы и органов чувств при мукополисахаридозах

Неврологические проявления МПС можно условно разделить на симптомы, связанные с непосредственным поражением головного мозга, и симптомы поражения центральной и периферической нервной системы, развивающиеся вторично на фоне соматических проявлений [199, 311, 327, 455]. При первичном поражении головного мозга, характерном для МПС, сопровождающихся накоплением гепарансульфата (тяжёлых форм МПС I, II, VII и всех подтипов МПС III), имеет место нейродегенеративное течение заболевания с дефицитом и регрессом когнитивных функций, нарушениями поведения [64, 76, 164, 199, 278, 400, 432, 433, 452, 455]. К вторичным по отношению к поражению экстраневральных тканей и органов патологическим проявлениям со стороны ЦНС следует отнести сообщающуюся гидроцефалию с повышением

внутричерепного давления, атрофию зрительных нервов, компрессионную миелопатию, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [52, 153, 260, 272, 455]. Поражение периферической нервной системы на фоне МПС включает карпальный и тарзальный туннельные синдромы [52, 272, 306, 455].

1.4.1. Течение дегенеративного поражения центральной нервной системы

Характер психомоторного регресса при нейронопатических МПС соответствует таковому при других ЛБН: после периода нормального развития темп приобретения новых навыков замедляется, затем наступает фаза «плато», за которой следует потеря достигнутого психоречевого и моторного уровня с итоговой полной зависимостью от ухаживающих лиц [278].

При синдроме Гурлер приобретение навыков в первые месяцы жизни может не страдать, в дальнейшем происходит нарастающее замедление развития, задержка которого обычно становится очевидной к 12-24 месяцам жизни. Максимальный уровень достигнутых навыков при МПС IГ может соответствовать 2-4 годам. В динамике прогресса в развитии у большинства пациентов не отмечается, и в течение нескольких лет имеет место фаза «плато», за которой следует медленный интеллектуальный регресс. К моменту смерти, в возрасте 8-10 лет, у большинства пациентов отмечается тяжёлый когнитивный дефицит. В отличие от пациентов с тяжёлой формой МПС II и от пациентов с МПС III, для детей с МПС IГ характерно спокойное, а не агрессивное поведение. Тем не менее, в ряде случаев возможно появление элементов ажитации и агрессии. Судорожный синдром развивается редко даже на поздних стадиях болезни [19, 77, 84, 104, 260, 306]. При наличии регресса высших корковых функций у пациентов с лёгким течением МПС I, его нарастание происходит со значительно меньшей скоростью, чем у пациентов с тяжёлой формой болезни [104, 306].

У пациентов с тяжёлой формой МПС II раннее развитие также может соответствовать норме. В дальнейшем происходит значительное замедление приобретения новых навыков, и к 18-24 месяцам жизни становится очевидной задержка развития. Фаза «плато» приходится на возрастной интервал между

тремя и пятью годами [199, 440]. Средний возраст дебюта регресса развития, по данным Young I.D и Harper P.S. (1983), составляет 8 лет (мода – 6,5 лет) [451]. Прогрессирование дегенеративного поражения ЦНС приводит к снижению двигательной активности, постепенно пациенты теряют способность к коммуникации, жеванию и глотанию, контролю над функциями тазовых органов [199, 293, 451]. В терминальной стадии болезни двигательные нарушения достигают степени обездвиженности, имеют место признаки поражения пирамидного пути и мышечные гипотрофии, отмечается тяжёлая умственная отсталость, реакция на окружающее отсутствует, развивается кахексия [19, 77, 440].

Нарушения поведения, характерные для пациентов с тяжёлой формой синдрома Хантера, включают упрямство, агрессию и гиперактивность, эпизоды возбуждения и истерик [19, 139, 199, 354, 447, 452]. Holt J.B и соавт. (2011) впервые описано хроническое персеверативное жевание, зарегистрированное авторами у 37% пациентов с МПС II [199]. Эпилептические приступы присутствуют у 13-34% пациентов с МПС II и в основном отмечаются у больных с тяжёлой формой заболевания (в 28-59% случаев); возраст манифестации пароксизмов – около 10 лет. Вероятность приступов при тяжёлом фенотипе нарастает при прогрессировании когнитивного регресса [198, 354, 451, 452]. Чаще всего развиваются генерализованные тонико-клинические судороги, которые отвечают на стандартную терапию антиконвульсантами [54, 293, 440]. По мнению Bonanni P. и соавт. (2012, 2014), эпилепсия у пациентов с МПС II, особенно при отсутствии терапии, может ухудшить неврологический регресс [85, 86].

Симптоматика и течение заболевания при различных подтипах МПС III практически идентичны и характеризуются прогредиентным дегенеративным поражением ЦНС с исходом в деменцию. Тяжесть проявлений и скорость прогрессирования варьируют как между подтипами, так и в пределах одного подтипа заболевания [77, 260, 282, 345, 348, 400, 432]. МПС IIIA считается наиболее тяжёлой формой с наиболее ранним дебютом, быстрым прогрессированием симптомов и меньшей продолжительностью жизни. МПС IIIB

представлен преимущественно лёгким фенотипом, при котором возможна стабилизация интеллектуальной недостаточности в течение нескольких лет и даже сохранение функциональной активности пациентов на третьем и четвёртом десятилетиях жизни. Тем не менее, описаны пациенты взрослого возраста с МПС IIIA и более тяжёлые формы заболевания при МПС IIIB [89, 306, 399, 400, 403].

Пациенты с МПС III обычно приобретают все двигательные навыки в срок, однако не исключена задержка моторного развития [106, 221, 282]. В динамике манифестируют проявления нейродегенеративного заболевания, течение которого при тяжёлом «классическом» фенотипе принято разделять на три фазы [106]. В первой фазе, относящейся к возрасту 1 года - 4 лет и обычно предшествующей установлению диагноза, имеет место задержка преимущественно речевого развития [348, 432]. Некоторые пациенты так и не приобретают навыков использования речи [19, 306]. С возраста 24 месяцев у больных с синдромом Санфилиппо А может дебютировать регресс приобретённых речевых навыков, который обычно предшествует регрессу психического развития [98]. В первой фазе заболевания имеет место замедление психического развития с последующей полной стагнацией. Максимальный уровень развития пациентов с тяжёлым фенотипом соответствует 3,5-4 годам [400]. Для пациентов свойственно нарушение формирования навыков контроля над функциями тазовых органов, при этом около 50% детей никогда не приобретают полного контроля над мочеиспусканием и дефекацией [19, 98, 106, 131]. Во второй фазе, начинающейся в возрасте 3-4 лет, продолжается регресс когнитивных функций, утрачиваются речевые навыки, в клинической картине заболевания доминируют нарушения сна и поведения [64, 77, 106, 114, 260, 282, 348, 399]. Последние проявляются снижением концентрации внимания, гиперактивностью, импульсивностью, частыми и выраженными эпизодами возбуждения, деструктивным поведением, агрессией и аутоагрессией, приступами смеха или плача, сепарационной тревогой, аутистическими чертами, тенденцией к помещению различных предметов в рот (‘orality’) [106, 114, 115, 131, 221, 306, 332, 346, 359, 399, 432]. Нарушения сна, характерные для пациентов с синдромом Санфилиппо, включают в себя

нарушение засыпания, ранние пробуждения, частые пробуждения во время ночного сна, увеличение продолжительности дневного сна, уменьшение продолжительности ночного сна, вплоть до отсутствия сна в течение всей ночи. Возможно нарушение поведения в ночное время в виде двигательной расторможенности, жевания постельного белья, плача, пения или смеха [77, 78, 98, 109, 115, 155, 156, 221, 260, 262, 271, 307]. Дебют нарушений сна у пациентов с МПС III варьирует от рождения до 22 лет, однако наиболее часто относится к возрасту 3-5 лет [155, 262]. Глубокая умственная отсталость и нарушения поведения сочетаются у пациентов до 10-летнего возраста с нормальной физической силой и сохранными двигательными функциями, что в большой степени затрудняет все терапевтические вмешательства во второй стадии болезни [77, 260, 306]. Третья или терминальная фаза болезни, начинающаяся после 10 лет, связана с продолжающейся потерей навыков, появлением бульбарных и двигательных нарушений, прогрессированием неврологической симптоматики до деменции, потери контакта с окружающей средой, вегетативного состояния [77, 98, 131, 260, 306, 348, 432]. В динамике нарастающая спастичность и снижение мышечной силы в сочетании с прогрессирующим поражением суставов приводят к полной обездвиженности. Нарушения глотания осложняются частыми эпизодами аспирации, требующими изменения консистенции пищи и установления назогастрального зонда [19, 77, 106]. В данной стадии заболевания происходит регресс поведенческих нарушений [114, 432], появляются эпилептические приступы [106, 260, 399]. Несмотря на угасание симптомов нарушенного поведения, Cleary M.A. и Wraith J.E. (1993) указывают на наличие приступов плача, не обусловленных болевым синдромом, в данной стадии заболевания [106]. Согласно Краснопольской К.Д. (2005), эпилепсия развивается практически у всех больных с МПС IIIA по мере прогрессирования заболевания [19]. По данным Cleary M.A. и Wraith J.E. (1993), пароксизмы при синдроме Санфилиппо обычно манифестируют после 8 лет и чаще представлены генерализованными тонико-клоническими судорогами, у ряда пациентов

возможно возникновение фокальных приступов [106]. В большинстве случаев судороги поддаются антиэпилептической терапии (АЭТ) [54, 221, 306, 399, 401].

1.4.2. Гидроцефалия

Развитие сообщающейся гидроцефалии с повышением внутричерепного давления характерно для пациентов с синдромом Гурлер и с тяжёлой формой синдрома Хантера [19, 104, 260, 293, 306, 354], а также описано у пациентов с синдромом Марото-Лами [202, 353, 398]. Согласно Wraith J.E. и соавт. (2008), у больных с МПС II сообщающаяся гидроцефалия с повышением внутричерепного давления встречается реже, чем у пациентов с МПС I [440]. Риск развития сообщающейся гидроцефалии и её осложнений ниже у пациентов с лёгкой формой МПС I и сохранным интеллектом, чем у пациентов с тяжёлой формой болезни [19, 104]. Сообщающаяся гидроцефалия при МПС обычно носит медленно прогрессирующий характер, а её симптомы трудно дифференцировать с проявлениями первичного патологического процесса в ЦНС [77, 306]. Типичная острая симптоматика в виде рвоты, отёка дисков зрительных нервов для МПС нехарактерна [242, 306]. Мнения исследователей о роли гидроцефалии в неврологическом регрессе у пациентов с нейронопатическими МПС противоречивы [84, 104, 260, 293, 306].

Диагноз сообщающейся гидроцефалии с повышением внутричерепного давления может быть предположен на основании данных компьютерной или магнитно-резонансной томографии, однако следует учитывать, что расширение желудочков мозга у пациентов с МПС нередко обусловлено церебральной атрофией [268, 306, 398, 455]. Данные осмотра глазного дна и зрительных вызванных потенциалов могут быть неубедительны в связи с недостаточной комплаентностью пациентов и возможным наличием хронического отёка дисков зрительных нервов у пациентов с синдромом Хантера в отсутствие повышения внутричерепного давления, на фоне отложения ГАГ в склере [268]. Для установления диагноза может потребоваться прямое измерение давления цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [398]. По данным некоторых

исследователей, ранняя диагностика гидроцефалии и проведение шунтирующей операции у пациентов с МПС могут в некоторой степени улучшить исход и предотвратить развитие атрофии зрительных нервов, обусловленной повышением внутричерепного давления. Однако до настоящего времени не определены показания к проведению и оптимальные сроки подобных операций у пациентов с нарушениями обмена ГАГ, чётко не установлены группы риска для сообщающейся гидроцефалии с повышением внутричерепного давления среди типов и подтипов МПС [19, 55, 77, 104, 293, 306, 342, 398, 410, 446].

1.4.3. Стеноз спинального канала и миелопатия

Прогрессирующий стеноз спинального канала и компрессия спинного мозга на уровне ШОП встречаются при всех типах МПС, за исключением МПС III и МПС IX [77, 260, 306, 324, 373, 398]. Основную роль в генезе компрессии спинного мозга у пациентов с МПС I, II и VI играет утолщение твёрдой мозговой оболочки, задней продольной связки и поперечной связки атланта на фоне отложения ГАГ [19, 52, 104, 202, 237, 293, 306, 327, 338, 348, 358, 385, 417]. Для пациентов с синдромом Моркио характерна нестабильность гипоплазированного зубовидного отростка на фоне гиперэластичности поперечной и крыловидных связок атланта с результирующим атлантоаксиальным подвывихом и компрессией спинного мозга на уровне краниоцервикального перехода [202, 260, 284, 306, 348, 373]. Атлантоаксиальная нестабильность может иметь место и у больных с МПС I [96], II [150], VI [202] и VII [306]; а у пациентов с синдромом Моркио в генезе стеноза позвоночного канала также участвует происходящая на фоне накопления ГАГ периодонтоидная инфильтрации и гиперплазия экстрадуральных мягких тканей [284, 373]. Может играть роль и выстояние задней дуги атланта в спинальный канал [202, 218, 327, 373]. Фиброз и гипертрофия тканей вокруг зубовидного отростка, по мнению некоторых исследователей, возникают вторично по отношению к нестабильности и хроническому подвывиху атлантоаксиального сочленения [197, 267, 306, 324, 327, 374]. В развитии стеноза позвоночного канала у пациентов с МПС могут играть

роль платиспондилия и деформация позвонков, затрагивающие не только шейный, но также грудной и поясничный отделы и в ряде случае приводящие к компрессии спинного мозга или конского хвоста [70, 242, 285, 324, 327, 338, 373, 378, 385].

Прогрессирующий стеноз спинального канала на уровне краниоцервикального перехода и ШОП, приводящий к компрессии нижних отделов ствола мозга и/или спинного мозга, может осложниться развитием миелопатии и даже остановкой дыхания и внезапной смертью на фоне минимальной травмы или переразгибания шеи [197, 202, 267, 284, 306, 311, 373, 414]. При отсутствии лечения миелопатия, патогенетической основой которой является локальная ишемия и отёк, прогрессирует, приводя к необратимым повреждениям спинного мозга – нейрональной гибели и образованию миеломаляции [52, 246, 284, 350, 385, 440]. Атлантоаксиальная нестабильность и её осложнения являются одной из основных причин смерти пациентов с тяжёлым вариантом течения МПС IV [285, 391]. Чрезвычайно важно своевременно и быстро диагностировать стеноз спинального канала у пациентов с ненейропатическими формами болезни и у пациентов, подвергшихся трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), так как раннее хирургическое вмешательство может предотвратить серьёзные осложнения [14, 19, 52, 104, 202, 246, 260, 284, 293, 374, 398, 440].

1.4.4. Поражение периферической нервной системы и органов чувств

Синдром запястного (карпального) канала характерен для пациентов с МПС I, II и VI [165, 168, 181, 207, 215, 263, 293, 325, 376, 415, 440, 443], описаны единичные случаи данной туннельной невропатии у пациентов с МПС III и IV [429, 456]. По данным регистра МПС I, карпальный туннельный синдром в возрасте, медиана которого соответствовала 13,1 года, был отмечен у 67% пациентов с лёгкой формой болезни [383]. В исследовании Kwon J.Y и соавт. (2011) показано развитие билатерального синдрома запястного канала у 43 из 45 (96%) пациентов с синдромом Хантера в возрасте от 4 до 408 месяцев [241].

Возникновение синдрома запястого канала при МПС связано со сдавлением срединного нерва, происходящим на фоне накопления продуктов нарушенного метаболизма в соединительной ткани flexor retinaculum, синовиальных влагалищах сухожилий сгибателей, эпиневрии срединного нерва, а также на фоне деформации костных структур [207, 429, 436, 453]. Диагностика карпального туннельного синдрома у детей с МПС часто отсрочена, в связи с отсутствием до возникновения выраженной компрессии у большинства пациентов таких типичных субъективных симптомов, как боль, онемение и парестезии [65, 104, 116, 181, 293, 306, 436]. Отсутствие клинических жалоб может быть обусловлено медленным прогрессированием сдавления нерва и наличием когнитивных нарушений у ряда больных. Кроме того, симптомы синдрома запястного канала у пациентов с МПС маскируются тугоподвижностью в суставах и скелетной дисплазией [52, 65, 241, 429]. Основными объективными признаками карпального туннельного синдрома у пациентов с МПС являются «когтистая» деформация кисти, атрофия мышц кисти, гипотрофия тенара; при выраженной компрессии срединного нерва отмечается дефицит функции большого пальца. Родители пациентов, учителя и инструкторы лечебной физкультуры иногда отмечают тремор кистей рук, обкусывание кистей и пальцев, нарастание неловкости мелкой моторики, смену игровых предпочтений с избеганием манипуляций руками, избегание ребёнком прикосновения к рукам. У пациентов, способных к взаимодействию во время обследования, в ряде случаев могут быть выявлены нарушения чувствительности при объективном осмотре. Регистрация симптомов Тинеля и Фалена описана в единичных случаях. Иногда отмечаются трофические изменения [52, 65, 165, 181, 207, 293, 406, 436, 453]. Хирургическая декомпрессия срединного нерва пациентам с ненейронопатическими типами МПС и пациентам после ТГСК должна быть выполнена до возникновения тяжёлого повреждения нерва [104, 181, 207, 293, 306, 406, 436, 440, 443]. Некоторые специалисты рекомендуют проводить невролиз срединного нерва совместно с декомпрессией [65, 207]. С учётом прогрессирующей природы заболевания возможен рецидив

карпального туннельного синдрома, по поводу которого могут потребоваться повторные оперативные вмешательства [104, 207, 293, 306].

Изменения органа зрения часто встречаются у детей с МПС, носят прогрессирующий характер и могут поражать роговицу, склеру, трабекулярную сеть, сетчатку, зрительный нерв, а также зрительные проводящие пути. Поражение органа зрения возможно при всех типах МПС и обусловлено интра- и экстраклеточным накоплением ГАГ в тканях глазного яблока, в тканях, окружающих глазное яблоко, или в головном мозге [67, 68, 77, 145]. Избыточное накопление ГАГ в роговице проявляется её помутнением [67, 145]. Помутнение роговицы развивается у всех пациентов с МПС I и при синдроме Гурлер начинается уже на первом году жизни [19, 104, 260, 306]. Для обоих подтипов синдрома Моркио характерны тонкие отложения в роговице. У пациентов с МПС VI помутнение роговицы встречается в 95% случаев [306, 398]. Помутнение роговицы не характерно для МПС II и редко встречается при МПС III [260]. Единичные описания лёгкого помутнения роговицы, выявляемого при использовании щелевой лампы, у пациентов с синдромом Хантера, тем не менее, встречаются в литературе [19, 199, 306, 354, 440]. Выраженное помутнение роговицы может приводить к нарушению зрения и фотофобии [77, 104, 260, 398]. Глаукома, развивающаяся из-за накопления ГАГ в переднем сегменте глаза, описана у больных с МПС I и VI [67, 68, 77, 104, 145]. Отёк диска зрительного нерва и вторичная атрофия зрительного нерва могут быть результатом его компрессии утолщенной склерой, утолщённой твёрдой мозговой оболочкой или костными стенками канала зрительного нерва, а также возникать из-за накопления ГАГ в ганглиозных клетках сетчатки и оболочках зрительного нерва и из-за хронического повышения внутричерепного давления [68, 145, 398]. Поражение зрительного нерва встречается у пациентов с МПС I, II, III и VI [77, 104, 231, 260, 293, 306, 398].

Тугоухость характерна для всех типов МПС и обычно имеет смешанный, нейросенсорный и кондуктивный, генез и прогрессирующее течение [52, 81, 98, 170, 225, 260, 285, 306, 354, 363, 370, 398, 451]. У когнитивно сохранных детей с

МПС на фоне снижения слуха описана задержка речевого развития, возможны трудности в обучении и ошибочное представление о наличии нарушения психического развития [199, 293, 398]. Кондуктивная тугоухость у больных с МПС развивается в результате дизостоза косточек среднего уха, утолщения и рубцевания барабанной перепонки, рецидивирующих и хронических риносинуситов и экссудативных отитов, связанных с дисфункцией евстахиевой трубы на фоне накопления ГАГ в ротоглотке. Этиология нейросенсорной тугоухости при МПС изучена в меньшей степени [52, 79, 81, 104, 225, 281, 293, 370, 398, 440, 451]. В качестве возможных причин рассматриваются редукция клеток спирального ганглия и их замещение патологическими вакуолизированными клетками, инфильтрация кохлеарного протока и stria vascularis, дегенерация кортиева органа, рейснеровой и покровной мембран, а также компрессия кохлеарного нерва гиперплазированной арахноидальной оболочкой [81, 191, 225, 343, 371].

1.5. Нейровизуализация при мукополисахаридозах

МРТ является методом выбора для визуализации головного и спинного мозга у пациентов с МПС, в том числе с целью диагностики и мониторирования таких осложнений, как сообщающаяся гидроцефалия и стеноз позвоночного канала [60, 100, 133, 150, 160, 237, 242, 268, 324, 327, 338, 456]. Основными и типичными нейрорадиологическими изменениями, описанными при МПС, являются расширение периваскулярных пространств (ПВП), изменение сигнала от белого вещества полушарий головного мозга, уменьшение контраста между серым и белым веществом, истончение мозолистого тела, расширение САП, расширение желудочков головного мозга, аномалии турецкого седла, гиперостоз черепа, краниосиностоз, расширение большой затылочной цистерны, гипоплазия зубовидного отростка, утолщение тканей вокруг зубовидного отростка, стеноз позвоночного канала, компрессия спинного мозга, платиспондилия, аномалии межпозвонковых дисков [52, 100, 136, 160, 199, 212, 242, 251, 260, 268, 273, 300, 327, 338, 358, 364, 409, 410, 455, 456]. Возможно наличие арахноидальных кист,

предположительно связанных с менингеальным отложением ГАГ [104, 251, 273, 306, 327, 338]. Описаны случаи эктопии миндалин мозжечка [268, 455], уменьшения в размерах задней черепной ямки [60, 160, 268, 306].

Расширения ПВП Вирхова-Робина, визуализируемые как очаги с интенсивностью сигнала, соответствующей ЦСЖ, описаны у пациентов с МПС I, II, III и VI. Локализоваться расширенные ПВП при МПС могут в пери- и суправентрикулярном белом веществе, мозолистом теле, базальных ганглиях, таламусах и стволе головного мозга [60, 100, 128, 136, 147, 150, 160, 212, 237, 251, 268, 273, 300, 324, 338, 358, 367, 377, 385, 455, 456]. Alqahtani E. и соавт. (2014) также сообщили о расширении ПВП в белом веществе и зубчатом ядре мозжечка у пациентов с МПС I и II [60]. В большинстве случаев диаметр расширенных ПВП составляет от 2 до 8 мм [212, 273], однако описаны гигантские полости, диаметром до 1,5 см [339]. Предполагается, что расширение ПВП при МПС является результатом накопления ГАГ вокруг сосудов [160, 268, 324, 338] или отражением нарушенного оттока интерстициальной жидкости из паренхимы головного мозга на фоне препятствующих реабсорбции ЦСЖ отложений ГАГ в лептоменингеальных оболочках [273, 327, 455]. Эволюция данного проявления различна по данным различных авторов. Так, в исследовании Manara R. и соавт. (2011) значимых динамических изменений ПВП и корреляции возраста пациентов с выраженностью расширения ПВП не было отмечено [268]; в то время как, по данным Lee C. и соавт. (1993), с увеличением возраста пациентов имела место редукция ПВП [251], а по данным Parsons V.J. и соавт. (1996) – их увеличение в области таламусов [324]. По мнению некоторых исследователей, ситовидные изменения, присутствующие у больных с МПС в молодом возрасте и являющиеся ранним проявлением поражения белого вещества, сохраняются непродолжительное время, сменяясь изменениями сигнала белого вещества и атрофией [251, 456].

Изменения белого вещества головного мозга у пациентов с МПС представляют собой диффузные и фокальные очаги повышения сигнала в режимах Т2 и FLAIR (fluid attenuation inversion recovery, режиме инверсии-

восстановления с редукцией сигнала от свободной жидкости), обычно вовлекающие перивентрикулярные области; возможно поражение всего супратенториального белого вещества [60, 150, 160, 237, 268, 273, 455]. Изменения белого вещества головного мозга при МПС I, II, III, IV, VI и VII, по мнению некоторых исследователей, связаны с накоплением ГАГ, происходящей на фоне накопления субстрата потерей аксонов и миелина и глиозными изменениями [100, 160, 237, 251, 273, 300, 324, 339, 358, 377, 385, 409, 410, 456]; не исключается и развитие лакунарных инфарктов в процессе прогрессирования заболевания [300, 327]. Наличие перивентрикулярной пролонгации Т2 сигнала может быть также отнесено к трансэпендимальному пропитыванию и перивентрикулярному отёку на фоне арезорбтивной гидроцефалии [212, 268, 300, 327]. Данные о корреляции степени изменений белого вещества с типом МПС и когнитивным статусом пациентов [160, 237, 251, 268, 273, 300, 324, 367, 410], а также данные о динамике этих нейровизуализационных изменений весьма противоречивы [75, 160, 268, 409].

Нейровизуализационная дифференциация прогрессирующей атрофии головного мозга и сообщающейся гидроцефалии у пациентов с МПС достаточно сложна. При обоих состояниях данные компьютерной томографии (КТ) и МРТ головного мозга могут демонстрировать расширение желудочков мозга и САП [242, 251, 268, 455]. Так, причиной вентрикуломегалии, по мнению многих авторов, является сочетание церебральной атрофии в рамках дегенеративного процесса ЦНС, венозной гипертензии и нарушения реабсорбции ЦСЖ в пахионовых грануляциях на фоне отложений продуктов нарушенного метаболизма в менингеальных оболочках [237, 273, 410, 455]. Lee C. и соавт. (1993) определяют церебральную атрофию как наличие расширенных кортикальных борозд головного мозга. В патогенезе атрофии головного мозга предполагается роль нейрональной гибели и глиоза, вызванных накоплением ГАГ [251]. Вентрикуломегалия описана у пациентов с МПС I, II, III, IV, VI и VII, расширение САП и кортикальных борозд головного мозга – у пациентов с МПС I, II, III и VI [75, 100, 150, 160, 237, 251, 268, 273, 300, 324, 339, 358, 377, 409, 410,

417, 455, 456]. По данным некоторых исследователей, имеет место корреляция когнитивных нарушений и свидетельствующего о наличии атрофии головного мозга расширения кортикальных борозд [199, 251, 358, 410]; в то время как другие исследователи такой взаимосвязи не отмечают [74, 160, 268]. Сообщения ряда авторов также указывают на корреляцию расширения желудочков головного мозга и нарушений психического развития пациентов [147, 199, 251, 268, 358, 410], при этом другие данные опровергают такую взаимосвязь [160]. Единое мнение о динамике вентрикуломегалии и атрофических изменений у пациентов с МПС в настоящее время отсутствует [268, 273, 409].

Аномалии турецкого седла у пациентов с МПС представлены деформациями по типу буквы «j» или «ω», возможно уменьшения или увеличение турецкого седла, встречается также пустое турецкое седло. Предположительной причиной аномалий турецкого седла является нарушение созревания костной ткани [242, 268, 324, 455]. Изменения краниовертебрального перехода и ШОП у пациентов с МПС могут быть следующими: дисплазия/гипоплазия зубовидного отростка, атланто-аксиальная нестабильность, утолщение тканей вокруг зубовидного отростка, стеноз спинального канала и компрессионная миелопатия [100, 150, 268, 327, 455]. Наиболее выраженное и частое поражение краниоцервикального перехода характерно для больных с МПС I, IV и VI. Одонтоидная гипоплазия описана, однако, и у некоторых пациентов с МПС II [260, 267, 268, 304, 306, 324, 338, 373, 378, 385, 417, 455]. Manara R. и соавт. (2014) представлен клинический случай мальчика с синдромом Хантера и наличием многокамерной сирингомиелии всего спинного мозга, сформировавшейся на фоне сочетания двух анатомических аномалий – стеноза позвоночного канала ШОП и аномалии Киари I [267]. Мальформация Киари I в сочетании с протяженной сирингомиелией описана и у мальчика с МПС IГ [264], сирингомиелия на фоне стеноза спинального канала и компрессии спинного мозга на уровне C1-C2 – у пациентов с МПС VI [196, 338]. Изменения тел позвонков в виде платиспондилии, пулевидной и клювовидной деформации, а также изменения межпозвонковых дисков на фоне их дегидратации у пациентов с МПС могут приводить к

ограничению подвижности позвоночника, формированию гибуса, укорочению шеи, а также к уменьшению роста [100, 237, 268, 324, 455]. Barkovich A.J. и Patay Z. (2012) указывают на аномальное увеличение межпозвонковых дисков, наиболее часто встречающееся у пациентов с болезнью Моркио [327].

Несмотря на наличие ГЭБ, препятствующего проникновению в ЦНС вводимых внутривенно рекомбинантных ферментов [52], вопрос нейровизуализационной динамики у пациентов с МПС на фоне ФЗТ активно изучается специалистами, а публикуемые данные демонстрируют весьма противоречивые результаты [100, 136, 138, 140, 268, 270, 274, 369, 397, 409, 420]. Интерес исследователей также вызывает возможность препаратов для ФЗТ влиять на ткани, находящиеся за границей ГЭБ [268].

1.6. Мультидисциплинарный подход к симптоматическому лечению пациентов с мукополисахаридозами

Прогрессирующая природа поражения различных систем и органов при МПС диктует необходимость регулярного мультидисциплинарного наблюдения за клиническим статусом пациентов с целью ранней диагностики и предотвращения осложнений. До введения в клиническую практику таких патогенетических методов терапии, как ФЗТ и ТГСК, лечение пациентов с МПС было лишь симптоматическим. Посидромная терапия до сих пор является важными аспектом ведения пациентов с различными типами МПС и может способствовать увеличению продолжительности жизни и улучшению её качества на фоне минимизации проявлений заболевания [14, 21, 55, 77, 98, 104, 164, 233, 272, 293, 306, 430].

1.7. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с мукополисахаридозами

Первым успешным методом патогенетической терапии МПС была трансплантация костного мозга [164, 306]. Патогенетической основой данной терапии является замещение тканеспецифичных макрофагов, в том числе микроглиальных клеток головного мозга, гемопоэтическими стволовыми

клетками костного мозга донора, становящимися, в случае успешного приживления трансплантата, источником дефицитного фермента для других клеток, в том числе для клеток ЦНС [77, 278, 350]. В настоящее время ТГСК является единственным используемым в клинической практике методом терапии, способным воздействовать на течение нейродегенеративного процесса у пациентов с тяжёлым фенотипом МПС I [56, 77, 84, 104, 122, 278]. Согласно консенсусу Европейской группы экспертов (2011), ТГСК является предпочтительным методом терапии для пациентов с МПС I, в возрасте до 2,5 лет, имеющих клинические признаки и симптомы, соответствующие синдрому Гурлер, и/или для пациентов, гомозиготных или компаунд-гетерозиготных по мутациям, ассоциированным исключительно с тяжёлым фенотипом болезни. Для пациентов с синдромом Гурлер-Шейе и наличием поражения ЦНС ТГСК может быть рассмотрена при наличии подходящего донора [122]. Несмотря на возможность ТГСК предотвращать когнитивный регресс у пациентов с синдромом Гурлер, применение ТГСК при нейронопатической форме МПС II и при МПС III не обладает аналогичным эффектом, в связи с чем, а также с учётом высокого риска заболеваемости и смертности, обсуждаемый метод патогенетической терапии не рекомендован для данных пациентов [52, 63, 77, 79, 163, 251, 272, 278, 350, 361, 389, 427, 440].

1.8. Ферментозаместительная терапия у пациентов с мукополисахаридозами

Первым успешным методом патогенетической терапии ЛБН являлась ФЗТ [64]. В 1970 году были проведены первые клинические испытания внутривенного введения человеческого белка. Вскоре пришло понимание того, что достижение внутривенно вводимым ферментом структур ЦНС невозможно в связи с наличием ГЭБ. В 1990 году были получены первые клинические результаты нового метода терапии, продемонстрировавшие, что еженедельное введение модифицированного фермента при болезни Гоше I типа приводит к значительному уменьшению отложений субстрата, нормализации гематологических показателей и исчезновению клинических симптомов [64, 77,

278]. Вслед за успешной разработкой и внедрением терапии для болезни Гоше, ФЗТ вводимыми внутривенно рекомбинантными ферментами была разработана для пациентов с МПС [164].

Препараты для ФЗТ МПС I, II, IVA, VI и VII (ларонидаза, идурсульфаза, элосульфаза альфа, галсульфаза и весторинидаза альфа) представляют собой рекомбинантные формы ферментов человека (альфа-L-идуронидазы, идуронат-2-сульфатазы, N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы, N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы и бета-глюкуронидазы соответственно), синтезированные путем генной инженерии на культуре клеток яичника китайского хомячка (ларонидаза, элосульфаза альфа, галсульфаза и весторонидаза альфа) и на перевиваемой клеточной линии человека (идурсульфаза) [57, 64, 142, 163, 184, 299, 301, 440]. Эффективность вводимых внутривенно препаратов для ФЗТ связана со способностью рекомбинантных белков проникать в клетки путём специфического связывания маннозо-6-фосфатных остатков, расположенных на олигосахаридных цепях ферментов, с маннозо-6-фосфатным рецептором на поверхности клеток [58, 77, 104, 278, 299, 440]. В Российской Федерации препарат для ФЗТ МПС I зарегистрирован в мае 2008 года, препарат для ФЗТ МПС II – в марте 2008 года, препарат для ФЗТ МПС IVA – в ноябре 2018 года, препарат для ФЗТ МПС VI – в июле 2009 года. Препарат для ФЗТ МПС VII до настоящего времени в Российской Федерации не зарегистрирован [13]. Препараты для внутривенной ФЗТ должны вводиться регулярно, в течение всей жизни пациентов (Таблица 3) [77, 164].

Таблица 3. Характеристика препаратов для ФЗТ МПС I, II и VI [2, 29, 47, 57, 58, 142, 143, 163, 301, 302]

Показатели	МПС I	МПС II	МПС VI
Форма выпуска	Флаконы по 2,9 мг/5 мл (0,58 мг/мл)	Флаконы по 6 мг/3 мл (2 мг/мл)	Флаконы 5 мг/5 мл (1 мг/мл)
Стандартная доза и метод введения	0,58 мг/кг (100 ЕД/кг), внутривенно	0,5 мг/кг, внутривенно	1 мг/кг, внутривенно
Частота введения	Еженедельно (7±3 дня)	Еженедельно (7±3 дня)	Еженедельно (7±3 дня)
Время инфузии	Около 3-4 часов	От 1 до 3 часов	Не менее 4 часов

Исследователи предполагают, что достижение наилучших результатов лечения возможно при раннем начале лечения, до момента развития необратимых

изменений в органах и тканях, в связи с чем особую актуальность приобретает раннее установление диагноза [77, 121, 228, 278, 440]. Введение рекомбинантных ферментов должно предусматривать решение вопроса о премедикации противовоспалительными и/или антигистаминными препаратами согласно инструкции по применению и с учётом индивидуальной чувствительности пациента к ФЗТ [2, 29, 47, 57, 58, 142, 143, 163, 301, 302, 440]. При наличии реакций на инфузии, сохраняющихся даже при использовании антипиретиков и антигистаминных препаратов, следует рассмотреть вопрос о применении глюкокортикостероидов за 12 часов и за 1 час до введения фермента [163].

В дорегистрационных и продолженных клинических исследованиях была продемонстрирована возможность внутривенно вводимых рекомбинантных белков для лечения МПС I, II и VI улучшать и стабилизировать дыхательные функции и подвижность суставов, повышать физическую выносливость, уменьшать экскрецию ГАГ с мочой, размеры печени и селезёнки [105, 183-185, 187, 188, 220, 292, 297, 299, 369, 438]. Кроме того, в I/II фазе, открытом одноцентровом клиническом исследовании ларонидазы, у пациентов препубертатного возраста отмечено нарастание темпов увеличения роста и веса в среднем на 85% и 131% соответственно [220]. Нарастание показателей темпов роста во время ФЗТ также было характерно для пациентов с МПС VI, участвовавших в I/II, II, III фазах и открытых продолженных исследованиях галсульфазы [126]. Улучшение функции сердца на 1 или 2 класса (по функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца) во время лечения ларонидазой в рамках I/II фазы исследования отмечено у пациентов с МПС I [220]. Braulin E. и соавт. (2013) показали, что после 96 недель ФЗТ гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) регрессировала у пациентов с МПС VI, в возрасте младше 12 лет [93]. Улучшение индекса функциональной недостаточности по опросникам Childhood Health Assessment Questionnaire/Health Assessment Questionnaire было обнаружено в открытых продолженных исследованиях ларонидазы и идурсульфазы, а улучшение показателей боли и скованности в суставах – у пациентов с МПС VI с помощью тех же опросников, в

фазу I/II и в фазу II исследования галсульфазы [105, 185, 187, 292]. Все дорегистрационные и продолженные клинические исследования ларонидазы, идурсульфазы и галсульфазы доказали удовлетворительный профиль безопасности рекомбинантных ферментов [183, 185, 187, 220, 297, 299, 438]. Значимого влияния антител к вводимым внутривенно рекомбинантным белкам на эффективность терапии не зафиксировано [71, 105, 183, 186, 219, 220, 292, 297, 299, 438].

Во все фазы дорегистрационных и в долгосрочные клинические исследования ФЗТ для МПС I, II и VI были включены только пациенты в возрасте 5 лет и старше, в связи с неспособностью пациентов младшего возраста выполнить тесты, необходимые для получения первичных конечных точек (тест 6-минутной и 12-минутной ходьбы, тест 3-минутного подъёма по лестнице, исследование функции внешнего дыхания) [93, 105, 126, 183-185, 187, 188, 220, 290, 292, 297, 299, 369, 438]. После регистрации в странах Европы и США ларонидазы, идурсульфазы и галсульфазы открытые мультицентровые проспективные исследования применения данных препаратов были проведены у детей младшего возраста (20 пациентов с МПС I в возрасте младше 5 лет, 28 мальчиков с МПС II в возрасте 1,4 года - 7,5 лет и 4 детей с МПС VI в возрасте 3,3-12,7 месяцев соответственно). Было показано, что у детей с МПС I, II и VI в возрасте младше 5 лет на фоне 52-недельной ФЗТ имеет место снижение показателя экскреции ГАГ и уменьшение/стабилизация размеров внутренних органов [166, 189, 437]. Кроме того, среди пациентов с МПС I доля детей с гипертрофией левого желудочка уменьшилась с 53% до 17%, а индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) снизился на 5,8 событий за час (−8,5%) у пациентов с МПС I, имевших отклонение данного показателя от нормы на момент начала исследования [437]. Переносимость препаратов для ФЗТ детьми указанного возрастного диапазона также была хорошей [166, 189, 437]. Однако проникновение ферментов в такие аваскулярные ткани, как роговица, хрящевая ткань и сердечные клапаны, ограничено [93, 94, 189, 279, 369, 384, 391, 398]. Влияние ФЗТ на костную ткань также недостаточно [77, 279, 391]. Кроме того,

вводимый внутривенно рекомбинантный белок не оказывает воздействия на патологический процесс в головном мозге в связи с наличием ГЭБ, препятствующего проникновению фермента в ЦНС [64, 77, 104, 122, 260, 278].

Вопрос показаний к назначению ФЗТ у пациентов с МПС I, II и VI, в зависимости от возраста, варианта течения, наличия и степени тяжести клинической симптоматики, дискутируется на протяжении нескольких лет после регистрации препаратов. Бразильскими специалистами в области лечения МПС были опубликованы рекомендации (2010), указывающие на необходимость инициации ФЗТ пациентам с МПС I, II и VI любого возраста, при условии клинической манифестации поражения органов дыхания и опорно-двигательного аппарата [163]. Рекомендации для лечения МПС I и VI (2008), представленные британской мультидисциплинарной группой врачей, имеющих большой опыт в области ФЗТ ЛБН, в качестве показаний к назначению ФЗТ у пациентов с отсутствием или наличием лёгких когнитивных нарушений рассматривают симптомы поражения дыхательной системы, нарушение систолической функции сердца и переносимости физической нагрузки, а также признаки повышенного внутричерепного давления (для МПС VI). Пациенты с отсутствием указанных критериев, по мнению экспертов, должны проходить регулярное ежегодное обследование, направленное на выявление ухудшений в клиническом состоянии и соответственно показаний к инициации патогенетического лечения [441, 442]. Указанной группой специалистов (2007, 2010) рекомендовано назначение ФЗТ всем пациентам с установленным диагнозом МПС II в возрасте младше 5 лет, с учётом быстрого прогрессирования болезни; всем пациентам в возрасте старше 5 лет лечение также должно быть предложено [411, 412].

С течением времени подходы к назначению ФЗТ несколько изменились. Так, согласно Европейскому консенсусу по лечению МПС I (2011) [122] и рекомендациям международной мультидисциплинарной группы экспертов по лечению МПС VI (2019) [51], с учётом лучшей эффективности ФЗТ, инициированной в раннем возрасте, регулярное введение ларонидазы и галсульфазы должно быть начато сразу после установления соответствующего

диагноза. Европейский экспертный совет по синдрому Хантера (2011) также указывает на взаимосвязь прогрессивного накопления ГАГ и клинической манифестацией МПС II как на весомый аргумент для инициации ФЗТ в максимально ранние сроки после установления диагноза [350]. Канадский консенсус по диагностике и лечению синдрома Хантера (2022) рекомендует начинать лечение в максимально ранние сроки только у пациентов с ненейронопатической формой [334]. Однако, согласно пересмотренной в 2019 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA – Food and Drug Administration, США) инструкции по применению, ларонидаза показана взрослым и детям с МПС ІГ, МПС ІГ/Ш, а также пациентам с синдромом Шейе, но при условии наличия симптоматики средней или выраженной степени [58]. Австралийские рекомендации (2018) вообще не предусматривают проведение ФЗТ пациентам с МПС ІШ, при этом пациентам с МПС ІГ/Ш, МПС II и МПС VI в возрасте старше 5 лет для утверждения показаний к лечению необходимо иметь хотя бы одно типичное соматическое проявление заболевания. Для пациентов с МПС I Г/Ш, МПС II и МПС VI в возрасте младше 5 лет допускается начало введения рекомбинантного фермента при наличии чёткого прогноза прогрессирования болезни, даже в отсутствие определённых в рекомендациях клинических критериев [178-180]. Согласно Дельфийскому консенсусу, проведённому в США (2020), ФЗТ должна быть назначена пациентам с синдромом Хантера, независимо от возраста, при наличии симптомов тяжёлой формы заболевания или при прогнозировании развития тяжёлой формы заболевания на основании генотипа больного; пациентам же с генотипом, указывающим на развитие лёгкой формы заболевания, или с генотипом, на основании которого невозможно предсказать фенотип синдрома, ФЗТ показана только в случае наличия клинических признаков и симптомов болезни [275].

Вопрос назначения ФЗТ, не проникающей через ГЭБ, пациентам с нейронопатическими вариантами МПС остаётся наиболее сложным и неоднозначным до настоящего времени. Согласно мнению британских экспертов

(2008), одним из критериев исключения для проведения ФЗТ является наличие МПС IГ при отсутствии перспективы проведения ТГСК [441]. Синдром Гурлер также не является показанием к лечению ларонидазой в Австралии [178]. Однако результаты Европейского консенсуса по лечению МПС I (2011) указывают на необходимость проведения ФЗТ препаратом ларонидаза пациентам с синдромом Гурлер, не являющимся кандидатами для ТГСК в силу возраста, соматического статуса, отсутствия возможности проведения ТГСК или отказа родителей [122]. Решение о лечении идурсульфазой пациентов с синдромом Хантера и наличием значимого прогрессирующего поражения ЦНС, по рекомендации британских специалистов (2007, 2010), должно приниматься лечащим врачом индивидуально для каждого пациента с учётом мнения родителей [411, 412]. Согласно Австралийским рекомендациям по лечению синдрома Хантера (2018), право на получение идурсульфазы имеют только пациенты с ненейронопатическим течением МПС II [179]. Бразильские специалисты (2010), в свою очередь, также указывают на необходимость отсутствия выраженных когнитивных нарушений в качестве критерия назначения ФЗТ пациентам с МПС II [163]. Согласно Канадскому консенсусу по диагностике и лечению МПС II (2022), пациенты с прогнозируемым на основании генетического или семейного анамнеза тяжёлым типом болезни могут быть рассмотрены как кандидаты для ФЗТ по индивидуальному решению. При этом терапию следует инициировать до появления явных неврологических нарушений, а перед началом лечения с семьей пациента должна быть проведена беседа о предполагаемой отмене ФЗТ при возникновении значимого поражения ЦНС [334]. По мнению Wraith J.E. и соавт. (2008), представивших рекомендации европейских экспертов по лечению синдрома Хантера «в эру ФЗТ», пациентам со значимым поражением ЦНС следует проводить ФЗТ в течение 12-18 месяцев, с последующей оценкой и обсуждением с родителями пациента целесообразности продолжения лечения [440]. Согласно консенсусу международной группы экспертов по лечению синдрома Хантера (2012), с учётом возможного эффекта терапии в отношении соматических проявлений, пациенты с тяжёлой формой МПС II, за исключением

пациентов с тяжёлой степенью неврологических нарушений и пациентов в вегетативном состоянии, являются кандидатами для проведения пробной ФЗТ в течение периода, составляющего не менее 6-12 месяцев. При этом перед инициацией ФЗТ у пациента с тяжёлой формой МПС II лечащий врач должен обсудить с семьей пациента цели лечения, методы оценки ответа на терапию и критерии для отмены терапии. Интересно, что, согласно экспертному консенсусу, субъективно воспринимаемое семьей нарастание качества жизни пациента должно быть учтено как аргумент в пользу продолжения ФЗТ, даже в случае отсутствия объективных клинических улучшений [295]. Согласно Дельфийскому консенсусу, проведённому в США (2020), ФЗТ, напротив, показана больным с тяжёлой формой синдрома Хантера и при прогнозировании развития тяжёлой формы заболевания на основании генотипа пациента [275].

В дорегистрационных, а также в продолженных и долгосрочных клинических испытаниях ларонидазы и идурсульфазы в связи с необходимостью выполнения функциональных тестов участвовали только пациенты с ненейронопатическими формами МПС I и II, за исключением одного пациента с синдромом Гурлер, включённого в I/II фазу исследования ларонидазы. Данный факт ограничил распространение полученных результатов на пациентов с нейродегенеративным течением указанных типов МПС [93, 105, 126, 183-185, 187, 188, 220, 292, 297, 299, 369, 438]. Несмотря на невозможность проникновения ФЗТ в достаточном количестве через ГЭБ, специалисты в области терапии МПС полагают, что на фоне патогенетического лечения следует ожидать улучшения соматических показателей, а следовательно и качества жизни самих пациентов с тяжёлой формой синдрома Хантера и членов их семей [245, 294, 295, 440]. В опубликованном в 2012 году докладе о консенсусе экспертов по вопросу ФЗТ у пациентов с тяжёлой формой синдрома Хантера был описан опыт применения идурсульфазы у 66 больных с нейронопатической формой МПС II в возрасте от 2 до 24 лет. Представленные данные свидетельствуют об улучшении минимум одного соматического показателя (частоты острых респираторных инфекций (ОРИ) или показателя апноэ, или объёма движений в суставах, или изменений

черт лица) у 50 из 66 пациентов на фоне ФЗТ, продолжительностью не менее 1 года [295]. В 2014 году Lampe C. и соавт. представлен мультинациональный ретроспективный анализ применения идурсульфазы у 22 пациентов с тяжёлой формой синдрома Хантера в возрасте от 1,5 лет до 21 года. Средняя продолжительность лечения составила 4,7 года. У всех обследуемых больных отмечалось уменьшение размеров печени и/или селезёнки, уменьшение частоты респираторных инфекций, улучшение текстуры волос и кожи. У 79% обследуемых на фоне терапии уменьшилось количество госпитализаций, связанных с основным заболеванием. Объём движений в суставах нарос у 33% больных. Стабилизация сердечных проявлений была достигнута у 86% пациентов. У 91% обследуемых экскреция ГАГ уменьшилась на 22-97% от исходного уровня [245].

1.9. Новые методы терапии нейронопатических мукополисахаридозов

В связи с невозможностью проникновения через ГЭБ вводимых внутривенно препаратов для ФЗТ и соответственно неэффективностью данной терапии в отношении нейродегенеративного процесса, исследования альтернативных методов лечения пациентов с нейронопатическими вариантами МПС продолжаются [52, 64, 77, 164, 278, 306]. В качестве потенциальных стратегий преодоления ГЭБ рассматривается и изучается внутривенное введение высоких доз ферментозаместительных препаратов, интратекальное и прямое интрацереброventрикулярное введение лизосомных ферментов; применение для рецептор-опосредованного пересечения ГЭБ эндогенных пептидов или моноклональных антител, связанных с ферментами или генами (молекул «Троянских коней»); генная терапия in vivo с использованием аденоассоциированных, ретро-, лентивирусных и плазмидных векторов, генная терапия ex vivo, редактирование генома при помощи нуклеаз, шаперонотерапия, субстратредуцирующая терапия, метод «чтения через стоп-кодон» (stop-codon reading through) [64, 77, 121, 278, 349, 393]

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика пациентов

В исследование включено 122 ребёнка с установленным диагнозом МПС, проходивших обследование и получавших лечение 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) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор А.П. Фисенко) в течение 10-летнего периода. 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).

В Таблице 4 представлено распределение пациентов по типам и подтипам МПС, а также по вариантам течения в зависимости от наличия или отсутствия прогрессирующего первичного поражения ЦНС.

Таблица 4. 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				

Всего среди пациентов было 92 мальчика и 30 девочек. Все пациенты с МПС II были мальчиками. 85 пациентов относились к нейронопатическому варианту течения, при этом 5 из 16 пациентов с МПС IГ была проведена ТГСК, результатом которой явились полный донорский химеризм у всех пациентов и нормальный уровень интеллекта у 2 из 5 детей. У одного мальчика с МПС IГ/Ш имел место интеллектуальный дефицит, с медленным регрессом когнитивных и двигательных функций. У 37 детей первичное поражение ЦНС отсутствовало.

Отнесение пациентов с синдромом Хантера к нейронопатическому и ненейронопатическому фенотипу в большинстве случаев было основано на клинической оценке психоречевого развития во время последнего осмотра невролога. На момент последнего наблюдения из 58 пациентов 50 были старше 60 месяцев, и их фенотип представлялся очевидным, 8 детей были младше 60 месяцев, из них 4 ребёнка были отнесены к лёгкому, 4 – к тяжёлому течению МПС II. Два мальчика, возраст которых на момент последнего наблюдения составил 12 и 53 месяца, были отнесены к лёгкому фенотипу на основании семейного анамнеза: братья, наблюдавшиеся в данном исследовании до 124 и 79 месяцев соответственно, имели сохранный интеллект. Один пациент, которому на момент последнего наблюдения было 25 месяцев, несмотря на задержку темпов речевого развития, в связи с наличием в гене IDS ранее описанной в литературе и ассоциированной с лёгким фенотипом миссенс-мутации, был отнесен к лёгкому типу течения [61]. Один пациент, достигший на момент последнего наблюдения 53 месяцев, был отнесен к лёгкому фенотипу на основании сохранного интеллекта и соответствующего возрасту речевого развития. Два пациента, достигшие на момент последнего наблюдения возраста 55 месяцев, на основании выраженной задержки психоречевого развития и выявления мутаций в гене IDS, затрагивающих рамку считывания, были отнесены к тяжёлому типу течения заболевания. Два пациента, наблюдавшиеся до 24 и 36 месяцев соответственно, были отнесены к тяжёлому фенотипу только на основании клинических данных – грубой задержки психоречевого развития и нарушений поведения.

Среди описываемых пациентов было семь пар сибсов разного возраста (одна – с МПС IГ, три – с лёгкой формой МПС II, две – с МПС IIIA, одна – с МПС IVA) и две дизиготные двойни (одна – с тяжёлой формой МПС II, одна – с МПС IIIA).

Диагноз МПС I был установлен на основании наличия дефицита альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах крови, МПС II – идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах и/или плазме крови, МПС IIIA – гепарансульфат сульфамидазы в лейкоцитах крови, МПС IIIB – альфа-N-ацетилглюкозаминидазы в плазме крови, МПС IVA –

N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы в лейкоцитах крови, МПС VI – N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы в лейкоцитах крови. Всем пациентам с МПС II, IIIA, IVA и VI диагноз был подтверждён молекулярно-генетически.

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 в указанный 10-летний временной интервал составила 19 месяцев, минимальный период − 1 месяц, максимальный период − 105 месяцев; ИКР:1;51 месяц.

2.2. Характеристика патогенетической терапии

ТГСК была проведена пяти пациентам с МПС IГ (двоим мальчикам и трём девочкам) в возрасте от 11 до 25 месяцев (медиана возраста на момент ТГСК − 23 месяца; ИКР:11;23 месяца). Три пациента (два мальчика и одна девочка) впервые поступили в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» через 10 лет 10 месяцев, 10 лет 6 месяцев и 4 года 9 месяцев после проведения ТГСК соответственно. Две девочки с МПС IГ наблюдались ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» как до, так и после ТГСК. ФЗТ в течение 6,5 месяцев до ТГСК проводилась только одной пациентке и в значительной степени уменьшила кардиологические проявления заболевания, что определило улучшение предтрансплантационного соматического состояния. Отсутствие когнитивного дефицита после ТГСК отмечалось у двоих пациентов: у мальчика с МПС IГ, получившего ТГСК в возрасте 11 месяцев, у девочки с МПС IГ, получившей ТГСК в возрасте 23 месяцев. У троих пациентов, двое из которых являлись сибсами, сохранялся непрогрессирующий интеллектуальный дефицит.

64 из 90 (71%) пациентов с МПС I, II, VI получали ФЗТ: 9 детей с МПС IГ, 4 ребёнка с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 37 – с тяжёлой формой МПС II, 8 – с лёгкой формой МПС II, 5 − с МПС VI. Одна девочка из девяти пациентов с МПС IГ получала ФЗТ только в течение 6,5 месяцев перед ТГСК. 22 пациента (3 − с МПС IГ, 2 − с МПС IГ/Ш, 13 − с МПС II, 4 − с МПС VI) были обследованы первично и не начинали получать ФЗТ в период наблюдения. Четырём из пяти пациентов с

МПС IГ, получивших ТГСК, ФЗТ ни до, ни после ТГСК не проводилась. Никто из шести пациентов с МПС IVA в настоящем исследовании не получал ФЗТ препаратом элосульфаза альфа.

До первого поступления в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» ФЗТ начали получать 18 пациентов (6 – с МПС IГ, 2 – с МПС IГ/Ш, 9 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с лёгкой формой МПС II), остальные 46 пациентов (3 – с МПС IГ, 2 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 28 – с тяжёлой формой МПС II, 7 – с лёгкой формой МПС II, 5 – с МПС VI) начали получать ФЗТ после первичного обследования в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей».

Пациенты с МПС I получали внутривенную ФЗТ препаратом ларонидаза, в дозе 0,58 мг/кг еженедельно (интервал между введениями − 7±3 дня), пациенты с МПС II – препаратом идурсульфаза, в дозе 0,5 мг/кг еженедельно (интервал между введениями − 7±3 дня), пациенты с МПС VI – препаратом галсульфаза, в дозе 1 мг/кг еженедельно (интервал между введениями − 7±3 дня). У пациентов с МПС I и VI начало терапии сопровождалось премедикацией антигистаминными препаратами, решение о продолжении и составе препаратов для премедикации у пациентов с МПС I и VI, а также решение о премедикации у пациентов с МПС II принималось индивидуально для каждого пациента. Прерыванием ФЗТ условно считался пропуск четырёх и более инфузий подряд. Данные инструментальных, лабораторных и клинических обследований после прерывания ФЗТ были исключены из анализа динамики показателей на фоне ФЗТ.

Медиана возраста начала ФЗТ у 64 пациентов с различными типами МПС относилась к 66 месяцам (ИКР:36;102 месяца; минимум − 4, максимум – 210 месяцев). Медиана возраста начала ФЗТ у пациентов с МПС I (n=14) соответствовала 54 месяцам (ИКР:21;86 месяцев; минимум − 4, максимум – 143 месяца). Медиана возраста начала ФЗТ у пациентов с МПС II (n=45) – 67 месяцев (ИКР:38;96 месяцев; минимум − 6, максимум – 207 месяцев). При этом 20 мальчиков с МПС II (15 − с тяжёлой, 5 − с лёгкой формой) начали получать лечение в возрасте младше 60 месяцев, 25 пациентов с МПС II (22 − с тяжёлой формой, 3 − с лёгкой формой) – в возрасте старше 60 месяцев (5 лет). Медиана

возраста начала ФЗТ у пациентов с тяжёлой формой МПС II (n=37) − 70 месяцев (ИКР:40;103 месяца; минимум − 14, максимум – 207 месяцев). Медиана возраста начала ФЗТ у пациентов с лёгкой формой МПС II (n=8) − 48 месяцев (ИКР:19;82 месяца; минимум − 6, максимум – 96 месяцев). Медиана возраста начала ФЗТ у пациентов с МПС VI (n=5) − 103 месяца (ИКР:91;193 месяца; минимум − 86, максимум – 210 месяцев). Медиана возраста начала ФЗТ у всех пациентов с нейронопатическим фенотипом (n=47) − 62 месяца (ИКР:35;103 месяца; минимум − 4, максимум – 207 месяцев). Медиана возраста начала ФЗТ у всех пациентов с ненейронопатическим фенотипом (n=17) − 86 месяцев (ИКР:50;96 месяцев; минимум – 6, максимум – 210 месяцев). Медиана продолжительности ФЗТ для всех пациентов (n=64) на момент последнего наблюдения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» составляла 31 месяц (ИКР:17;60 месяцев; минимум – 2 инфузии, максимум − 94 месяца).

2.3. Дизайн исследования

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

На первом этапе проведён поперечный анализ данных о возрасте и особенностях установления диагноза, возрасте и характере манифестации МПС. Кроме того, подробное изучение клинических и лабораторных данных каждого участника исследования позволило выделить мало описанные в литературе проявления, а именно отклонения лабораторных показателей.

На втором этапе исследования была проанализирована динамика соматических и лабораторных показателей у детей с МПС, на фоне доступной в настоящее время для пациентов с МПС I, II и VI ФЗТ. Ряд параметров отдельно рассмотрен в группах больных с тяжёлой формой МПС II и в группах пациентов с МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте до и после 60 месяцев. Проанализирована безопасность ФЗТ у детей с МПС I, II и VI.

Дети с подтверждённым диагнозом МПС

- **Анализ возраста и клинической картины дебюта МПС у детей**
- **Анализ сроков верификации и особенностей установления диагноза у детей с МПС**
- **Анализ лабораторных показателей у детей с МПС**

Анализ эффективности и безопасности ФЗТ у детей с МПС I, II и VI

- **Динамический анализ соматических (клинических и инструментальных) и лабораторных показателей на фоне ФЗТ**
  - Динамика степени гипертрофии нёбных миндалин (дети с МПС I, II и VI, n=30) и аденоидов (дети с МПС I, II и VI, n=28)
  - Динамика характера и степени тугоухости (дети с МПС I, II и VI, n=20)
  - Динамика показателей КРМ (дети с МПС I и II, n=15)
  - Динамика показателей ЭхоКГ (дети с МПС I, II и VI, n=45; дети с МПС II, n=35; дети с тяжёлой формой МПС II, n=28; дети с МПС II, начавшие ФЗТ до (n=18) и после 60 мес (n=17))
  - Динамика наличия/отсутствия гепато- и спленомегалии (дети с МПС I, II и VI, n=40; дети с МПС II, n=35; дети с тяжёлой формой МПС II, n=28)
  - Динамика экскреции ГАГ с мочой (дети с МПС I, II и VI, n=33; дети с МПС II, n=19; дети с тяжёлой формой МПС II, n=15; дети с МПС II, начавшие ФЗТ до (n=11) и после 60 мес (n=8))
  - Динамика наличия/отсутствия гипертрансаминаземии (дети с МПС I и II, n=50) и тромбоцитопении (дети с МПС I и II, n=46)
- **Анализ нежелательных явлений, связанных с инфузиями ФЗТ** (дети с МПС I, II, VI, n=64; дети с нейронопатическим (n=47) и ненейронопатическим (n=17) течением МПС; дети с тяжёлой (n=37) и лёгкой (n=8) формами МПС II; дети с МПС II, начавшие ФЗТ до (n=20) и после 60 мес (n=25))

Анализ неврологических проявлений МПС у детей

- **Анализ естественного течения нейродегенеративного процесса у детей с МПС** (дети с нейронопатическим течением МПС, n=85: 17 – с МПС I, 42 – с МПС II, 26 – с МПС III)
- **Прогнозирование неврологического фенотипа у детей с МПС II** (дети с МПС II, n=42: 29 – с тяжёлой, 13 – с лёгкой формой)
- **Изучение эпилепсии у детей с МПС**
  - Поперечный анализ частоты, возраста дебюта эпилепсии и/или острых симптоматических приступов, семиологии эпилептических приступов у детей с МПС (n=122)
  - Анализ эпилептиформной активности по данным видео-ЭЭГ мониторинга бодрствования и/или дневного сна и её отношения к эпилептическим приступам у детей с МПС (n=118)
  - Изучение динамики лабораторных показателей на фоне введения и применения АЭТ у детей с МПС (n=21 – для показателей АЛТ/АСТ, n=15 – для показателя тромбоцитов, n=7 – для показателя альбумина)
- **Изучение нейровизуализационных изменений и их динамики у детей с МПС**
  - Поперечный анализ МРТ головного мозга (n=97) и МРТ ШОП и спинного мозга (n=97) у детей с МПС I, II, III, IVA и VI, не получивших ТГСК
  - Анализ динамики показателей МРТ головного мозга без учёта ФЗТ (дети с нейронопатическими МПС, n=28; дети с ненейронопатическими МПС, n=14; дети с различными типами МПС: с тяжёлой формой МПС II (n=14), с лёгкой формой МПС II (n=5), с МПС III (n=12), с МПС IVA (n=5)) и на фоне ФЗТ (дети с тяжёлой формой МПС II, n=12)
  - Анализ динамики показателей МРТ ШОП и спинного мозга без учёта ФЗТ (дети МПС I, II, III, IVA и VI, n=42) и на фоне ФЗТ (дети с МПС I, II, VI, n=23)
- **Анализ динамики электрофизиологических и клинических проявлений синдрома запястного канала на фоне ФЗТ у детей с МПС** (дети с МПС I, II и VI, n=18)

Характеристика естественного течения заболевания у детей с нейронопатическими МПС
Оценка динамики соматических и неврологических проявлений МПС у детей на фоне ФЗТ

Рисунок 1. Дизайн исследования

На третьем этапе работы было изучено поражение нервной системы у детей с МПС. В рамках анализа первичного поражения ЦНС исследовано поэтапное прогрессирование симптомов нейродегенерации у детей с нейронопатическими МПС, представлен способ клинического прогнозирования тяжести течения синдрома Хантера. С использованием анамнестических, клинических, электрофизиологических и нейровизуализационных данных проанализировано течение эпилепсии и острых симптоматических приступов, рассмотрена переносимость АЭТ у детей с МПС. Представлен поперечный и динамический анализ визуализационных изменений головного мозга, ШОП и спинного мозга. Отдельно исследован вопрос влияния ФЗТ на нейрорадиологические изменения. Анализ динамики проявлений синдрома запястного канала также рассмотрен в свете возможности ФЗТ воздействовать на клинические и электрофизиологические изменения.

В заключении содержится анализ результатов исследования и их сопоставление с ранее опубликованной информацией. Сформулированы выводы, отражающие итоговые суждения по рассмотренным вопросам, и практические рекомендации по оптимизации объёма и сроков диагностических и лечебных вмешательств у детей с МПС.

2.4. Методы исследования

Данные анамнеза, сведения о семиологии эпилептических приступов, часть информации о неврологических проявлениях, а также сведения о нежелательных явлениях, связанных с инфузиями ферментозаместительных препаратов, у детей с МПС были получены из медицинской документации, оформленной по месту жительства и предоставленной пациентами (медицинских карт пациентов, получающих помощь в амбулаторных условиях, форм 025/у; выписок из медицинских карт стационарных больных, форм 027/у), медицинских карт стационарных больных (форм 003/у), оформленных в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», и в процессе сбора анамнеза и жалоб в рамках настоящего исследования. Для описания клинических проявлений поражения нервной системы у детей с

МПС были, в том числе, использованы данные неврологических осмотров, проводимых в рамках настоящего исследования.

В качестве дебютных симптомов учитывались признаки, расцененные как проявления МПС и зарегистрированные в течение первого месяца манифестации болезни.

Связанные с инфузиями нежелательные явления (реакции) были определены как нежелательные явления на фоне лечения, которые возникали в день инфузии (на фоне инфузии или после её окончания) или на следующий день и были расценены как возможно или вероятно связанные с введением препарата для ФЗТ [320].

Определение наличия или отсутствия задержки моторного развития у пациентов с МПС проводилось на основании описания нормального развития двигательных функций у ребёнка [17]. С учётом того, что на момент настоящего исследования не все пациенты достигли возраста появления того или иного навыка или неврологического симптома, а также в связи с недостатком некоторых данных анамнеза, в тексте каждого раздела Главы 5 указано количество пациентов, для которых произведён расчёт возраста появления описываемых навыков или симптомов. При невозможности уточнить по данным выписок и медицинских карт и при сборе анамнеза у родителей возраст дебюта или исчезновения того или иного неврологического проявления, фиксировался возраст первичного упоминания о навыке или симптоме или прекращения фиксации соответствующих навыков или симптомов в медицинской документации. Среди пациентов с МПС IIIB не было детей с лёгким типом течения заболевания, поэтому анализ возраста приобретения и утраты навыков, дебюта неврологических симптомов был проведён для группы пациентов с МПС III, включающей A и B подтипы.

Общий и биохимический анализы крови и общий анализ мочи были выполнены в клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (зав. отделом – д.м.н. Е.Л. Семикина). Для некоторых пациентов были учтены результаты лабораторных

анализов, проведённых по месту жительства, при условии предоставления указанных данных в структуре выписок из медицинских карт стационарных больных или на заполненных бланках, заверенных печатями медицинского учреждения (формах 224/у и 228/у). За верхнюю границу референсного значения аланинаминотрансферазы (АЛТ) был принят показатель 40 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) – 42 Ед/л. Тромбоцитопенией считался уровень тромбоцитов менее $150x10^9$/л.

Для каждого ребёнка, включённого в поперечный анализ биохимического исследования крови, было доступно не менее одного результата лабораторного обследования до или вне патогенетической терапии (ФЗТ, ТГСК). Учитывались только результаты анализов, проведённых до или вне терапии. В случае наличия нескольких результатов биохимического анализа крови у одного больного, для расчёта описательных статистических характеристик АЛТ, АСТ, выходящих за пределы референсных значений, использовались максимальные зафиксированные значения показателей. У всех пациентов, включенных в анализ динамики показателей трансаминаз на фоне ФЗТ, было доступно минимум по одному биохимическому анализу крови до и на фоне ФЗТ. При наличии хотя бы в одном из анализов до или на фоне ФЗТ показателей АЛТ/АСТ, выходящих за пределы референсных значений, фиксировалось наличие повышения соответствующего показателя в соответствующий по отношению к ФЗТ период времени.

Для каждого ребёнка, включённого в поперечный анализ общего исследования крови, было доступно не менее одного результата лабораторных данных до или вне патогенетической терапии (ФЗТ, ТГСК). Учитывались результаты анализов, проведённых как до, так и на фоне ФЗТ, и после ТГСК. Для расчёта описательных статистических показателей использовались минимальные значения уровня тромбоцитов, зафиксированные у каждого пациента в процессе динамического наблюдения. У всех пациентов, включенных в анализ динамики показателей тромбоцитов на фоне ФЗТ, было доступно минимум по одному общему анализу крови до и на фоне ФЗТ. При наличии хотя бы в одном из анализов до или на фоне ФЗТ показателей тромбоцитов, выходящих за пределы

референсных значений, фиксировалось наличие тромбоцитопении в соответствующий по отношению к ФЗТ период времени.

Из анализа лабораторных данных были исключены показатели АЛТ, АСТ и тромбоцитов на фоне острых инфекционных заболеваний [234, 321], обострений хронического аспирационного бронхита, аспирационных пневмоний, эпилептического статуса и при наличии возможной связи между гипертрансаминаземией или тромбоцитопенией и применением лекарственного средства согласно В.Г. Кукес и соавт. (2006) [18]. Показатели тромбоцитов в послеоперационном периоде также не учитывались в анализе. Случаи взаимосвязи лабораторных изменений и АЭТ рассмотрены отдельно.

При сравнении показателей альбумина в плазме крови до и на фоне терапии вальпроевой кислотой учитывались последние показатели альбумина перед назначением антиэпилептического препарата (АЭП) у всех больных. На фоне терапии вальпроевой кислотой учитывались минимальные уровни альбумина у пациентов, развивших гипоальбуминемию после назначения АЭТ, и первые зарегистрированные показатели альбумина после назначения АЭТ – у пациентов с нормальными показателями альбумина на фоне терапии вальпроевой кислотой. Гипоальбуминемией считался уровень альбумина менее 35 г/л [328]. Из анализа были исключены значения альбумина в послеоперационном периоде, на фоне течения инфекционных заболеваний и на фоне прогрессирующих нарушений питания.

В анализ динамики показателей тромбоцитов до и на фоне терапии вальпроевой кислотой у пациентов с отсутствием тромбоцитопении до начала АЭТ включены последние зафиксированные до начала терапии уровни тромбоцитов, у пациентов с наличием тромбоцитопении до начала АЭТ учитывались минимальные значения тромбоцитов до начала терапии вальпроевой кислотой. На фоне терапии вальпроевой кислотой учтены минимальные значения тромбоцитов у пациентов с тромбоцитопенией на фоне АЭТ и первые зафиксированные уровни тромбоцитов после начала лечения вальпроевой кислотой – у пациентов с нормальными показателями тромбоцитов на фоне АЭТ.

Определение ГАГ в моче проводилось в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (зав. отделом – д.м.н. Е.Л. Семикина). Содержание ГАГ определялось в разовой порции мочи количественным методом с использованием диметилметиленового синего, рассчитывалось нормализованное содержание ГАГ (соотношение абсолютной концентрации ГАГ в мг и концентрации креатинина в ммоль в образце). Так как в норме с возрастом экскреция ГАГ с мочой уменьшается, для статистических расчётов использовались показатели, выраженные в процентах (%) превышения нормализованными значениями ГАГ верхней границы нормальных возрастных уровней, установленных Маянским Н.А. и соавт. (2013) [23].

Степень гипертрофии аденоидов и нёбных миндалин устанавливали на основании заключений оториноларинголога (оториноларингологическое отделение с хирургической группой заболеваний головы и шеи и отделение восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»), учитывающих результаты диагностической эндоскопии носоглотки. Для расчётов использовались только результаты осмотра оториноларинголога, проведённые вне течения ОРИ. За период наблюдения между первым и последним обследованием оториноларинголога и первой и последней диагностической эндоскопией носоглотки никому из детей не проводилась тонзиллотомия или аденотомия. При диагностировании промежуточной степени гипертрофии аденоидов или нёбных миндалин для расчётов использовались средние арифметические значения.

Методы исследования слуховой функции выбирались сурдологом (отделение восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области) индивидуально для каждого пациента. Среди методов исследования слуха были тональная пороговая аудиометрия, речевая аудиометрия в игровой форме («тест пилота»), тимпанометрия, задержанная вызванная отоакустическая эмиссия (ЗВОАЭ), отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения (ПИОАЭ), коротколатентные слуховые вызванные потенциалы (КСВП), тест регистрации слухового ответа на постоянный модулированный тон

(Auditory Steady State Response – ASSR). Степени тугоухости определялись согласно Международной классификации тугоухости, утверждённой ВОЗ в 1997 году (Таблица 5) [41]. При диагностировании промежуточной степени тугоухости для расчётов использовались средние арифметические значения.

Таблица 5. Степени тугоухости по Международной классификации тугоухости, утверждённой ВОЗ в 1997 году

Степени потери слуха	Средние пороги слышимости
I	26-40 дБ
II	41-55 дБ
III	56-70 дБ
IV	71-90 дБ
Глухота	>90 дБ

Ночной кардиореспираторный мониторинг (КРМ) проводился в отделении инструментальной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (зав. отделением – д.м.н. О.В. Кожевникова). Использовался полисомнограф Embla N7000 с программным обеспечением Somnologica Studio 3.3.2. Наложение электродов и датчиков, монтаж и физиологическая калибровка, устранение возможных артефактов проводились в соответствии с международными рекомендациями и критериями Rechtschaffen A. и Kales A. (1968) [340]. Исследование проводилось в помещении, где предусмотрено два спальных места – для ребенка и сопровождающего его взрослого. Использовалось 5 каналов регистрации показателей КРМ: регистрация дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки методом индукционной плетизмографии; регистрация давления назального потока (пневмотахометрическая носовая канюля) или температуры ороназального потока (термоканюля); регистрация насыщения крови кислородом и частоты сердечных сокращений методом пульсовой оксиметрии (фотоплетизмографический датчик на пальце руки); ЭКГ (модифицированное I или II отведение); параллельное видео-мониторирование в течение всего исследования. Анализировались следующие показатели КРМ: средняя сатурация кислородом артериальной крови (SpO2), минимальная сатурация кислородом артериальной крови (SpO2), продолжительность (в % от времени сна) эпизодов

SpO2 менее 90%, ИАГ (количество эпизодов апноэ и гипопноэ за 1 час сна), индекс десатурации (среднее число эпизодов десатурации, определяемой как падение SpO2 на 3% и более от базового уровня, за 1 час сна) [80]. Для диагностирования респираторных событий (обструктивного, центрального и смешанного апноэ сна, гипопноэ) использовались критерии для детей в возрасте до 18 лет [80, 205]. ИАГ ≤1 считался нормальным, 1<ИАГ≤5 указывал на наличие СОАС лёгкой степени, 5<ИАГ≤10 – на СОАС средней степени, ИАГ>10 – на СОАС тяжёлой степени [127].

Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполнялись в отделении ультразвуковой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (и.о. зав. отделением – Д.В. Хазыкова). Из данных ЭхоКГ фиксировали показатели толщины МЖП и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, степени регургитации на клапанах сердца (от 0-й до 4-й степени) [16, 40]. На основании полученных данных определяли показатель z-score толщины МЖП и ЗСЛЖ относительно площади поверхности тела, рассчитанной по формуле Du Bois D., Du Bois E.F. Нормальной вариабельностью показателя z-score являются значения от −2 до + 2 [223]. Наличие или отсутствие увеличения размеров печени и селезёнки оценивалось после измерения передне-задних и верхне-нижних размеров правой и левой долей печени, длины и ширины селезёнки с помощью УЗИ, проводимого по стандартной методике [16, 44].

Видео-электроэнцефалографический (видео-ЭЭГ) мониторинг проводился в отделении инструментальной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (зав. отделением – д.м.н. О.В. Кожевникова) и в отделении психоневрологии и нейрореабилитации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (зав. отделением – д.м.н., профессор Л.М Кузенкова). Для регистрации видео-ЭЭГ мониторинга бодрствования и дневного сна использовались электроэнцефалографы «Энцефалан-ЭЭГ/Р-19/26» (ООО НПКФ "Медиком МТД", г. Таганрог) и «NicoletOne» (CareFusion Ltd., США). Электроды располагались по международной системе 10-20.

МРТ головного мозга, ШОП и спинного мозга проводилась в отделении МРТ и денситометрии (зав. отделением – к.м.н. М.З. Каркашадзе), 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 Т1-взвешенного изображения, Т2-взвешенного изображения и в режиме FLAIR, в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях. Все изображения были ретроспективно пересмотрены. В процессе ретроспективного анализа изображений был вычислен показатель вентрикулярного индекса [193], оценены признаки гидроцефалии согласно Raybaund A. и Barkovich A.J. (2012) [327]; а также изменения, характерные для МПС, по шкалам, предложенным Lee C. и соавт. (1993) [251], Matheus M.G. и соавт. (2004) [273], Manara R. и соавт. (2011) [268], Alqahtani E. и соавт. (2014) [60]. Кроме того, на основании собственных наблюдений в оцениваемые характеристики был добавлен параметр наличия или отсутствия расширенных ПВП на границе коры головного мозга и подкоркового белого вещества, параметр наличия или отсутствия арахноидальных кист. К перечню аномалий межпозвонковых дисков, представленному Manara R. и соавт. (2011) [268], был добавлен вариант увеличения размера межпозвонковых дисков, описанный ранее Barkovich A.J. и Patay Z. (2012) [327].

Оцениваемые в настоящем исследовании характеристики гидроцефалии согласно Raybaund A. и Barkovich A.J. (2012) [327] представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Нейровизуализационные характеристики гидроцефалии [327]

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

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 [193, 327]. Метод и уровень измерения представлены на Рисунке 2. Вентрикулярный индекс 33% и более считался увеличенным [193].

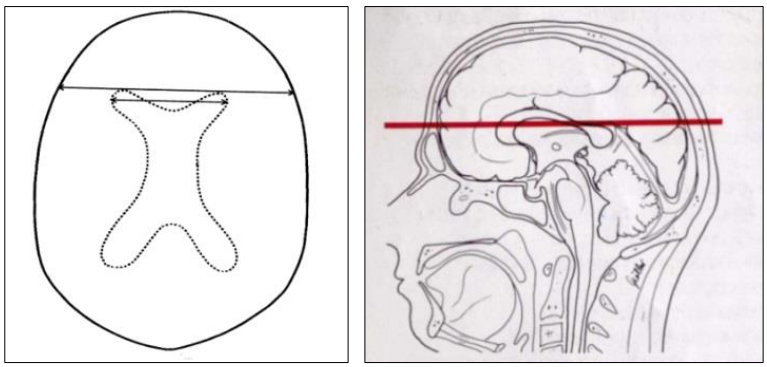


Рисунок 2. Метод и уровень измерения вентрикулярного индекса [4, 193, 327]

Вентрикулярный угол измерялся как угол расхождения фронтальных рогов боковых желудочков. Диаметр фронтального рога бокового желудочка измерялся как наибольший диаметр фронтального рога, перпендикулярный продольной оси фронтального рога [193, 327]. Метод и уровни измерения представлены на Рисунке 3.

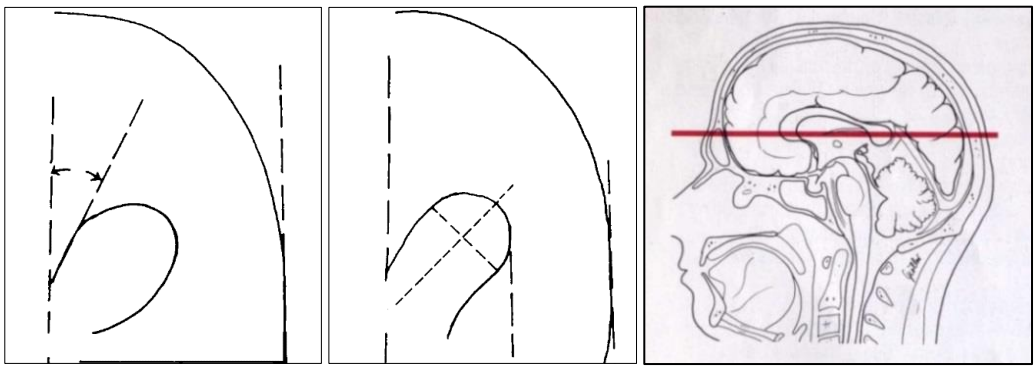


Рисунок 3. Методы и уровень измерения вентрикулярного угла, диаметра фронтального рога [4, 193, 327]

В Таблице 7 представлены используемые в настоящем исследовании шкалы оценки нейровизуализационных признаков по бинарному или качественному порядковому принципам.

Таблица 7. Оценка визуализационных изменений головного мозга, ШОП и спинного мозга у пациентов с МПС [60, 251, 268, 273]

МР-изменения	Шкала
Расширение САП	0 – отсутствует 1 – лёгкое (расширение сильвиевой щели и межполушарной щели, <3 мм, но не все борозды расширены) 2 – умеренное (расширение всех борозд, 3-5 мм, с визуализацией всей среднемозговой цистерны) 3 – выраженное (расширение всех борозд, >5 мм, с отчетливой корковой и подкорковой атрофией)
Арахноидальные кисты	0 – отсутствуют 1 – присутствуют
Расширение III желудочка	0 – отсутствует (<3 мм) 1 – лёгкое (<5 мм, без расширения височных рогов) 2 – умеренное (<10 мм, с расширением височных рогов 3 – выраженное (≥10 мм)
Изменение сигнала от белого вещества в Т2 и FLAIR режимах	0 – отсутствует 1 – лёгкое 2 – умеренное 3 – выраженное
Расширение ПВП внутри мозолистого тела	0 – отсутствует 1 – <10 ПВП, диаметром <3 мм 2 – >10 ПВП, диаметром <3 мм 3 – ПВП, диаметром >3 мм
Расширение ПВП в супратенториальном белом веществе	0 – отсутствует 1 – <10 ПВП, диаметром <3 мм 2 – >10 ПВП, диаметром <3 мм 3 – ПВП, диаметром >3 мм 4 – изменение супратенториального белого вещества в виде решета
Расширение ПВП на границе коры и подкоркового белого вещества	0 – отсутствует 1 – присутствует
Расширение ПВП в области таламусов и/или базальных ганглиев	0 – отсутствует 1 – присутствует
Расширение ПВП в мозжечке	0 – отсутствует 1 – присутствует
Расширение ПВП в области ствола	0 – отсутствует 1 – присутствует
Аномалия турецкого седла (в форме j, ω, увеличение или уменьшение турецкого седла)	0 – отсутствует 1 – присутствует
Гиперостоз свода черепа	0 – отсутствует (<10 мм) 1 – присутствует (>10 мм)
Mega cisterna magna	0 – отсутствует 1 – присутствует

Продолжение Таблицы 7. Оценка визуализационных изменений головного мозга, ШОП и спинного мозга у пациентов с МПС [60, 251, 268, 273]

МР-изменения	Шкала
Мальформация Киари I	0 – отсутствует 1 – присутствует (пролабирование миндалин мозжечка >5 мм)
Дисплазия зубовидного отростка	0 – отсутствует 1 – лёгкая (диспластичный отросток достигает передней дуги атланта) 2 – выраженная (диспластичный отросток не достигает передней дуги атланта)
Утолщение тканей вокруг зубовидного отростка	0 – норма (<4 мм) 1 – лёгкое (<10 мм) 2 – выраженное (>10 мм)
Стеноз позвоночного канала	0 – норма (SAC 10,4-2,5 мм) 1 – лёгкий стеноз (SAC 2,5-1 мм) 2 – выраженный стеноз (SAC <1 мм) 3 – лёгкая компрессия спинного мозга (диаметр спинного мозга >5 мм) 4 – выраженная компрессия спинного мозга (диаметр спинного мозга <5 мм) 5 – предшествующая оперативная декомпрессия
Миелопатия	0 – отсутствует 1 – неспецифическое усиление сигнала Т2 2 – гиперинтенсивный очаг в Т2 3 – сирингомиелия
Платиспондилия	0 – отсутствует 1 – присутствует
Аномалии межпозвонковых дисков (уменьшение высоты, частичное или полное отсутствие диска, увеличение размера межпозвонковых дисков)	0 – отсутствует 1 – присутствует

Изменение сигнала от белого вещества в Т2 и FLAIR режимах было оценено согласно Lee C. и соавт. (1993): 0 – отсутствие изменений; 1 – лёгкое изменение сигнала от белого вещества (тонкий «ободок», <3 мм толщиной, фрагментарное или фокальное повышение сигнала в перивентрикулярном белом веществе); 2 – умеренное изменение сигнала (сливные зоны, толщиной 4-10 мм, с полюсными «колпачками»); 3 – выраженное изменение сигнала (зоны толщиной >1 см) [251]. Согласно Barkovich A.J. и Mukherjee P. (2012), области пролонгации Т2 сигнала в белом веществе в норме могут отмечаться до 30 месяцев жизни ребёнка [327], в связи с чем результаты МРТ пациентов в возрасте до 30 месяцев были исключены из анализа изменений белого вещества. Согласно Manara R. и

соавт. (2011) [268], дисплазия зубовидного отростка оценивалась только у пациентов старше 2 лет, а наличие или отсутствие платиспондилии – у пациентов 15 месяцев и старше. Изображения, полученные у пациентов младше указанного возраста, были исключены из анализа соответствующего показателя. Измерение утолщённых мягких тканей вокруг зубовидного отростка проводилось от заднего кортикального края зуба до membrana tectoria [268]. Степень стеноза позвоночного канала устанавливалась на основании показателя пространства, доступного для спинного мозга (SAC – space available for the cord). Для вычисления показателя SAC осуществлялось вычитание сагиттального диаметра спинного мозга из сагиттального диаметра позвоночного канала на соответствующем уровне. Из анализа сравнения групп по нейровизуализационным показателям и из анализа динамики МР-характеристик были исключены данные МРТ, полученные после ТГСК. При сравнении групп пациентов с различными типами и вариантами течения МПС по нейровизуализационным показателям (поперечный анализ) для каждого пациента учитывался результат последней или единственной доступной МРТ головного мозга и ШОП и спинного мозга. При анализе динамики нейровизуализационных показателей использовались данные первой и последней доступной МРТ. Динамика показателей МРТ головного мозга у пациентов с нейронопатической и ненейронопатической формами МПС I и у пациентов с МПС VI не была проанализирована в связи с недостаточным количеством наблюдений.

Электрофизиологические характеристики срединных нервов были получены с помощью электронейромиографии (ЭНМГ), выполняемой по стандартной методике на электромиографе «Viking Bravo» фирмы «Nikolet» (США) д.м.н. А.Л. Куренковым в отделении психоневрологии и нейрореабилитации. Анализировались показатели дистальной латентности М-ответа, скорости распространения возбуждения (СРВ) по моторным волокнам, амплитуды М-ответа, дистальной латентности потенциала действия (ПД) чувствительных волокон, СРВ по чувствительным волокнам, амплитуды ПД чувствительных волокон (от пика до пика) при стимуляции срединных нервов в

области запястий. ЭНМГ-признаками синдрома запястного канала считались: увеличение дистальной латентности М-ответа > 4,0 мс; замедление СРВ по сенсорным волокнам < 50 м/с; снижение амплитуды ПД нерва < 20 мкВ [22]. До первой ЭНМГ и между первым и вторым обследованием никому из пациентов не было проведено оперативного лечения синдрома запястного канала. Динамика объективных клинических проявлений синдрома запястного канала оценена во время неврологического осмотра, проводимого в рамках настоящего исследования, также использованы ретроспективные данные неврологического статуса, отражённого в медицинской документации. Адекватно оценить мышечную силу в дистальных отделах верхних конечностей в баллах у описываемых пациентов не представлялось возможным в связи с нарушением психического развития и/или наличием множественных контрактур суставов. Объективная оценка чувствительности, а также исследование симптомов Тинеля и Фалена, с учётом возраста и когнитивного статуса пациентов, также не выполнялись. Динамка субъективных клинических симптомов описана на основании анамнестических данных и жалоб. В случае отсутствия М-ответа показатель его амплитуды принимался равным 0, СРВ по моторным волокнам – равной 0; в случае отсутствия ПД сенсорных волокон показатель его амплитуды принимался равным 0, СРВ по сенсорным волокнам – равной 0. В обоих случаях, отсутствия М-ответа и ПД сенсорных волокон, динамика дистальной латентности не учитывалась в анализе. У ряда пациентов в связи со сложностями проведения исследования на фоне нарушений поведения отсутствовали некоторые показатели.

2.5. Статистическая обработка данных

Для статистических расчётов была использована программа STATISTICA 10 (StatSoft, Inc. 1984-2011). Описательная статистика для количественных и качественных порядковых данных представлена в виде медиана и ИКР, минимальных и максимальных значений признака. Для возраста установления диагноза вычислен также 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для

характеристики бинарных показателей вычислялись абсолютные и/или относительные частоты признака. Анализ связи (корреляции) количественных признаков и/или качественных порядковых признаков производился с помощью непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена. Сила корреляции была классифицирована как слабая при коэффициенте корреляции $|r|\leq 0{,}25$, как умеренная – при $0{,}25<|r|<0{,}75$, как сильная – при $|r|\geq 0{,}75$. Исследование связи бинарного признака с качественным порядковым признаком проводилось с помощью метода логистической регрессии. Сравнение двух зависимых выборок по количественному или качественному порядковому признаку производилось с помощью критерия Вилкоксона для парных сравнений. Для выявления различий при сравнении трёх и более независимых групп по количественному или качественному порядковому признаку использовался метод Краскела-Уоллиса. При выявлении различий по какому-либо показателю проводилось попарное сравнение групп по соответствующему показателю. Сравнение двух независимых групп по количественному или качественному порядковому признаку выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения частот бинарного признака в двух связанных группах использовался критерий МакНемара. Сравнение несвязанных групп по частоте наблюдения признаков проводилось методом Пирсона хи-квадрат, методом хи-квадрат с поправкой Йетса (в случае наличия абсолютных частот со значениями менее 10), методом точного критерия Фишера (при наличии в таблице ожидаемых частот значений менее 5). Для сравнения частот внутри одной группы вычислялись различия между двумя пропорциями (двусторонний критерий) с использованием «вероятностного калькулятора». Сравнение выборочной относительной частоты с популяционной проводилось методом проверки гипотезы о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот с помощью критерия хи-квадрат. Значение p указывалось до трёх десятичных знаков, в случае, если p было меньше 0,001, то в формате – «$p<0{,}001$». Значение $p\leq 0{,}05$ было принято за статистически значимый уровень [39, 43].

ГЛАВА 3. АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ

3.1. Диагностика мукополисахаридозов у детей

3.1.1. Возраст диагностирования мукополисахаридозов у детей

В Таблице 8 представлены данные о возрасте установления диагноза у детей с различными типами и вариантами течения МПС. Возраст диагностирования МПС у 122 детей варьировал от 3 до 150 месяцев, медиана составила 46 [29;72] месяцев.

Таблица 8. Возраст установления диагноза у детей с МПС (n=122) [35, 36]

Группы пациентов	Возраст установления диагноза в мес			
	Медиана	95% ДИ	ИКР	Мин-макс
МПС I,II,III,IVA,VI (n=122)	46	45-57	29;72	3-150
Нейронопатические формы МПС I,II и МПС III (n=85)	39$^{\#}$	39-51	24;61	4-125
Ненейронопатические формы МПС I,II и МПС IVA,VI (n=37)	55$^{\#}$	52-77	40;84	3-150
МПС I (n=23)	18	19-44	11;53	4-121
Нейронопатическая форма МПС I (n=17)	13	11-30	9;21	4-72
Ненейронопатическая форма МПС I (n=6)	58	19-76	38;63	36-121
МПС II (n=58)	46*	43-60	30;72	3-150
Нейронопатическая форма МПС II (n=42)	45	40-57	30;70	4-125
Ненейронопатическая форма МПС II (n=16)	47	36-82	27;85	3-150
МПС III (n=26)	46**	44-68	34;72	21-124
МПС IVA (n=6)	68***	36-109	46;73	40-138
МПС VI (n=9)	60****	43-99	48;90	21-143
Наличие семейного анамнеза МПС (n=26)	36	29-63	19;50	3-150
Отсутствие семейного анамнеза МПС (n=96)	47	46-58	30;72	4-138

Примечание. $^{\#}$p=0,005; сравнение с МПС I: *p=0,003; **p=0,002; ***p=0,007; ****p=0,004.

Сравнение групп пациентов с пятью разными типами МПС по возрасту установления диагноза показало статистически значимые различия (p=0,001). У пациентов с МПС I по сравнению с пациентами с другими типами МПС отмечено значимо более раннее установление диагноза (Таблица 8).

Показано, что возраст диагностики ненейронопатических МПС (медиана – 55 [40;84] месяцев) был статистически значимо (p=0,005) больше возраста диагностики нейронопатических МПС (медиана – 39 [24;61] месяцев), что, с одной стороны, обусловлено быстрым установлением диагноза входящим в состав второй группы пациентам с МПС IГ, имеющим ранние и тяжёлые соматические и неврологические проявления, а с другой – может свидетельствовать об отсутствии должного внимания врачей к экстраневральным симптомам МПС [36]. Сравнение групп пациентов с разными нейронопатическими типами МПС (тяжёлыми формами МПС I, II и МПС III) по возрасту установления диагноза также выявило значимые различия (p<0,001). Более раннее установление диагноза было характерно для пациентов с нейронопатической формой МПС I по сравнению с пациентами с нейронопатической формой МПС II (p<0,001) и по сравнению с пациентами с МПС III (p<0,001), что, очевидно, также связано с быстрым распознаванием врачами тяжёлого классического фенотипа МПС IГ. Сравнение групп пациентов с разными типами МПС, не сопровождающимися первичным поражением ЦНС (лёгкими формами МПС I, II и МПС IVA и VI), по возрасту установления диагноза не выявило статистически значимых различий (p=0,679).

Примечательно, что медианы возраста установления диагноза при тяжёлой и лёгкой формах МПС II практически совпадали (45 и 47 месяцев соответственно, p=0,520), в отличие от медиан возраста диагностирования нейронопатической и ненейронопатической форм МПС I (13 и 58 месяцев соответственно, p=0,004), что можно отнести к меньшей скорости неврологического регресса у пациентов с синдромом Хантера, по сравнению с таковой у пациентов с синдромом Гурлер, и к меньшим различиям в тяжести соматической симптоматики между пациентами

с тяжёлой и лёгкой формами МПС II по сравнению с пациентами с тяжёлой и лёгкой формами МПС I.

Один или более старших родственников в семье страдали соответствующим типом МПС у 26 пациентов. Однако, значимой разницы в возрасте установления диагноза у пациентов с известным отягощенным семейным анамнезом (n=26) и у пациентов без семейного анамнеза (n=96) не выявлено (p=0,095), что, на наш взгляд, обусловлено отсутствием достаточного внимания к семейному анамнезу со стороны педиатров и узких специалистов (неврологов, ортопедов, хирургов, кардиологов, оториноларингологов) [36].

3.1.2. Особенности медицинского наблюдения детей с мукополисахаридозами до установления правильного диагноза

Количество врачей различных специальностей, наблюдавших каждого пациента с МПС до установления диагноза, варьировало от 1 до 9. По поводу симптомов, связанных с МПС, 26% детей до установления диагноза наблюдались и/или обследовались у 1-2 специалистов педиатрического профиля, 46% − у 3-4 специалистов, 21% − у 5-6 специалистов, 7% − у 7 и более детских врачей различных специальностей (Рисунок 5) [37].



Рисунок 5. Наблюдение детей с МПС (n=122) врачами различных специальностей до установления диагноза

Были проанализированы специальности врачей, наблюдавших детей с МПС (n=122), вне профилактических осмотров, до установления правильного диагноза (Рисунок 6).

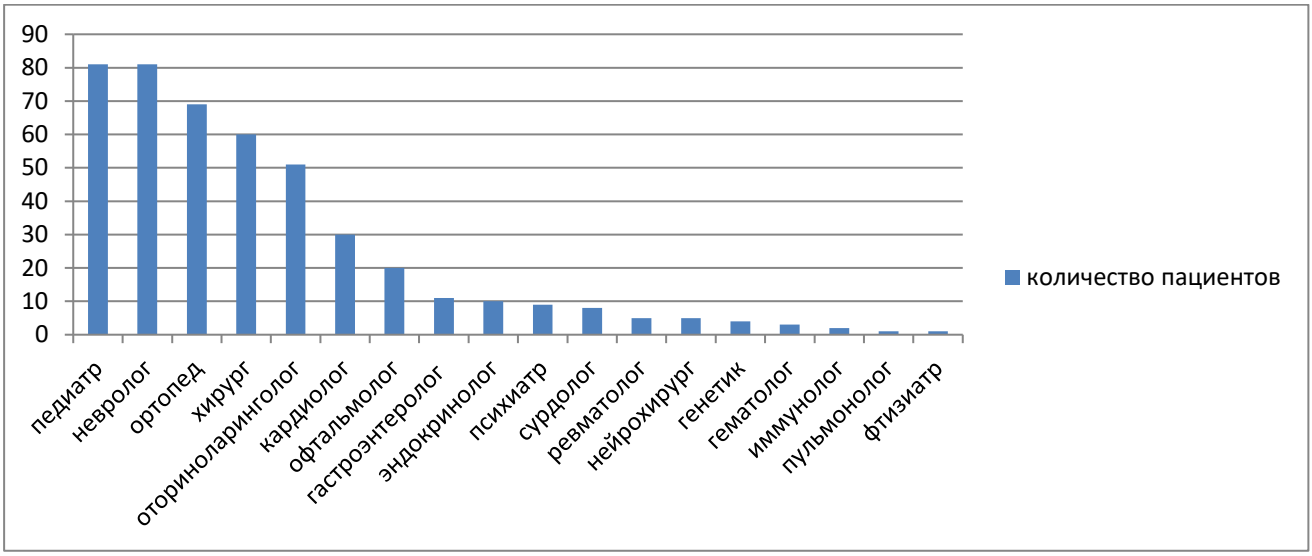


Рисунок 6. Специалисты, наблюдавшие детей с МПС (n=122) до установления диагноза

81 пациент (66%) наблюдался у педиатра, 81 (66%) – у невролога, 69 (57%) – у ортопеда, 60 (49%) – у хирурга, 51 (42%) – у оториноларинголога, 30 (25%) – у кардиолога, 20 (16%) – у офтальмолога, 11 (9%) – у гастроэнтеролога, 9 (7%) – у психиатра, 8 (7%) – у сурдолога, 5 (4%) – у ревматолога, 5 (4%) – у нейрохирурга, 1 (1%) – у пульмонолога. Четыре пациента (3%, 1 – с МПС IГ, 1 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с МПС IIIA, 1 – с МПС IIIB) наблюдались у генетика в связи с невозможностью предположить правильный диагноз после первой консультации. Интересно, что в процессе обследования детей с МПС до уточнения основного диагноза принимали участие и такие специалисты, как эндокринолог, фтизиатр, гематолог, иммунолог. У эндокринолога наблюдались десять пациентов (8%). Среди причин наблюдения у эндокринолога четырёх пациентов (2 − с МПС IГ, 1 − с тяжёлой формой МПС II, 1 − с МПС IIIA) с предположительным диагнозом гипотиреоз были задержка моторного и психоречевого развития, мышечная гипотония, пупочные и паховые грыжи, макроглоссия, увеличение печени. У одного пациента с МПС II в возрасте 3 лет 8 месяцев транзиторный гипотиреоз был заподозрен в связи с выявлением признаков кардиомиопатии по данным УЗИ. Причиной наблюдения у эндокринолога двух других пациентов (1 − с МПС II, 1 − с МПС IIIA) была

высокорослость. Одну девочку с МПС IIIA с 5 лет эндокринолог наблюдал по поводу задержки физического развития, гипертрихоза. Два пациента с МПС IVA находились на учёте у эндокринолога в связи с задержкой роста, одному из них был установлен диагноз изолированной соматотропной недостаточности и назначена заместительная терапия гормоном роста. У гематолога наблюдались три пациента (3%): мальчик с МПС IГ − в связи с развитием тромбоцитопенической пурпуры в возрасте 2,5 месяцев, мальчик тяжёлой формой с МПС II − в связи с развитием кожных геморрагий, гематохезией в раннем неонатальном периоде; мальчик с лёгкой формой МПС II – в связи со спленомегалией. К фтизиатру был направлен один пациент (1%) с тяжёлой формой МПС II и кифозом поясничного отдела позвоночника для исключения туберкулёзного спондилита. У иммунолога наблюдались два пациента (2%) в связи с частыми респираторными инфекциями [37].

До установления правильного диагноза типичные симптомы МПС у многих пациентов были отнесены к другим нозологическим формам. Так, пять пациентов (2 – с МПС IГ, 2 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с МПС IIIA) наблюдались или обследовались по поводу *гипотиреоза*, одна девочка с МПС IIIA – *церебрального гигантизма (синдрома Cotoca)*, один мальчик с МПС IVA – *соматотропной недостаточности*, четыре пациента (2 – с МПС IГ, 1 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с МПС IIIB) – *врождённой гидроцефалии*, три пациента (1 – с тяжёлой формой МПС II, 2 – с МПС IIIA) – *аутизма*, три пациента (1 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IIIA, 1 – с МПС IVA) – *детского церебрального паралича*, один мальчик с МПС IIIA – *синдрома дефицита внимания и гиперактивности*, один мальчик с тяжёлой формой МПС II – *изолированного краниосиностоза*, шесть пациентов (1 – с МПС IГ, 3 – с МПС II, 2 – с МПС IIIA) – *криптогенного гепатита*, два мальчика с тяжёлой формой МПС II – *гепатолиенального синдрома на фоне цитомегаловирусной инфекции,* одна девочка с МПС IIIB – *лактазной недостаточности* и *мальабсорбции фруктозы*, один мальчик с МПС IVA – *целиакии*, два пациента (1 – с МПС IГ/Ш, 1 – с тяжёлой формой МПС II) – *бронхиальной астмы*, один мальчик с тяжёлой формой МПС II – *муковисцидоза*,

две пациентки (1 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС VI) – *ревматоидного артрита*, один мальчик с тяжёлой формой МПС II – *реактивного артрита*, четыре пациента (1 – с тяжёлой формой МПС II, 2 – с МПС IVA, 1 – МПС VI) – *спондилоэпифизарной дисплазии*, один мальчик с МПС IVA – *гипохондроплазии*, один мальчик с тяжёлой формой МПС II – *хондродисплазии*, один мальчик с МПС IVA – *болезни Пертеса*, два пациента (1 – с МПС IШ, 1 – с лёгкой формой МПС II) – *артрогрипоза*, один мальчик с МПС IVA – *врождённой косолапости*, три пациента (2 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с МПС IVA) – *рахита*, один мальчик с МПС VI – *рахитоподобного заболевания*, два пациента (1 – с МПС IГ, 1 – с тяжёлой формой с МПС II) – *синдрома Клиппеля-Фейля*, одна девочка с МПС IШ – *синдрома Стиклера*, один мальчик с тяжёлой формой МПС II – *синдрома Беквита-Видемана*, один мальчик с тяжёлой формой МПС II – *туберкулёзного спондилита* [37].

Таким образом, в клинической практике диагноз МПС вызывал трудности и у 74% детей устанавливался после развития мультисистемного поражения. Описан полиморфизм клинических нозологий, с которыми наблюдались дети до установления правильного диагноза [37].

3.2. Дебют мукополисахаридозов у детей

Возраст манифестации клинических проявлений и интервал между первыми клиническими проявлениями и установлением диагноза у пациентов с различными типами МПС представлены в Таблице 10. Как показано в Таблице 10, медианы возраста манифестации заболевания у пациентов со всеми типами МПС, за исключением МПС VI, относятся к первому году жизни, в то время как для всех типов МПС, кроме тяжёлой формы МПС I, 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 превышают 2,5 года, а при лёгкой форме МПС I и при МПС IVA – 4 года.

Таблица 10. Возраст манифестации и интервал между манифестацией и установлением диагноза МПС у детей (n=122)

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

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; 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.

В Таблице 11 представлены первые симптомы заболевания у детей с МПС. Самым ранним клиническим проявлением МПС у детей в настоящем исследовании была макроцефалия, диагностированная внутриутробно по данным УЗИ у мальчика с МПС IГ/Ш.

У одного мальчика с МПС IIIВ дебют заболевания был отмечен лишь в 60 месяцев и представлен регрессом речевого развития, утратой частично сформированных навыков контроля над функциями тазовых органов и нарушением походки. Данный пример, вероятнее, указывает на недостаточное внимание родителей и врачей к ранним признакам в виде замедления и стагнации развития (Таблица 11).

Данные о расширении ликворных пространств по результатам НСГ на 1-м году жизни были представлены у семи пациентов, пять из которых относилось к нейронопатическому варианту течения (1 – с МПС IГ, 4 – с МПС III).

Таблица 11. Первые симптомы заболевания у детей с МПС (n=122)

Клинические проявления	Тип МПС							
	Все типы n=122	I тяжёлая форма n=17	I лёгкая форма n=6	II тяжёлая форма n=42	II лёгкая форма n=16	III n=26	IVA n=6	VI n=9
Пупочная и/или паховые грыжи	37/122 (30%)	6/17 (35%)	1/6 (17%)	17/42 (41%)	6/16 (38%)	7/26 (27%)	-	-
Тугоподвижность суставов	19/122 (16%)	3/17 (18%)	1/6 (17%)	9/42 (21%)	2/16 (13%)	1/26 (4%)	1/6 (17%)	2/9 (22%)
Шумное дыхание	20/122 (16%)	4/17 (24%)	-	10/42 (24%)	-	5/26 (19%)	-	1/9 (11%)
Огрубение черт лица	11/122 (9%)	1/17 (6%)	-	7/42 (17%)	-	2/26 (8%)	-	1/9 (11%)
Изменение клапанов сердца и/или кардиомиопатия*	10/122 (8%)	1/17 (6%)	-	2/42 (5%)	3/16 (19%)	1/26 (4%)	-	3/9 (33%)
Задержка речевого развития	9/122 (7%)	-	-	4/42 (10%)	1/16 (6%)	4/26 (15%)	-	-
Макроцефалия	7/122 (6%)	2/17 (12%)	1/6 (17%)	1/42 (2%)	1/16 (6%)	1/26 (4%)	-	1/9 (11%)
Расширение ликворных пространств по НСГ[§]	7/122 (6%)	1/17 (6%)	1/6 (17%)	-	-	4/26 (15%)	-	1/9 (11%)
Дисплазия тазобедренных суставов	7/122 (6%)	3/17 (18%)	-	2/42 (5%)	2/16 (13%)	-	-	-
Деформация грудной клетки	6/122 (5%)	1/17 (6%)	1/6 (17%)	1/42 (2%)	-	-	1/6 (17%)	2/9 (22%)
Снижение слуха (положительный тест ОАЭ[#] в роддоме)	6/122 (5%)	1/17 (6%)	-	4/42 (10%)	-	-	-	1/9 (11%)
Короткая шея	5/122 (4%)	2/17 (12%)	-	-	-	2/26 (8%)	1/6 (17%)	-
Кифоз/деформация позвоночника	5/122 (4%)	3/17 (18%)	-	-	-	-	2/6 (33%)	-
Повышенная возбудимость	5/122 (4%)	-	-	2/42 (5%)	-	3/26 (12%)	-	-
Макроглоссия	3/122 (3%)	-	-	2/42 (5%)	-	1/26 (4%)	-	-
Артрогенная походка (в том числе ходьба на носках)	4/122 (3%)	-	1/6 (17%)	1/42 (2%)	-	-	-	2/9 (22%)

Продолжение Таблицы 11. Первые симптомы заболевания у детей с МПС (n=122)

Клинические проявления	Тип МПС							
	Все типы n=122	I тяжёлая форма n=17	I лёгкая форма n=6	II тяжёлая форма n=42	II лёгкая форма n=16	III n=26	IVA n=6	VI n=9
Гепатомегалия	4/122 (3%)	-	-	1/42 (2%)	2/16 (13%)	1/26 (4%)	-	-
Спленомегалия	4/122 (3%)	-	-	1/42 (2%)	3/16 (19%)	-	-	-
Частые ОРИ	4/122 (3%)	-	-	1/42 (2%)	-	2/26 (8%)	-	1/9 (11%)
Хроническая диарея	4/122 (3%)	-	-	-	-	3/26 (12%)	1/6 (17%)	-
Помутнение роговицы	3/122 (3%)	2/17 (12%)	1/6 (17%)	-	-	-	-	-
Задержка психического развития	4/122 (3%)	-	-	2/42 (5%)	-	2/26 (8%)	-	-
Genu valgum	2/122 (2%)	-	-	-	-	1/26 (4%)	-	1/9 (11%)
Утомляемость при ходьбе	2/122 (2%)	-	-	1/42 (2%)	-	-	1/6 (17%)	-
Увеличение аденоидов	2/122 (2%)	-	-	-	1/16 (6%)	-	-	1/9 (11%)
Двигательная расторможенность	2/122 (2%)	-	-	1/42 (2%)	-	1/26 (4%)	-	-
Боли в ногах	1/122 (1%)	-	-	-	-	-	1/6 (17%)	-
Увеличение суставов в размере	1/122 (1%)	-	-	-	-	-	1/6 (17%)	-
Pes valgus	1/122 (1%)	-	-	-	-	-	1/6 (17%)	-
Низкий рост	1/122 (1%)	-	-	-	-	-	-	1/9 (11%)
Увеличение живота в размере	1/122 (1%)	-	1/6 (17%)	-	-	-	-	-
Гипертрансаминаземия	1/122 (1%)	-	-	-	1/16 (6%)	-	-	-
Хронический отит	1/122 (1%)	-	-	-	-	-	-	1/9 (11%)
Скафоцефалия	1/122 (1%)	-	-	1/42 (2%)	-	-	-	-
Страбизм	1/122 (1%)	-	-	-	-	-	-	1/9 (11%)

Окончание Таблицы 11. Первые симптомы заболевания у детей с МПС (n=122)

Клинические проявления	Тип МПС							
	Все типы n=122	I тяжёлая форма n=17	I лёгкая форма n=6	II тяжёлая форма n=42	II лёгкая форма n=16	III n=26	IVA n=6	VI n=9
Задержка предречевого развития	1/122 (1%)	-	-	-	-	1/26 (4%)	-	-
Беспокойный сон	1/122 (1%)	-	-	1/42 (2%)	-	-	-	-
Утрата речи	1/122 (1%)	-	-	-	-	1/26 (4%)	-	-
Парапаретическая походка	1/122 (1%)	-	-	-	-	1/26 (4%)	-	-
Потеря контроля над функциями тазовых органов	1/122 (1%)	-	-	-	-	1/26 (4%)	-	-

Примечание. *по данным УЗИ и/или аускультативным данным; [§]НСГ – нейросонография; [#]ОАЭ – отоакустическая эмиссия; курсивом выделены симптомы, относящиеся к поражению ЦНС.

Совокупная частота встречаемости в дебюте заболевания неврологических симптомов (изолированно или в сочетании), которые можно отнести 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 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. Задержка речевого развития была отмечена у единственного пациента с лёгкой формой МПС II и была обусловлена не выявленным до установления основного диагноза снижением слуха. Страбизм, появившийся в возрасте 30 месяцев и явившийся одним из дебютных симптомов, у пациентки с МПС VI может быть рассмотрен в качестве первого клинического проявления прогрессирующей гидроцефалии, потребовавшей в дальнейшем оперативного лечения. У двоих мальчиков (1 – с лёгкой формой МПС I, 1 – с МПС VI) в возрасте 8 и 6 месяцев соответственно на НСГ было выявлено расширение ликворных пространств. Манифестация заболевания у остальных 100 (82%) детей с МПС была представлена соматическими проявлениями. 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.

Таким образом, несмотря на ранний дебют МПС у детей, диагностика заболевания занимает значительное время (более 2,5 лет) при всех типах, кроме тяжёлой формы МПС I. Наибольшие трудности представляет распознавание лёгкой формы МПС I и МПС IVA, диагностическое промедление при которых превышает 4 года. Дебют заболевания в большинстве случаев представлен соматическими симптомами как у пациентов с ненейронопатическими, так и у пациентов с нейронопатическими МПС. Дебютными симптомами прогрессирующего поражения ЦНС являются задержка речевого и психического развития, повышенная возбудимость, двигательная расторможенность; регресс

речевых, двигательных навыков и навыков контроля над функциями тазовых органов; расширение ликворных пространств по данным НСГ. Перечисленные неспецифические симптомы неврологического заболевания должны послужить основанием для рассмотрения в ряду дифференциального диагноза нейронопатических МПС, особенно МПС III, для которого характерны менее яркие соматические проявления.

3.3. Лабораторные показатели детей с мукополисахаридозами

По данным общего и биохимического анализов крови детей с МПС были выявлены мало освещенные в литературе особенности, а именно гипертрансаминаземия и тромбоцитопения. Частота встречаемости гипертрансаминаземии и значения показателей АЛТ и АСТ у пациентов с различными типами МПС приведены в Таблице 12. Рассмотрение результатов биохимического анализа крови 113 детей с МПС (11 – с МПС IГ, 5 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 55 – с МПС II, 26 – с МПС III, 6 – с МПС IVA, 9 – с МПС VI), не получавших до проведения лабораторного исследования патогенетического лечения (ФЗТ, ТГСК), показало, что бессимптомное повышение показателя АЛТ имеет место у 47 из 113 (42%), а бессимптомное повышение АСТ – у 42 из 113 (37 %) пациентов с различными типами МПС при отрицательных скринингах на вирусные гепатиты В и С и в отсутствие жировой болезни печени, исключённой по данным ультразвуковой диагностики. Согласно представленным данным, гипертрансаминаземия характерна для пациентов с МПС I, II и III. Среди шести пациентов с МПС IVA повышение показателя АСТ до 63 Ед/л однократно зафиксировано у одной пациентки. У пациентов с МПС VI повышения показателя АСТ отмечено не было. Ни у одного из шести и девяти пациентов с МПС IVA и VI соответственно не выявлено повышения показателя АЛТ в процессе динамического наблюдения. Сравнение групп пациентов с МПС, сопровождающимися накоплением гепарансульфата, и с МПС, не сопровождающимися накоплением гепарансульфата, по частоте повышения АЛТ и АСТ выявило статистически значимое превышение показателей в первой группе

(p=0,001 и p=0,019 для АЛТ и АСТ соответственно) [316]. Данную биохимическую особенность можно объяснить повсеместным распространением гепарансульфата как компонента экстраклеточного матрикса, в отличие от других ГАГ, для которых более характерна ткане- и органоспецифичность локализации [94].

Таблица 12. Гипертрансаминаземия у детей с МПС (n=113) [316]

Тип МПС	Количество детей	Частота повышения АЛТ	Частота повышения АСТ	Значение АЛТ, Ед/л*	Значение АСТ, Ед/л*
МПС I	17	4/17 (24%)	6/17 (35%)	120 [72;193] 66-224	64 [47;75] 43-125
МПС II	55	27/55 (49%)	25/55 (46%)	65 [48;82] 43-131	55 [46;68] 44-131
МПС III	26	16/26 (62%)	10/26 (39%)	66 [51;82] 42-270	57 [47;74] 43-140
МПС IVA	6	0/6 (0%)	1/6 (17%)	-	63
МПС VI	9	0/9 (0%)	0/9 (0%)	-	-
МПС I,II,III	98	47/98 (48%)§	41/98 (42%)§§	67 [49;86] 42-270	57 [47;74] 43-140
МПС IV,VI	15	0/15 (0%)§	1/15 (7%)§§	-	63
МПС I,II,III,IVA,VI	113	47/113 (42%)	42/113 (37%)	66 [49;86] 42-270	57 [47;74] 43-130

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс значения АЛТ, АСТ у пациентов с выходящим за пределы референсных значений показателем; §p=0,001 (метод Йетса хи-квадрат); §§p=0,019 (метод Йетса хи-квадрат).

У троих пациентов (1 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС II) с наличием гипертрансаминаземии по данным УЗИ выявлено расширение вен печени, которое, вероятно, было связано с развившимися на фоне недостаточности кровообращения застойными изменениями в органе, способными также вносить вклад в изменение лабораторных показателей. У остальных пациентов гипертрансаминаземия не сопровождалась застойными

явлениями по данным УЗИ печени. У пациентов с повышением трансаминаз и наличием двух и более результатов биохимического анализа крови гипертрансаминаземия имела как флюктуирующий, так и персистирующий характер. У одного пациента с лёгкой формой МПС II дебютными и единственными проявлениями основного заболевания были повышение ферментов печени и увеличение печени и селезёнки по данным УЗИ.

Таким образом, повышение показателей АЛТ и АСТ, как отражение патологического процесса в ткани печени, происходящего за счёт накопления ГАГ, характерно в основном для пациентов с МПС, сопровождающимися накоплением гепарансульфата (МПС I, II, III). МПС следует рассматривать в ряду дифференциального диагноза метаболических болезней печени при бессимптомной гипертрансаминаземии. В план динамического обследования пациентов с МПС должен быть включен биохимический анализ крови с определением печёночных ферментов.

Анализ показателя тромбоцитов крови 108 детей с МПС (9 – с МПС IГ, 4 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 53 – с МПС II, 26 – с МПС III, 6 – с МПС IVA, 9 – с МПС VI) показал, что у 20 из 108 (19%) пациентов зафиксировано наличие флюктуирующей или персистирующей тромбоцитопении [314]. Частота встречаемости тромбоцитопении и значения показателей тромбоцитов крови у пациентов с различными типами МПС приведены в Таблице 13. Согласно представленным в Таблице 13 данным, наличие тромбоцитопении отмечалось только у пациентов с МПС I, II и III, то есть при МПС, сопровождающихся накоплением гепарансульфата. Ни у одного ребёнка с МПС IVA и с МПС VI тромбоцитопении зафиксировано не было. Сравнение групп пациентов с МПС, сопровождающимися накоплением гепарансульфата, и с МПС, не сопровождающимися накоплением гепарансульфата, по частоте тромбоцитопении (22% и 0% соответственно) выявило не достигающее статистической значимости ($p=0,068$) преобладание частоты тромбоцитопении в первой группе.

Таблица 13. Тромбоцитопения у детей с МПС (n=108) [314]

Тип МПС	Количество детей	Частота тромбоцитопении	Значение показателя тромбоцитов, $x10^9$/л*
МПС I	14	2/14 (14%)	77; 0
МПС II	53	10/53 (19%)	135 [116;139] 98-145
МПС III	26	8/26 (31%)	107 [89;134] 82-147
МПС IVA	6	0/6 (0%)	-
МПС VI	9	0/9 (0%)	-
МПС I,II,III	93	20/93 (22%)§	121 [95;139] 0-147
МПС IV,VI	15	0/15 (0%)§	-
МПС I,II,III,IV,VI	108	20/108 (19%)	121 [95;139] 0-147

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс уровни тромбоцитов у пациентов с выходящим за пределы референсных значений показателем; §p=0,068 (точный критерий Фишера, двусторонний тест).

Лишь у 4 из 20 пациентов с зафиксированной тромбоцитопенией имели место указания на клинические проявления повышенной кровоточивости. У девочки с МПС IIIA отмечалось длительное кровотечение после удаления зуба в возрасте 8,5 лет, у мальчика с МПС IIIB – периодическое появление экхимозов при минимальной травматизации и субдуральное кровоизлияние в возрасте 8 лет 11 месяцев, у пациента с МПС II в неонатальном периоде имели место проявления кожных геморрагий и гематохезия. У одного мальчика с МПС IГ в возрасте 2,5 месяцев на фоне выраженного падения уровня тромбоцитов развилась петехиальная сыпь на коже, терапия внутривенным иммуноглобулином имела положительный эффект [314].

Таким образом, пациенты с МПС находятся в группе риска по развитию тромбоцитопении, и им показано проведение регулярного контроля уровня тромбоцитов в крови, особенно на фоне сопутствующих неблагоприятных факторов, таких как оперативные вмешательства и приём АЭТ [314].

ГЛАВА 4. ДИНАМИКА ЭКСТРАНЕВРАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ НА ФОНЕ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

4.1. Динамика состояния верхних дыхательных путей и слуха у детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии

4.1.1. Динамика степени гипертрофии нёбных миндалин и аденоидов

Способность ФЗТ приводить к обратному развитию и предотвращать отложение ГАГ в лимфоидной ткани носоглотки была оценена у детей с МПС по динамике степени гипертрофии нёбных миндалин (n=30: 2 – с МПС IГ, 2 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 17 – с тяжёлой формой МПС II, 6 – с лёгкой формой МПС II, 2 – с МПС VI) и аденоидов (n=28: 3 – с МПС IГ, 2 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 16 – с тяжёлой формой МПС II, 4 – с лёгкой формой МПС II, 2 – с МПС VI) на фоне ФЗТ (Таблицы 14 и 15 соответственно). Медиана продолжительности ФЗТ между первой и последней оценкой степени гипертрофии нёбных миндалин и аденоидов составила 34 [14;45] (минимум – 4, максимум – 88) и 27 [15;40] (минимум – 4, максимум – 85) месяцев соответственно.

Таблица 14. Динамика степени гипертрофии нёбных миндалин у детей с МПС (n=30) на фоне ФЗТ

Показатели*	Первое обследование n=30[#]	Второе обследование на фоне ФЗТ n=30	***p***
Продолжительность ФЗТ, мес	1 [0;11] 0-55	42 [21;54] 4-90	<0,001
Возраст, мес	66 [43;97] 4-177	105 [69;136] 13-200	<0,001
Степень гипертрофии нёбных миндалин	2 [1;2,5] 0-3	2 [2;2] 1-3	0,112

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; [#]11 из 30 пациентов на момент первого обследования ФЗТ не получали, медиана интервала до начала ФЗТ на момент обследования у них составила 3 [1;6] месяца.

Таблица 15. Динамика степени гипертрофии аденоидов у детей с МПС (n=28) на фоне ФЗТ

Показатели*	Первое обследование n=28[#]	Второе обследование на фоне ФЗТ n=28	***p***
Продолжительность ФЗТ, мес	0 [0;8] 0-28	28 [23;48] 4-85	<0,001
Возраст, мес	58 [36;99] 11-136	99 [68;131] 25-182	<0,001
Степень гипертрофии глоточной миндалины	2 [1,5;2,5] 0-3	2,5 [1;3] 0-3	0,573

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; [#]17 из 28 пациентов на момент первого обследования ФЗТ не получали, медиана интервала до начала ФЗТ на момент обследования у них составила 6 [2;9] месяцев.

В динамике статистически значимых различий в степенях гипертрофии нёбных миндалин (p=0,112) и аденоидов (p=0,573) у детей с МПС на фоне ФЗТ отмечено не было. При этом у 16 (2 – с МПС IГ, 1 – с МПС IШ, 10 – с тяжёлой формой МПС II, 2 – с лёгкой формой МПС II, 1 – с МПС VI) из 30 (53%) пациентов отмечалось нарастание степени гипертрофии нёбных миндалин, у 7 пациентов (23%; 3 – с тяжёлой формой МПС II, 4 – с лёгкой формой МПС II) – стабилизация их размера, и лишь у 7 пациентов (23%; 2 – с МПС IГ/Ш, 4 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с МПС VI) – уменьшение степени гипертрофии нёбных миндалин. Нарастание степени гипертрофии аденоидов имело место у 13 (2 – с МПС IГ, 2 – с МПС IГ/Ш, 6 – с тяжёлой формой МПС II, 3 – с лёгкой формой МПС II) из 28 (46%) пациентов, стабилизация их размера – у 9 пациентов (32%; 1 – с МПС IГ, 1 – с МПС IШ, 6 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с МПС VI), уменьшение степени гипертрофии аденоидов – у 6 пациентов (21%; 4 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с лёгкой формой МПС II, 1 – с МПС VI).

Таким образом, проведение ФЗТ предотвращает/замедляет прогрессирование гипертрофии нёбных и глоточной миндалин (p=0,112 и p=0,573 соответственно), однако ФЗТ не способна обеспечить обратное развитие их гипертрофии и соответственно не может рассматриваться как единственный метод терапии увеличения лимфоидной ткани носоглотки на фоне накопления

ГАГ у детей с МПС. При наличии показаний ФЗТ должна сочетаться с оперативным лечением гипертрофии нёбных миндалин и аденоидов [31].

4.1.2. Динамика характера и степени тугоухости

Влияние ФЗТ на орган слуха было оценено по динамике степени и характера тугоухости на фоне ФЗТ у 20 детей с МПС (1 – с МПС ІГ/Ш, 1 – с МПС ІШ, 10 – с тяжёлой формой МПС II, 5 – с лёгкой формой МПС II, 3 – с МПС VI) (Таблица 16). Медиана продолжительности ФЗТ между первым и вторым обследованием сурдолога составила 23 [13;27] месяца, минимум – 2 инфузии, максимум – 59 месяцев.

Таблица 16. Динамика характера и степени тугоухости у детей с МПС (n=20) на фоне ФЗТ

Показатели	Первое обследование n=20[#]	Второе обследование n=20
Возраст, мес*	88 [58;103] 42-205	117 [91;120] 60-257
Продолжительность ФЗТ, мес*	0,7 [0;10] 0-44	27,4 [22;41] 0,3-64
Степень тугоухости (правое ухо)*	2 [0;2,5] (0-4)[§]	2 [0;3] (0-4)[§]
Степень тугоухости (левое ухо)*	2 [0;3] (0-4)[§§]	2 [0;3] (0-4)[§§]
Нормальный слух**	6/20 (30%)[##]	7/20 (35%)
Нейросенсорная тугоухость **	7/20 (35%)[##]	8/20 (40%)
Кондуктивная тугоухость **	5/20 (25%)[##]	3/20 (15%)
Смешанная тугоухость **	1/20 (5%)[##]	2/20 (10%)

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; **частота; [#]6 из 20 пациентов на момент первого обследования ФЗТ не получали, медиана интервала до начала ФЗТ на момент обследования у них составила 7 [6;8] месяцев; [##]тип тугоухости у 1 из 20 пациентов при первом обследовании не был определён; [§]p=0,307; [§§]p= 0,919.

Как показано в Таблице 16, значимых изменений степеней тугоухости на фоне ФЗТ не отмечалось. Следует отметить, что за время анализируемого периода двоим пациентам с МПС II была проведена тимпаностомия с двух сторон, одному из них также были выполнены аденотомия и тонзиллотомия. Дополнительный анализ динамики различных компонентов тугоухости на фоне ФЗТ показал, что улучшение по кондуктивному компоненту тугоухости отмечалось у пяти пациентов (одному из них за период наблюдения проводилась тимпаностомия), ухудшение по кондуктивному компоненту тугоухости – у двоих пациентов,

улучшение по нейросенсорному компоненту тугоухости – у двоих пациентов, ухудшение по нейросенсорному компоненту тугоухости – у пяти пациентов. Таким образом, можно предполагать, что ФЗТ с большей долей вероятности способна воздействовать на кондуктивный компонент тугоухости, чем на нейросенсорный.

Таким образом, учитывая отсутствие значимых (p=0,307 и p=0,919 для правого и левого уха соответственно) изменений степеней тугоухости на фоне патогенетической терапии, можно сделать вывод о том, что ФЗТ оказывает влияние на стабилизацию показателей слуха у детей с МПС, в большей степени за счёт кондуктивного компонента тугоухости.

4.1.3. Динамика показателей кардиореспираторного мониторинга

Влияние длительно проводимой ФЗТ на обструкцию верхних дыхательных путей было оценено по динамике показателей КРМ (Таблица 17) у 15 детей с МПС (1 – с МПС IГ/Ш, 12 – с тяжёлой формой МПС II, 2 – с лёгкой формой МПС II) [31]. Медиана продолжительности ФЗТ между первым и вторым КРМ составила 37 [23;48] месяцев, минимум – 4, максимум – 62 месяца. Два пациента с тяжёлой формой МПС II на момент первого КРМ ФЗТ не получали: у одного из них ФЗТ была начата через 7, у другого – через 8 месяцев после проведения первого КРМ; одному пациенту с тяжёлой формой МПС I первый КРМ был проведён после первой инфузии, двоим пациентам с тяжёлой формой МПС II – после второй и третьей инфузии идурсульфазы соответственно. Остальным пациентам первый КРМ проводился не менее чем через 6 месяцев от начала ФЗТ. Как показано в Таблице 17, в динамике на фоне ФЗТ у 15 детей с МПС статистически значимые изменения показателей средней, минимальной SpO2, ИАГ, индекса десатурации и продолжительности эпизодов SpO2 менее 90% отсутствовали. На момент первого КРМ у троих пациентов ИАГ соответствовал нормальным значениям (≤1), у шести пациентов имел место СОАС лёгкой степени (1<ИАГ≤5), у двоих – СОАС средней степени (5<ИАГ≤10), у двоих – СОАС тяжёлой степени (>10). На момент второго КРМ ИАГ у четырёх пациентов

соответствовал норме, у троих – СОАС лёгкой степени, у двоих – СОАС средней степени, у четырёх – СОАС тяжёлой степени.

Таблица 17. Динамика показателей КРМ у детей с МПС (n=15) на фоне ФЗТ

Показатели*	Первый КРМ	Второй КРМ[§]	***p***
Возраст, мес (n=15)	70 [42;106] 30-177	114 [85;138] 59-196	<0,001
Продолжительность ФЗТ, мес (n=15)	8 [0;13] 0-21	44 [26;63] 4-70	<0,001
Продолжительность сна во время КРМ, мин (n=15)	412 [204;500] 32-522	406 [227;493] 91-533	0,865
Средняя SpO2, % (n=14)	97,8 [96,5;98,5] 92,3-99,1	97,2 [95;98] 90,1-99	0,1
Минимальная SpO2, % (n=15)	90 [77;92] 56-97	90 [83;92] 60-96	1,0
Продолжительность эпизодов SpO2 <90%, % от времени сна (n=15)	0 [0;2,7] 0-24	0 [0;1,5] 0-24	0,879
ИАГ (n=13)[#]	3 [1,3;7,7] 0-54	2,6 [0,9;13,5] 0-54	0,507
Индекс десатурации (n=13)	2 [1,3;7,6] 0-105,7	2 [1;13] 0,3-58	0,675

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; [#]индекс центрального апноэ ни у кого из пациентов не превышал 0,5 событий в час; [§]1 пациенту с лёгкой формой МПС II в интервале между двумя КРМ была проведена аденотомия.

Таким образом, длительно проводимая ФЗТ обеспечивает предотвращение/замедление прогрессирующей обструкции верхних дыхательных путей и стабилизацию функции дыхания во сне у детей с МПС (p=0,1 для средней SpO2, p=1,0 для минимальной SpO2, p=0,879 для продолжительности эпизодов SpO2<90% в % от времени сна, p=0,507 для ИАГ, p=0,675 для индекса десатурации) [31].

4.2. Динамика состояния внутренних органов у детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии

4.2.1. Динамика показателей эхокардиографии

Для уточнения влияния длительно проводимой ФЗТ на состояние сердца у детей с МПС были рассмотрены показатели ЭхоКГ в динамике на фоне терапии (Таблица 19). Анализ показал, что у детей с МПС (n=45: 1 – с МПС IГ, 2 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 30 – с тяжёлой формой МПС II, 8 – с лёгкой формой МПС II, 3 – с МПС VI) отсутствуют статистически значимые изменения регургитации на

КЛА, МК и ТК, а также изменения толщины МЖП и ЗСЛЖ на фоне ФЗТ, медиана продолжительности которой между первым и вторым обследованием составила 32 [17;61] месяца, минимум – 4, максимум – 91 месяц. Однако происходит статистически значимое нарастание регургитации на АоК (p=0,004) [33].

Таблица 19. Динамика показателей ЭхоКГ у детей с МПС (n=45) на фоне ФЗТ

Показатели*	Первое обследование n=45[#]	Второе обследование n=45	***p***
Возраст, мес	54 [36;97] 3-197	122 [69;152] 13-212	<0,001
Продолжительность ФЗТ, мес	0 [0;0] 0-6	32 [19;61] 4-91	<0,001
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

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; [§]n=41; [#]5 пациентов на момент первого обследования получали ФЗТ, медиана продолжительности – 2 [2;4] месяца, медиана интервала до начала ФЗТ у 40 пациентов – 3 [1;9] месяца.

Показатели ЭхоКГ до и на фоне ФЗТ у мальчиков с МПС II (n=35: 28 – с тяжёлой, 7 – с лёгкой формой МПС II), а также у мальчиков с тяжёлой формой МПС II (n=28) представлены в Таблицах 20 и 21 соответственно. В группе пациентов с МПС II, включающей детей с лёгкой и тяжёлой формами, выявлено значимое (p=0,028) нарастание регургитации на АоК, в то время как в группе мальчиков с тяжёлой формой МПС II изменения регургитации на АоК не достигали статистической значимости. В обеих группах отмечено значимое уменьшение толщины МЖП (p=0,028 и p=0,037 соответственно). Значимые изменения регургитации на КЛА, МК и ТК отсутствовали, показатель толщины ЗСЛЖ оставался стабильным.

Таблица 20. Динамика показателей ЭхоКГ у детей с МПС II (n=35) на фоне ФЗТ

Показатели*	До ФЗТ n=35[#]	На фоне ФЗТ n=35	***p***
Возраст, мес	49 [35;83] 4-175	116 [66;151] 13-208	<0,001
Продолжительность ФЗТ, мес	0 [0;0] 0-0	32 [21;64] 4-91	<0,001
Регургитация на АоК	0 [0;1] 0-4	1 [0;2] 0-4	**0,028**
Регургитация на КЛА	0 [0;1] 0-1	0 [0;0] 0-1	0,287
Регургитация на МК	1 [1;2] 0-4	2 [1;2] 0-4	0,587
Регургитация на ТК	1 [0;1] 0-3	0 [0;1] 0-2	0,619
Z-score толщины МЖП[§]	1 [0,45;2,8] −1,5-5,33	0,56 [0,22;1,56] −0,63-3,78	**0,028**
Z-score толщины ЗСЛЖ	0,09 [−0,53;0,8] −1,29-4,47	0,09 [−0,36;0,62] −1,08-2,82	0,896

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; [§]n=32; [#]медиана интервала от первого обследования до начала ФЗТ – 3 [1;10] месяца.

Таблица 21. Динамика показателей ЭхоКГ у детей с тяжёлой формой с МПС II (n=28) на фоне ФЗТ

Показатели*	До ФЗТ n=28[#]	На фоне ФЗТ n=28	***p***
Возраст, мес	53 [38;102] 11-175	120 [69;151] 21-208	<0,001
Продолжительность ФЗТ, мес	0 [0;0] 0-0	32 [23;63] 4-91	<0,001
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

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; [§]n=25; [#]медиана интервала от первого обследования до начала ФЗТ – 3 [1;10] месяца.

Сравнительный анализ динамики показателей ЭхоКГ у пациентов с синдромом Хантера, начавших получать лечение в возрасте до (n=18: 13 – с

тяжёлой, 5 – с лёгкой формой МПС II) и после 60 месяцев (n=17: 15 – с тяжёлой, 2 – с лёгкой формой МПС II), представлен в Таблице 22.

Таблица 22. Динамика показателей ЭхоКГ у пациентов с МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте до (n=18) и после (n=17) 60 месяцев

Показатели*	Начало ФЗТ до 60 мес n=18**	Начало ФЗТ после 60 мес n=17***	***p***
Возраст начала ФЗТ, мес	37 [20;49] 6-54	96 [92;128] 65-176	<0,001
Продолжительность ФЗТ, мес	34 [14;64] 4-85	32 [23;44] 4-91	0,895
Регургитация на АоК: до начала ФЗТ на фоне ФЗТ изменение	 0 [0;0]& 0 [0;1]& 0 [0;1]	 1 [0;2] 1 [1;2] 0 [0;1]	 **0,016** **0,023** 0,692
Регургитация на КЛА: до начала ФЗТ на фоне ФЗТ изменение	 0 [0;1] 0 [0;0] 0 [−1;0]	 0 [0;1] 0 [0;1] 0 [−1;1]	 0,704 0,075 0,33
Регургитация на МК: до начала ФЗТ на фоне ФЗТ изменение	 1 [1;1] 1,5 [1;2] 0 [0;1]	 2 [1;2] 2 [1;2] 0 [−1;1]	 0,075 0,204 0,68
Регургитация на ТК: до начала ФЗТ на фоне ФЗТ изменение	 0 [0;1] 0 [0;1] 0 [−1;0]	 1 [0;1] 1 [0;2] 0 [−1;1]	 0,241 **0,007** 0,269
Z-score толщины МЖП до начала ФЗТ на фоне ФЗТ изменение	 0,81 [0,27;1,29] 0,67 [0,33;1,37] −0,14 [−0,73;0,51]§	 2,28 [0,84;4,0]¶ 0,56 [−0,18;1,56]¶ −1,56 [−3,33;0,37]§§	 **0,02** 0,632 0,068
Z-score толщины ЗСЛЖ до начала ФЗТ на фоне ФЗТ изменение	 −0,32 [−0,53;0,27] −0,14 [−0,45;0,55] 0,47 [−0,8;0,91]	 0,09 [−0,24;2,12] 0,31 [−0,25;0,62] 0,08 [−1,29;0,55]	 0,161 0,166 0,181

Примечание. *медиана [ИКР] (мин-макс); **медиана интервала от первого обследования до начала ФЗТ – 2 [0;3] месяца; ***медиана интервала от первого обследования до начала ФЗТ – 9 [3;13] месяцев; &p=0,05; ¶p=0,017; §n=17; §§n=16.

Согласно данным Таблицы 22, до начала и на фоне ФЗТ степень регургитации на АоК у детей с МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте после 60 месяцев, статистически значимо (p=0,016 и p=0,023 соответственно) превышала таковую у детей, начавших получать ФЗТ в возрасте до 60 месяцев. Степень регургитации на ТК на фоне ФЗТ у детей с МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте после 60 месяцев, также статистически значимо (p=0,007)

превышала таковую у детей, начавших получать ФЗТ в возрасте до 60 месяцев. У пациентов, начавших ФЗТ в возрасте до 60 месяцев, произошло статистически значимое увеличение регургитации на АоК (p=0,05). Значимого нарастания регургитации на КЛА, МК, ТК в группе детей, начавших получать ФЗТ в возрасте до 60 месяцев, а также значимого нарастания регургитации на всех клапанах сердца у детей, начавших получать ФЗТ в возрасте после 60 месяцев, не зафиксировано [33]. У детей с синдромом Хантера, начавших лечение в возрасте после 60 месяцев, на фоне ФЗТ произошло статистически значимое уменьшение толщины МЖП (p=0,017) [33]. Данный факт обусловлен наличием гипертрофии МЖП до начала лечения в данной группе детей с МПС и указывает на способность ФЗТ приводить к обратному развитию отложений ГАГ в миокарде. В динамике отсутствовали значимые изменения показателя толщины ЗСЛЖ в группе детей с синдромом Хантера, начавших получать ФЗТ в возрасте после 60 месяцев, а также толщины МЖП и ЗСЛЖ – в группе детей с синдромом Хантера, начавших получать ФЗТ в возрасте до 60 месяцев, что указывает на стабилизацию толщины миокарда и соответственно на возможность ФЗТ предотвращать отложение патологического субстрата в сердечной мышце.

Таким образом, несмотря на проводимую ФЗТ, происходит нарастание регургитации на АоК в группе пациентов с разными типами МПС (p=0,004) [33], *в общей группе пациентов с различными формами синдрома Хантера (p=0,028), а также у пациентов с синдромом Хантера, начавших патогенетическое лечение в возрасте до 60 месяцев (p=0,05), при этом на КЛА, МК и ТК в указанных группах происходит стабилизация регургитации (p>0,05)* [33]. *У пациентов с тяжёлой формой МПС II на фоне ФЗТ отмечена стабилизация регургитации на всех клапанах сердца (p>0,05). Применение ФЗТ предотвращает накопление ГАГ и развитие гипертрофии в миокарде у пациентов с МПС. В общей группе пациентов с синдромом Хантера, а также в группе детей с тяжёлой формой синдрома Хантера и у мальчиков с синдромом Хантера, начавших получать ФЗТ в возрасте после 60 месяцев, продемонстрирована возможность ФЗТ приводить*

к обратному развитию гипертрофии МЖП (p=0,028, p=0,037 и p=0,017 соответственно).

4.2.2. Динамика размеров печени и селезёнки

Влияние ФЗТ на накопление ГАГ в печени и селезёнке у детей МПС было оценено по наличию или отсутствию гепато- и спленомегалии по данным УЗИ до и на фоне длительной ФЗТ. Анализ динамики размеров печени и селезёнки до и на фоне ФЗТ у 40 детей с МПС (1 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 28 – с тяжёлой формой МПС II, 7 – с лёгкой формой МПС II, 2 – с МПС VI) представлен в Таблице 23.

Таблица 23. Абсолютные частоты парных наблюдений наличия/отсутствия гепато- и спленомегалии у детей с МПС (n=40) до и на фоне ФЗТ

До лечения	На фоне лечения[#]	
	Гепато-; спленомегалия	Отсутствие гепато-; спленомегалии
Гепато-; спленомегалия	22; 17	15*; 16**
Отсутствие гепато-; спленомегалии	3*; 0**	0; 7

Примечание. [#]медиана продолжительности ФЗТ – 32 [22;62] месяца, мин – 4, макс – 85 месяцев; *p=0,01 (критерий МакНемара хи-квадрат В/С); **p<0,001 (критерий МакНемара хи-квадрат В/С).

Из представленных данных (Таблица 23) следует, что у 15 из 37 (41%) детей с МПС, имевших до начала ФЗТ гепатомегалию, отмечалась нормализация размеров печени 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).

Результаты анализа динамики размеров печени и селезёнки до и на фоне ФЗТ у 35 детей с МПС II (28 – с тяжёлой формой, 7 – с лёгкой формой МПС II), а также в группе 28 мальчиков с тяжёлой формой МПС II представлены в Таблицах 24 и 25 соответственно.

Таблица 24. Абсолютные частоты парных наблюдений наличия/отсутствия гепато- и спленомегалии у детей с МПС II (n=35) до и на фоне ФЗТ

До лечения	На фоне лечения[#]	
	Гепато-; спленомегалия	Отсутствие гепато-; спленомегалии
Гепато-; спленомегалия	20; 16	12*; 15**
Отсутствие гепато-; спленомегалии	3*; 0**	0; 4

Примечание. [#]медиана продолжительности ФЗТ – 32 [21;63] месяца, мин – 4, макс – 85 месяцев; *p=0,039 (критерий МакНемара хи-квадрат В/С); **p<0,001 (критерий МакНемара хи-квадрат В/С).

В соответствии с данными Таблицы 24, у 12 из 32 (38%) детей с МПС II, демонстрировавших по данным УЗИ до начала ФЗТ гепатомегалию, размеры печени нормализовались, у 3 пациентов с отсутствием гепатомегалии на момент начала терапии отмечено её появление (p=0,039). У 15 из 31 (48%) пациента с МПС II, имевшего до начала ФЗТ спленомегалию, зафиксирована нормализация размеров селезёнки, ни у кого из 4 пациентов с отсутствием спленомегалии на момент начала терапии не отмечалось её развития во время лечения (p<0,001).

Таблица 25. Абсолютные частоты парных наблюдений наличия/отсутствия гепато- и спленомегалии у детей с тяжёлой формой МПС II (n=28) до и на фоне ФЗТ

До лечения	На фоне лечения[#]	
	Гепато-; спленомегалия	Отсутствие гепато-; спленомегалии
Гепато-; спленомегалия	17; 13	9*; 12**
Отсутствие гепато-; спленомегалии	2*; 0**	0; 3

Примечание. [#]медиана продолжительности ФЗТ – 32 [23;62] месяца, мин – 4, макс – 85 месяцев; *p=0,07 (критерий МакНемара хи-квадрат В/С); **p=0,002 (критерий МакНемара хи-квадрат В/С).

У 9 из 26 (35%) детей с тяжёлой формой синдрома Хантера (Таблица 25), имевших до начала ФЗТ гепатомегалию, отмечалась нормализация размеров печени, 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).

Таким образом, можно сделать вывод о положительном влиянии ФЗТ на нормализацию размеров печени и селезёнки у детей с различными типами МПС (p=0,010 и p<0,001 соответственно)[33] *и у детей с МПС II (p=0,039 и p<0,001 соответственно). У детей с тяжёлой формой МПС II показано значимое влияние ФЗТ на нормализацию размеров селезёнки (p=0,002), однако положительная динамика размеров печени не достигла статистической значимости (p=0,07).*

4.3. Динамика лабораторных показателей у детей с мукополисахаридозами на фоне ферментозаместительной терапии

4.3.1. Динамика экскреции гликозаминогликанов с мочой

Способность ФЗТ уменьшать количество ГАГ в тканях и органах детей с МПС была косвенно оценена по изменению количественной экскреции ГАГ с мочой на фоне регулярного введения рекомбинантных ферментов. Статистически значимое (p<0,001) уменьшение показателя экскреции ГАГ выявлено в группе 33 детей с МПС (2 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 20 – с тяжёлой формой МПС II, 6 – с лёгкой формой МПС II, 3 – с МПС VI) на фоне ФЗТ, медиана продолжительности которой между первым и вторым анализом составила 27 [12;44] месяцев (Таблица 26 и Рисунок 7). Медиана показателя снижения ГАГ мочи (разницы показателя ГАГ между первым и вторым анализом) соответствовала 345 [146;522] % превышения верхней границы возрастной нормы. Нормализация показателя ГАГ отмечена лишь у 12 из 33 (36%) пациентов: 1 – с МПС IШ, 6 – с тяжёлой формой МПС II, 5 – с лёгкой формой МПС II [33].

Таблица 26. Динамика экскреции ГАГ у детей с МПС (n=33) на фоне ФЗТ

Показатели*	Первый анализ[#]	Второй анализ	***p***
Возраст, мес	57 [30;95] 6-192	119 [63;136] 13-208	<0,001
Продолжительность ФЗТ, мес	0 [0;0] 0-6	27 [14;44] 1-90	<0,001
Показатель ГАГ мочи, % превышения верхней границы возрастной нормы	376 [172;791] 21-1989	54 [0;133] 0-440	**<0,001**

Примечание.*медиана [ИКР], мин-макс; [#]у 8 пациентов первый анализ мочи был взят после начала ФЗТ: у 4 детей с МПС II – после 1 инфузии идурсульфазы, у других 4 пациентов после 1, 3, 5 и 6 месяцев ФЗТ соответственно.

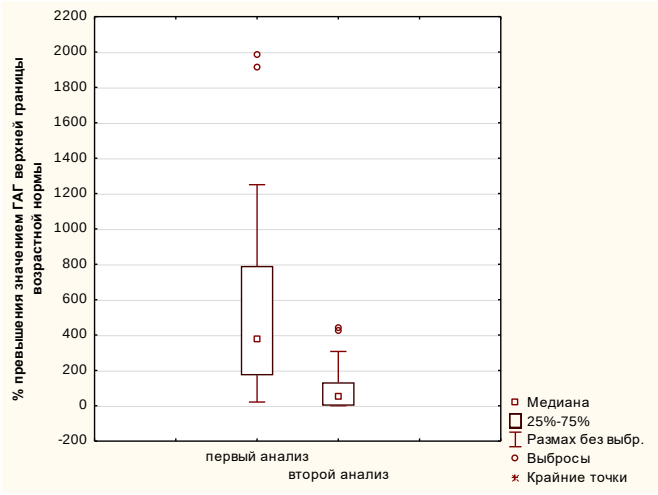


Рисунок 7. Динамика экскреции ГАГ у детей с МПС (n=33) на фоне ФЗТ

Динамика выделения ГАГ с мочой до и на фоне ФЗТ в группе детей с синдромом Хантера (n=19: 15 – с тяжёлой формой, 4 – с лёгкой формой) и изолированно в группе детей с тяжёлой формой МПС II (n=15) представлена в Таблицах 27 и 28 и на Рисунках 8 и 9 соответственно.

Таблица 27. Динамика экскреции ГАГ у детей с МПС II (n=19) на фоне ФЗТ

Показатели*	До ФЗТ	На фоне ФЗТ[#]	***p***
Возраст, мес	42 [30;70] 10-139	94 [60;138] 22-208	<0,001
Показатель ГАГ мочи, % превышения верхней границы возрастной нормы	425 [253;791] 109-1989	38 [0;150] 0-440	**<0,001**

Примечание.*медиана [ИКР], мин-макс; [#]медиана продолжительности ФЗТ – 27 [14;61] месяцев, мин – 4, макс – 75 месяцев.

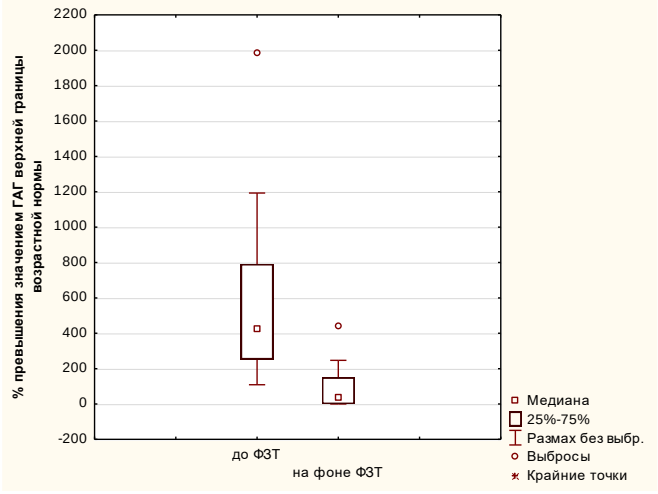


Рисунок 8. Динамика экскреции ГАГ у детей с МПС II (n=19) на фоне ФЗТ

Таблица 28. Динамика экскреции ГАГ у детей с тяжёлой формой МПС II (n=15) на фоне ФЗТ

Показатели*	До ФЗТ	На фоне ФЗТ[#]	***p***
Возраст, мес	48 [30;76] 10-139	94 [63;166] 22-208	0,001
Показатель ГАГ мочи, % превышения верхней границы возрастной нормы	470 [272;791] 109-1989	100 [0;159] 0-440	**0,002**

Примечание.*медиана [ИКР], мин-макс; [#]медиана продолжительности ФЗТ – 27 [21;61] месяцев, мин – 4, макс – 65 месяцев.

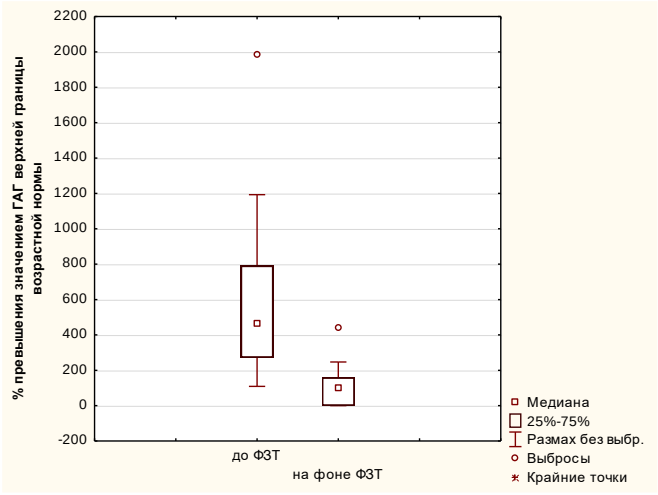


Рисунок 9. Динамика экскреции ГАГ у детей с тяжёлой формой МПС II (n=15) на фоне ФЗТ

Показано, что у детей с синдромом Хантера, а также изолированно в группе детей с тяжёлой формой синдрома Хантера на фоне ФЗТ, медиана продолжительности которой составила 27 [14;61] и 27 [21;61] месяцев соответственно, происходит статистически значимое ($p<0,001$ и $p=0,002$ соответственно) снижение уровня экскреции ГАГ. Медиана снижения показателя ГАГ мочи (разницы показателя ГАГ первого и второго анализа) у детей с МПС II составила 345 [220;786] %, у детей с тяжёлой формой МПС II – 357 [266;786] % верхней границы возрастной нормы. При этом нормализация показателя на фоне ФЗТ отмечена у 7 из 19 (37%) пациентов в общей группе МПС II и у 4 из 15 (27%) пациентов с тяжёлой формой МПС II.

Сравнительный анализ динамики выделения ГАГ с мочой у мальчиков с МПС II, начавших ФЗТ в возрасте до (n=11: 8 – с тяжёлой формой, 3 – с лёгкой формой МПС II) и после 60 месяцев (n=8: 7 – с тяжёлой формой, 1 – с лёгкой формой МПС II), представлен в Таблице 29 и на Рисунке 10.

Таблица 29. Динамика экскреции ГАГ у детей с МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте до (n=11) и после (n=8) 60 месяцев

Показатели*	Начало ФЗТ		*p*
	До 60 мес n=11	После 60 мес n=8	
Возраст начала ФЗТ, мес	36 [28;50] 14-54	99 [70;149] 65-176	0,001
Продолжительность ФЗТ, мес	27 [8;64] 4-75	29 [24;41] 4-63	1,0
Показатель ГАГ мочи до начала ФЗТ, % превышения верхней границы возрастной нормы	398 [253;791]§ 109-1989	448 [209;953]§§ 136-1193	0,934
Показатель ГАГ мочи на фоне ФЗТ, % превышения верхней границы возрастной нормы #	94 [0;146]§ 0-163	22 [0;203]§§ 0-440	0,837
Снижение показателя ГАГ мочи (разница показателя ГАГ первого и второго анализа)	345 [220;760] 90-1858	352 [206;827] −304-1193	0,967

Примечание.*медиана [ИКР], мин-макс; #через указанный для показателя «продолжительность ФЗТ» период; §p=0,003, §§p=0,05.

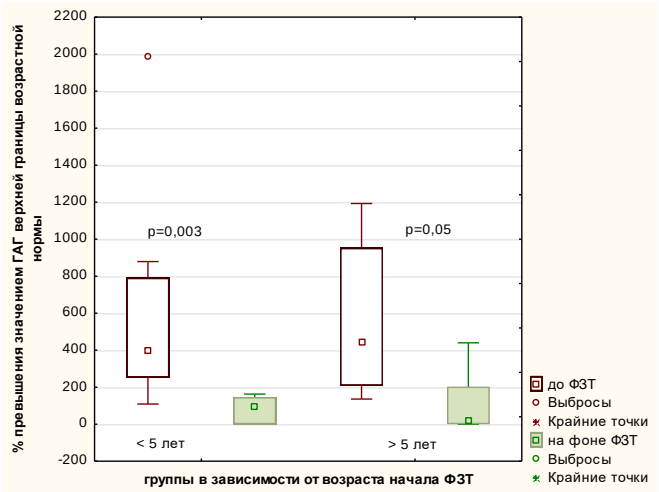


Рисунок 10. Динамика экскреции ГАГ у детей с МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте до (n=11) и после (n=8) 60 месяцев

Установлено, что у детей с синдромом Хантера, начавших получать ФЗТ в возрасте до 60 месяцев, и у детей с синдромом Хантера, начавших получать ФЗТ в возрасте после 60 месяцев, на фоне ФЗТ происходит статистически значимое (p=0,003 и p=0,05 соответственно) снижение экскреции патологического субстрата [33]. Нормализация показателей выделения ГАГ с мочой, однако, имела место лишь у 4 из 11 (36%) пациентов, начавших ФЗТ в возрасте до 60 месяцев, и у 3 из 8 (38%) пациентов, начавших ФЗТ в возрасте после 60 месяцев жизни.

Таким образом, ФЗТ оказывает значимое влияние на снижение экскреции ГАГ у детей с различными типами МПС (p<0,001), в том числе у пациентов с МПС II (p<0,001), с тяжёлой формой синдрома Хантера (p=0,002) и у пациентов с синдромом Хантера, начавших ФЗТ в возрасте до и после 5 лет (p=0,003 и p=0,05 соответственно).

4.3.2. Динамика других лабораторных показателей

С учётом результатов анализа, продемонстрировавшего наличие гипертрансаминаземии у пациентов с накоплением гепарансульфата, было проведено исследование динамики показателей АЛТ, АСТ до и на фоне ФЗТ у пациентов с МПС (n=50: 7 – с МПС IГ, 3 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 39 – с МПС II). Результаты анализа представлены в Таблице 30.

Таблица 30. Абсолютные частоты парных наблюдений наличия/отсутствия гипертрансаминаземии у детей с МПС (n=50) до и на фоне ФЗТ

До лечения	На фоне лечения	
	Повышение АЛТ; АСТ	Нормальное значение АЛТ; АСТ
Повышение АЛТ; АСТ	4; 4	20*; 22**
Нормальное значение АЛТ; АСТ	0*; 2**	26; 22

Примечание.*p<0,001 (критерий МакНемара хи-квадрат В/С); **p<0,001 (критерий МакНемара хи-квадрат В/С).

Как видно из представленных в Таблице 30 данных, ФЗТ статистически значимо влияла на нормализацию показателей АЛТ и АСТ у детей с МПС I и II типов (p<0,001 для обоих показателей). У троих пациентов (1 – с МПС IГ, 1 – МПС IГ/Ш, 1 – с МПС II), демонстрировавших до начала ФЗТ повышение трансаминаз и расширение вен печени, на фоне ФЗТ отмечалась нормализация размера печёночных вен и показателей трансаминаз [33].

С учётом ранее представленных данных, свидетельствующих о встречаемости тромбоцитопении у детей с МПС, сопровождающимися накоплением гепарансульфата, анализ динамики показателя тромбоцитов до и на фоне ФЗТ был проведён у пациентов с МПС I и II (n=46: 5 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 39 – с МПС II). Статистически значимого влияния ФЗТ на уровень тромбоцитов в крови не было отмечено. Тромбоцитопения до и на фоне

ФЗТ имела место у 2 детей, нормальные показатели тромбоцитов до и на фоне ФЗТ – у 37 пациентов, нормализация уровня тромбоцитов на фоне ФЗТ – у 4 детей, впервые выявленная на фоне ФЗТ тромбоцитопения – у 3 пациентов (p=1,0, критерий МакНемара хи-квадрат B/C).

4.4. Связанные с инфузиями ферментозаместительной терапии нежелательные явления у детей с мукополисахаридозами

Частота развития и характеристики нежелательных явлений, связанных с инфузиями ФЗТ, у детей с МПС I, II и VI (n=64: 9 – с МПС IГ, 1 – с нейронопатическим течением МПС IГ/Ш, 3 – с ненейронопатическим течением МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 37 – с нейронопатической формой МПС II, 8 – с ненейронопатической формой МПС II, 5 – с МПС VI) и у пациентов с МПС II в зависимости от возраста начала терапии и типа течения заболевания представлены в Таблицах 31 и 32 соответственно.

Связанные с инфузиями нежелательные явления отмечались у 37 из 64 (58%) пациентов, получавших ФЗТ ларонидазой, идурсульфазой или галсульфазой. Среди пациентов с МПС I частота нежелательных явлений, связанных с инфузиями, составила 21% (3/14), среди пациентов с МПС II – 69% (31/45), среди пациентов с МПС VI – 60% (3/5). Несмотря на превышение частотой нежелательных явлений у детей с различными нейронопатическими МПС (62%) и у детей с тяжёлой формой МПС II (73%) аналогичных показателей у детей с различными ненейронопатическими МПС (47%) и у детей с лёгкой формой МПС II (50%) соответственно, различия не достигали статистической значимости. Значимой разницы в частоте нежелательных явлений не было и между пациентами с МПС II, начавшими терапию в возрасте до и после 60 месяцев.

Таблица 31. Нежелательные явления, связанные с инфузиями ФЗТ, у детей с МПС I, II и VI (n=64)

Нежелательные явления, связанные с инфузиями	МПС I,II,VI (n=64)	МПС I (n=14)	МПС II (n=45)	МПС VI (n=5)	Нейронопатические МПС (n=47)	Ненейронопатические МПС (n=17)
Все нежелательные явления	37/64 (58%)	3/14 (21%)[#]	31/45 (69%)[#]	3/5 (60%)	29/47 (62%)*	8/17 (47%)*
Судороги	5/64 (8%)	1/14 (7%)	4/45 (9%)	-	5/47 (11%)	-
Тремор	3/64 (5%)	-	3/45 (7%)	-	3/47 (6%)	-
Возбуждение, беспокойное поведение	6/64 (9%)	-	6/45 (13%)	-	5/47 (11%)	1/17 (6%)
Повышение АД	5/64 (8%)	1/14 (7%)	4/45 (9%)	-	4/47 (9%)	1/17 (6%)
Тахикардия	2/64 (3%)	-	2/45 (4%)	-	2/47 (4%)	-
Повышение температуры тела	19/64(30%)	1/14 (7%)	15/45 (33%)	3/5 (60%)	13/47 (28%)	6/17 (35%)
Озноб	4/64 (6%)	-	4/45 (9%)	-	4/47 (9%)	-
Бронхоспазм	4/64 (6%)	1/14 (7%)	3/45 (7%)	-	4/47 (9%)	-
Кашель	2/64 (3%)	-	2/45 (4%)	-	2/47 (4%)	-
Одышка	5/64 (8%)	-	5/45 (11%)	-	5/47 (11%)	-
Тахипноэ	1/64 (2%)	-	1/45 (2%)	-	1/47 (2%)	-
Отёк лица	6/64 (9%)	1/14 (7%)	5/45 (11%)	-	4/47 (9%)	2/17 (12%)
Гиперемия лица	8/64 (13%)	-	8/45 (18%)	-	7/47 (15%)	1/17 (6%)
Онемение языка	1/64 (2%)	-	1/45 (2%)	-	-	1/17 (6%)
Конъюнктивит	3/64 (5%)	1/14 (7%)	2/45 (4%)	-	2/47 (4%)	1/17 (6%)
Крапивница	6/64 (9%)	-	6/45 (13%)	-	6/47 (13%)	-
Сыпь	15/64 (23%)	-	15/45 (33%)	-	14/47 (30%)	1/17 (6%)
Кожный зуд	4/64 (6%)	-	4/45 (9%)	-	3/47 (6%)	1/17 (6%)
Боль в животе	1/64 (2%)	-	1/45 (2%)	-	1/47 (2%)	-
Рвота	1/64 (2%)	-	1/45 (2%)	-	1/47 (2%)	-
Диарея	2/64 (3%)	-	2/45 (4%)	-	2/47 (4%)	-

Примечание. [#]p=0,005 (метод Йетса хи-квадрат); *p=0,447 (метод Йетса хи-квадрат).

Таблица 32. Нежелательные явления, связанные с инфузиями идурсульфазы, у детей с МПС II (n=45)

Нежелательные явления, связанные с инфузиями	Нейронопатическая форма МПС II (n=37)	Ненейронопатическая форма МПС II (n=8)	Начало ФЗТ до 60 мес (n=20)	Начало ФЗТ после 60 мес (n=25)
Все нежелательные явления	27/37 (73%)*	4/8 (50%)*	16/20 (80%)[#]	15/25 (60%)[#]
Судороги	4/37 (11%)	-	2/20 (10%)	2/25 (8%)
Тремор	3/37 (8%)	-	2/20 (10%)	1/25 (4%)
Возбуждение, беспокойное поведение	5/37 (14%)	1/8 (13%)	4/20 (20%)	2/25 (8%)
Повышение АД	4/37 (11%)	-	2/20 (10%)	2/25 (8%)
Тахикардия	2/37 (5%)	-	2/20 (10%)	-
Повышение температуры тела	12/37 (32%)	3/8 (38%)	6/20 (30%)	9/25 (36%)
Озноб	4/37 (11%)	-	3/20 (15%)	1/25 (4%)
Бронхоспазм	3/37 (8%)	-	2/20 (10%)	1/25 (4%)
Кашель	2/37 (5%)	-	2/20 (10%)	-
Одышка	5/37 (14%)	-	3/20 (15%)	2/25 (8%)
Тахипноэ	1/37 (3%)	-	1/20 (5%)	-
Отёк лица	4/37 (11%)	1/8 (13%)	4/20 (20%)	1/25 (4%)
Гиперемия лица	7/37 (19%)	1/8 (13%)	6/20 (30%)	2/25 (8%)
Онемение языка	-	1/8 (13%)	1/20 (5%)	-
Конъюнктивит	2/37 (5%)	-	2/20 (10%)	-
Крапивница	6/37 (16%)	-	3/20 (15%)	3/25 (12%)
Сыпь	14/37 (38%)	1/8 (13%)	9/20 (45%)	6/25 (24%)
Кожный зуд	3/37 (8%)	1/8 (13%)	2/20 (10%)	2/25 (8%)
Боль в животе	1/37 (3%)	-	-	1/25 (4%)
Рвота	1/37 (3%)	-	1/20 (5%)	-
Диарея	2/37 (5%)	-	2/20 (10%)	-

Примечание. *p=0,232 (точный критерий Фишера, двусторонний тест); [#]p=0,264 (метод Йетса хи-квадрат).

Как указано в Таблицах 31 и 32, 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 формами МПС. Совокупная частота встречаемости реакций со стороны ЦНС и/или внутренних органов в группах детей с нейронопатическими и ненейронопатическими МПС составила 40% (19/47) и 12% (2/17) соответственно (p=0,064, метод Йетса хи-квадрат), в группах детей с нейронопатической и ненейронопатической формами МПС II – 46% (17/37) и 13% (1/8) соответственно (p=0,119, точный критерий Фишера, двусторонний тест). 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.

Следует отметить, что продолжительность ФЗТ, на фоне которой анализировались нежелательные явления, связанные с инфузиями, была менее 1 месяца у четырёх пациентов (1 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 2 – с тяжёлой формой МПС II), что возможно привело к недооценке их частоты.

У 37 пациентов, 35 из которых получали ФЗТ более 3 месяцев к моменту завершения исследования, были оценены сроки первичного возникновения нежелательных явлений, связанных с инфузиями (Рисунок 11). У 26 (19 – с тяжёлой формой МПС II, 4 – с лёгкой формой МПС II, 3 – с МПС VI) из 37 (70,3%) пациентов нежелательные явления впервые возникали во время 1-го месяца терапии, у 3 (с тяжёлой формой МПС II) из 37 (8,1%) – во время 2-го месяца терапии, у 2 (1 – с МПС IГ, 1 – с тяжёлой формой МПС II) из 37 (5,4%) – во время 3-го месяца терапии. У 6 из 37 (16,2%) пациентов нежелательные явления, связанные с инфузиями, впервые возникали после 3-го месяца терапии: у 1 пациента с МПС IГ – во время 24-го месяца лечения, у 1 девочки с МПС IГ/Ш – во время 14-го месяца терапии, у 4 мальчиков с тяжёлой формой МПС II – во

время 4-го, 7-го, 13-го и 20-го месяцев лечения соответственно. У 1 из 26 пациентов, испытывающих нежелательные явления в первый месяц ФЗТ, реакция отмечалась на первую после 17-месячного перерыва инфузию.

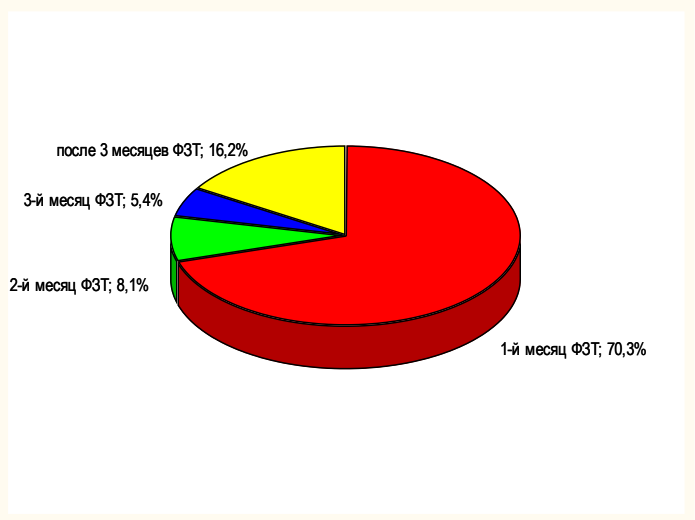


Рисунок 11. Сроки развития впервые возникших нежелательных явлений, связанных с инфузиями ФЗТ, у детей с различными типами МПС (n=37)

Нежелательные явления, связанные с введением препарата, возникали лишь однократно и не повторялись за период наблюдения у 13 из 37 (35%) пациентов (1 – с МПС IГ, 10 – с тяжёлой формой МПС II, 2 – с МПС VI), у 24 (65%) пациентов (1 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 17 – с тяжёлой формой МПС II, 4 – с лёгкой формой МПС II, 1 – с МПС VI) нежелательные явления возникали во время двух и более инфузий. У 31 (2 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 21 – с тяжёлой формой МПС II, 4 – с лёгкой формой МНС II, 3 – с МПС VI) из 35 (89%) пациентов, получавших ФЗТ в течение 3 и более месяцев и испытывавших реакции, связанные с инфузиями, к моменту последнего наблюдения период неосложнённого введения препаратов превышал 3 месяца, 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.

Таким образом, первый месяц ФЗТ является наиболее небезопасным в плане первичного возникновения нежелательных явлений, и в данный период

необходимо обеспечить тщательное наблюдение за пациентами и строгий контроль за медикаментами и оборудованием, требующимися для купирования реакций, связанных с инфузиями. Однако пациенты, переносящие в течение 3 и более месяцев инфузии без осложнений, тем не менее, имеют риск развития нежелательных явлений, что должно учитываться при организации ФЗТ пациентам, получающим терапию в течение более длительного периода, и при планировании ФЗТ в домашних условиях.

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. Лишь у одного пациента с тяжёлой формой МПС II нежелательные явления, связанные с инфузиями, более подробно описанные в разделе, посвящённом прерыванию ФЗТ, потребовали двукратного приостановления терапии на срок 10 и 16 недель соответственно [33]. Кроме того, во время лечения ФЗТ, помимо нежелательных явлений, которые могли быть отнесены к течению основного заболевания, у описанного выше и ещё одного мальчика с тяжёлой формой МПС II, начавших лечение в возрасте 40 и 28 месяцев соответственно, через 14 и 15 месяцев терапии 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. Обоим пациентам в связи с возникшими проявлениями нефротического синдрома и гематурией были назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; у первого пациента в связи с сопутствующими нежелательными явлениями, связанными с инфузиями, ФЗТ была приостановлена, второму пациенту был

назначен преднизолон [33]. Учитывая описанные изменения, следует заключить, что пациентам с МПС, получающим ФЗТ, показан регулярный контроль биохимического анализа крови с включением показателей общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, общего холестерина, триглицеридов и электролитов, а также регулярный контроль анализа мочи с количественным отражением экскретируемого белка.

4.5. Прерывание ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами

У семи пациентов с МПС (1 – с МПС IГ и 6 – с тяжёлой формой МПС II) ФЗТ прерывалась на период от 10 до 76 недель (17 месяцев). Медиана перерыва в ФЗТ – 16 [12;30] недель. Медиана возраста пациентов на момент прекращения ФЗТ – 102 [70;146] месяца, минимум – 65, максимум – 158 месяцев. Медиана продолжительности ФЗТ до прекращения терапии составляла 7 [3;17] месяцев, минимум – 1, максимум – 31 месяц. Два пациента (1 – с МПС IГ, 1 – с тяжёлой формой МПС II) впервые поступили в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» через 15 и 8 месяцев после возобновления ФЗТ соответственно. Два пациента с тяжёлой формой МПС II впервые поступили в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» для возобновления ФЗТ. Два пациента с тяжёлой формой МПС II обследовались в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» до отмены ФЗТ (причём один из них до первичного начала ФЗТ, другой – после), а повторное поступление в отделение психоневрологии и нейрореабилитации состоялось через 10 и 14 месяцев после возобновления ФЗТ по месту жительства соответственно. У одного пациента с тяжёлой формой МПС II, наблюдавшегося в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» до начала ФЗТ и начавшего получать ФЗТ в возрасте 40 месяцев (3 лет 4 месяцев) в условиях отделения психоневрологии и нейрореабилитации, ФЗТ в связи с нежелательными явлениями, связанными с инфузиями, прерывалась дважды: первый раз – после 5-й инфузии, второй раз – через 2 года 3 месяца непрерывного лечения. В первый раз ФЗТ у данного пациента была отменена в возрасте 3 лет 5 месяцев на период, равный 10 неделям, в связи с нежелательными явлениями,

возникающими во время инфузий, в виде повышения температуры тела и артериального давления, появления гастроинтестинальной симптоматики, кожной сыпи, отёка лица. В возрасте 5 лет 10 месяцев введение ФЗТ было приостановлено на 16 недель в связи с возникающими на фоне каждой инфузии проявлениями в виде повышения температуры тела и артериального давления, похолодания и акроцианоза конечностей, беспокойства, плача, тошноты. Данные обследований после последнего возобновления ФЗТ на этапе данного исследования получены не были. У остальных шести пациентов отмена ФЗТ не была связана с нежелательными явлениями. Данные о клиническом эффекте отмены ФЗТ были доступны у четырёх пациентов с тяжёлой формой синдрома Хантера, прервавших ФЗТ в возрасте 97, 142, 146 и 158 месяцев на срок 12, 30, 15 и 76 недель соответственно. Несмотря на то, что вводимый внутривенно рекомбинантный фермент не достигает структур ЦНС, именно в период отмены ФЗТ у всех четырёх пациентов с нейронопатическим фенотипом отмечался достаточно быстрый регресс ряда неврологических функций. Среди клинических проявлений регресса во время перерыва в ФЗТ были отмечены следующие: утрата навыка самостоятельной ходьбы (n=3), утрата самостоятельной посадки (n=1), нарастание мышечного тонуса и мышечных атрофий (n=1), появление дисфагии (n=1), полная утрата речи (n=2), утрата навыка контроля над функциями тазовых органов (n=2), нарастание поведенческих нарушений (n=1), возобновление нарушений сна (n=1), появление сонливости в дневное время (n=1). Среди экстраневральных проявлений родители отмечали нарастание контрактур (n=2), нарастание частоты апноэ сна (n=1), усиление выраженности симптомов ОРИ (n=1). Динамика инструментальных и лабораторных показателей на фоне перерыва в ФЗТ не была доступна.

Таким образом, на примере четырёх пациентов с тяжёлой формой синдрома Хантера продемонстрировано быстрое нарастание неврологического регресса на фоне прерывания регулярного внутривенного введения рекомбинантной идуронат-2-сульфатазы.

ГЛАВА 5. НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ У ДЕТЕЙ

5.1. Особенности раннего развития и динамика неврологических проявлений у детей с нейронопатическими мукополисахаридозами

В Таблице 33 представлены частота и возрастные характеристики симптомов нейродегенерации и особенностей раннего развития наблюдаемых нами пациентов с нейронопатическими МПС. Согласно представленным в Таблице 33 данным, *задержка моторного развития* характерна для большинства пациентов с нейронопатической формой МПС I, при этом частота задержки моторного развития у пациентов с нейронопатическим вариантом МПС I значимо превышает таковую у пациентов с тяжёлой формой МПС II и у пациентов с МПС III ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно, точный критерий Фишера, двусторонний тест). Примечательно, что у 75% пациентов с синдромом Гурлер за*держка психического и речевого развития* диагностируется к окончанию второго года жизни, у 75% пациентов с тяжёлой формой МПС II – к 3 годам 7 месяцам, у 75% пациентов с МПС III – к 3 годам 9 месяцам. Больше 50% пациентов с нейронопатической формой МПС II и с МПС III в процессе развития приобретали *навык использования фразовой речи*, которая у большинства из них была ограничена использованием *простых предложений* [34].

У детей с нейронопатическими МПС регистрировались следующие формы *нарушений поведения*: *двигательная расторможенность, повышенная возбудимость, агрессия, аутоагрессия, деструктивное поведение, стереотипное поведение, персеверативное жевание, эпизоды немотивированного смеха и плача, помещение в рот и кусание кисти и пальцев кисти*. Кроме того, для некоторых пациентов было характерно *помещение различных предметов в рот,* обозначенное ранее Potegal M. и соавт. (2013) как *‘orality’* [332]. В Таблице 33 представлены частота и возрастные показатели дебюта всех данных проявлений. При этом в графу *нарушений поведения* были объединены симптомы, часто сочетающиеся между собой и трудно разграничиваемые при сборе жалоб и

анамнеза: *возбудимость, агрессия, деструктивное поведение*. При наличии минимум одного из указанных проявлений считалось, что у пациента имеют место *нарушения поведения*. Обращает на себя внимание достаточно большой диапазон возраста дебюта и регресса *гиперактивности* и *нарушений поведения*, а также возраста утраты навыков (Таблица 33), отражающий вариабельность фенотипа в рамках непрерывного клинического континуума, описанного при ЛБН. Кроме того, по описанным в Таблице 33 данным можно сделать вывод о регрессе гиперактивности и нарушений поведения в динамике, по мере нарастающего поражения ЦНС, у пациентов с естественным течением нейронопатических МПС (МПС IГ, тяжёлой формой МПС II и МПС III) [34]. У части пациентов с нейронопатическими МПС имели место *моторные и вокальные стереотипии* [34]. *Моторные стереотипии* были представлены раскачиванием, прыжками, кружением вокруг своей оси, бегом по кругу, вращательными движениями туловища и головы, однообразными движениями рук, хлопками в ладоши, дневным бруксизмом; *вокальные* – эхолалией, повторяющимися неинтонированными звуками. *Персеверативное жевание*, описанное ранее Holt J.B. и соавт. (2011) [198, 199], отмечалось у 14% (6/42) пациентов с тяжёлой формой МПС II. Ни у пациентов с синдромом Гурлер, ни у пациентов с синдромом Санфилиппо данного проявления не наблюдалось (Таблица 33). У троих из шести детей с наличием персеверативного жевания данному симптому за несколько месяцев предшествовало появление других орофациальных стереотипных движений в виде причмокиваний, целования предметов, высовывания языка. Один из троих пациентов с орофациальными стереотипиями до начала данных проявлений получал тиоридазин в течение 23 месяцев в дозе 20 мг в сутки, другой мальчик начал получать хлопротиксен в дозе 15 мг в сутки после начала орофациальных стереотипий и до дебюта персеверативного жевания, остальные четыре пациента с персеверативным жеванием не получали препаратов нейролептического ряда. Таким образом, несмотря на схожесть клинических проявлений с гиперкинезами при поздней дискинезии (tardive dyskinesia), описанные орофациальные стереотипии не могут быть отнесены к

симптомам индуцированного приёмом нейролептиков гиперкинетического двигательного расстройства [34]. Следует дополнительно отметить, что у пяти из семи пациентов с тяжёлой формой МПС II и у троих из четырёх пациентов с МПС III эпизоды немотивированного смеха или плача появились после явных проявлений дисфагии, в связи с чем описываемые симптомы могут быть отнесены не столько к нарушениям поведения, сколько к псевдобульбарному аффекту у пациентов с прогрессирующей дегенерацией кортикобульбарных путей (Таблица 33) [34]. Значительно более поздний дебют эпизодов немотивированного смеха или плача по сравнению с другими проявлениями поведенческих нарушений у наших больных также указывает на различные патогенетические механизмы рассматриваемых симптомов.

У 13 из 25 пациентов, демонстрировавших помещение в рот и кусание кисти и пальцев, были доступны данные ЭНМГ (исследования двигательных и чувствительных волокон срединных нервов), указывающие на наличие синдрома запястного канала у 9 детей (1 – с МПС IГ, перенесшего ТГСК, 8 – с тяжёлой формой МПС II) и на его отсутствие – у 4 пациентов (1 – с тяжёлой формой МПС II, 3 – с МПС III). Двоим из четырёх пациентов с отсутствием карпального туннельного синдрома ЭНМГ была выполнена в период возникновения данных проявлений и двоим – после их начала. Описанная Potegal M. и соавт. (2013) [332] *тенденция к помещению различных предметов в рот, ‘orality’*, регистрировалась с различной частотой среди всех нейронопатических типов МПС (Таблица 33). Ранее поведение, заключающееся в помещении предметов в рот, которое в литературе также обозначается как ‘mouthing behaviour’ [428], описано у детей с аутизмом [161, 261] и синдромом Ангельмана [428] и некоторыми исследователями относится к стереотипиям [161, 261].

Симптомы поражения кортикоспинальных (*утрата моторных навыков на фоне возникновения парезов/параличей, повышение сухожильных рефлексов, в том числе появление клонусов стоп и расширение рефлексогенных зон, повышение мышечного тонуса в конечностях, появление патологических стопных симптомов)* и кортикобульбарных трактов *(дисфагия)* у детей с

нейронопатическими МПС появлялись и прогрессировали с возрастом (Таблица 33) [34]. Первыми проявлениями *регресса двигательных функций*, обусловленного в основном центральными парезами/плегией конечностей, у пациентов с нейронопатическими МПС (у пациентов с МПС IГ, не получивших ТГСК, у пациента с МПС IГ/Ш и прогрессирующим поражением ЦНС, у пациентов с тяжёлой формой МПС II, у пациентов с МПС III) были утомляемость при ходьбе, изменение паттерна передвижения с появлением парапаретической походки, нарушение равновесия и падения при ходьбе (динамическая атаксия), постуральная нестабильность. Нарушения походки усугублялись поражением суставов, приводящим к сгибательным установкам в тазобедренных, коленных суставах и к эквинусной деформации стоп [34]. Наблюдаемое нами у некоторых детей с нейродегенеративными МПС отсутствие *оживления* самих *сухожильных рефлексов*, при наличии *расширенных рефлексогенных зон*, может быть объяснено упоминаемым ранее в литературе [226, 260] и выявленным при обследовании ряда наших пациентов снижением сухожильных рефлексов на ранних этапах развития.

Согласно данным Таблицы 33, *нарушения сна* у пациентов с МПС IГ в основном носили транзиторный характер и были представлены неспецифическими жалобами на *беспокойный сон.* У пациентов с тяжёлой формой МПС II и у пациентов с МПС III *нарушения сна* встречались часто и включали разнообразные клинические проявления *(беспокойный сон, пробуждения во время ночного сна, нарушение засыпания, периодическое отсутствие сна в течение суток, инверсию цикла сна и бодрствования)*. С возрастом у детей с тяжёлой формой МПС II и у детей с МПС III происходило нарастание тяжести нарушений сна. Так, к неспецифическим жалобам родителей на беспокойный сон, возникающий в медианном возрасте 66 месяцев у мальчиков с тяжёлой формой синдрома Хантера и в медианном возрасте 47 месяцев у детей с синдромом Санфилиппо, в динамике последовательно присоединялись жалобы на пробуждения во время ночного сна, трудности засыпания, продолжительные периоды бодрствования после пробуждений, эпизодическое отсутствие сна в течение суток и инверсию цикла сна и бодрствования.

Таблица 33. Симптомы нейродегенерации у пациентов с нейронопатическими МПС (n=85) [34]

Количество пациентов, продемонстрировавших появление/дебют, утрату/регресс[#] или сохранение/персистирование навыка или симптома и возраст соответствующего проявления (медиана [ИКР], мин-макс)		
МПС I (n=17: 5 – с МПС ИГ$_{ТГСК}$[£]; 12 – с естественным течением: 11 – с МПС ИГ[££], 1 – с МПС ИГ/Ш)	МПС II (n=42)	МПС III (n=26)
Задержка моторного развития		
13/17 (77%): 12 – МПС ИГ, 1 – МПС ИГ/Ш	7 (17%)	4 (15%)
Навык использования фразовой речи[§]		
2/5 – МПС ИГ(>36 мес на момент последнего наблюдения): 1 – простые фразы, 1 – предложения из 3-5 слов, 0/6 – МПС ИГ(<36 мес на момент последнего наблюдения) 1/1 – МПС ИГ/Ш: фразовая речь и распространённые[&] предложения, дебют (фразовой речи) в 24 мес, сохранение (распространенных предложений) в 203 мес	27 (64%) (от 18 до 209 мес на момент последнего наблюдения, 2 из 42 детей – младше 36 мес): 19 (45%) – простые фразы, 8 (19%) – распространённые предложения, дебют (n=8): 59 [49;70], 48–78 мес	15 (58%) (от 28 до 214 мес на момент последнего наблюдения, 1 из 26 детей – младше 36 мес): 13 (50%) – простые фразы, 2 (8%) – распространённые предложения
Задержка речевого развития (диагноз)[§]		
10/12 (83%): 9 – МПС ИГ, 1 – МПС ИГ/Ш, диагноз (n=9 МПС ИГ): 21 [16;24], 14–48 мес, диагноз (n=1 МПС ИГ/Ш): 111 мес	39 (93%), диагноз (n=39): 30 [24;40], 10–72 мес	25 (96%), диагноз (n=25): 32 [24;43], 12–66 мес

Продолжение Таблицы 33. Симптомы нейродегенерации у пациентов с нейронопатическими МПС (n=85) [34]

Количество пациентов, продемонстрировавших появление/дебют, утрату/регресс[#] или сохранение/персистирование навыка или симптома и возраст соответствующего проявления (медиана [ИКР], мин-макс)		
МПС I (n=17: 5 – с МПС ИГ$_{ТГСК}$[£]; 12 – с естественным течением: 11 – с МПС ИГ[££], 1 – с МПС ИГ/Ш)	МПС II (n=42)	МПС III (n=26)
Задержка психического развития (диагноз)[§]		
10/12 (83%): 9 МПС – ИГ, 1 с МПС ИГ/Ш, диагноз (n=9 МПС ИГ): 14 [12;20], 8–48 мес, диагноз (n=1 МПС ИГ/Ш): 111 мес	39 (93%), диагноз (n=39): 32 [24;43], 7–72 мес	25 (96%), диагноз (n=25): 36 [24;45], 12–66 мес
Двигательная расторможенность (начало/регресс)[§§]		
3/5 (60%) – МПС ИГ$_{ТГСК}$: 2 сибса с нарушениями речи и интеллекта, 1 пациент с сохранным интеллектом, персистирование (n=3): 142 и 157 мес – у сибсов с когнитивными нарушениями, 93 мес – у пациента с сохранным интеллектом 5/12 (42%) – 5 МПС ИГ, дебют (n=5): 18 [16;45], 3–59 мес, 4/5 (80%) – регресс, регресс (возраст на момент последнего наблюдения, n=4): 45, 96, 102 и 135 мес, персистирование (n=1): 20 мес	34 (81%), дебют (n=34): 38 [19;63], 10–108 мес, 22/34 – регресс, регресс (n=22): 93 [68;120], 49–175 мес	25 (96%), дебют (n=25): 43 [24;52], 12–76 мес, 15/25 – регресс, регресс (n=15): 100 [72;108], 46–135 мес

Продолжение Таблицы 33. Симптомы нейродегенерации у пациентов с нейронопатическими МПС (n=85) [34]

Количество пациентов, продемонстрировавших появление/дебют, утрату/регресс[#] или сохранение/персистирование навыка или симптома и возраст соответствующего проявления (медиана [ИКР], мин-макс)		
МПС I (n=17: 5 – с МПС ИГ$_{ТГСК}$[£]; 12 – с естественным течением: 11 – с МПС ИГ[ŁŁ], 1 – с МПС ИГ/Ш)	МПС II (n=42)	МПС III (n=26)
Нарушения поведения (начало/регресс)[§§]		
4/5 (80%) – МПС ИГ$_{ТГСК}$: 3 – с нарушением интеллекта, 1 – с сохранным интеллектом, дебют (n=4): 6, 47, 49 и 62 мес, персистирование (n=4): 157, 47, 142 и 93 мес 4/12 (33%) – 4 МПС ИГ, дебют (n=4): 10, 20, 30 и 48 мес, 1/4 (25%) – регресс в 84 мес персистирование (n=3): 102, 23 и 45 мес	38 (91%), дебют (n=38): 36 [23;54], 6–108 мес, 15/38 – регресс, регресс (n=15): 109 [93;128], 66–175 мес	26 (100%), дебют (n=26): 34 [18;52], 9–121 мес, 7/26 – регресс, регресс (n=7): 113 [106;126], 90–135 мес
Моторные стереотипии[§§]		
1/5 (20%) – МПС ИГ$_{ТГСК,}$ дебют в 137 мес 3/12 (25%) – 3 МПС ИГ, дебют (n=3): 82, 102 и 122 мес	24 (57%), дебют (n=24): 95 [67;117], 39–168 мес	12 (46%), дебют (n=12): 73 [47;102], 46–135 мес
Вокальные стереотипии[§§]		
2/5 (40%) – МПС ИГ$_{ТГСК}$, дебют (n=2): 137 и 152 мес 0/12 (0%) – МПС ИГ и ИГ/Ш	9 (21%), дебют (n=9): 53 [53;89], 39–164 мес	4 (15%), дебют (n=4): 61, 63, 64 и 76 мес
Персеверативное жевание[§§]		
0/5 (0%) – МПС ИГ$_{ТГСК}$ 0/12 (0%) – МПС ИГ и МПС ИГ/Ш	6 (14%), дебют (n=6): 124 [109;133], 57–207 мес	0 (0%)

Продолжение Таблицы 33. Симптомы нейродегенерации у пациентов с нейронопатическими МПС (n=85) [34]

Количество пациентов, продемонстрировавших появление/дебют, утрату/регресс[#] или сохранение/персистирование навыка или симптома и возраст соответствующего проявления (медиана [ИКР], мин-макс)		
МПС I (n=17: 5 – с МПС ИГ$_{ТГСК}$[£]; 12 – с естественным течением: 11 – с МПС ИГ[ŁŁ], 1 – с МПС ИГ/Ш)	МПС II (n=42)	МПС III (n=26)
Эпизоды немотивированного насильственного смеха или плача		
0/5 (0%) – МПС ИГ$_{ТГСК}$ 0/12 (0%) – МПС ИГ и МПС ИГ/Ш	7 (17%) – эпизоды смеха, дебют (n=7): 122 [72;151], 48–165 мес, 1/7 – также эпизоды плача	4 (15%) – эпизоды смеха, дебют (n=4): 68, 102, 157 и 170 мес, 1/4 – также эпизоды плача
Помещение в рот и кусание кисти и пальцев кисти		
2/17 (12%): 1 – с МПС ИГ$_{ТГСК}$, дебют в 137 мес, 1 – с МПС ИГ, дебют в 122 мес	12 (29%), дебют (n=12): 115 [80;137], 42–207 мес	11 (42%), дебют (n=11): 71 [68;121], 63–136 мес
Помещение различных предметов в рот, ‘orality’[§§]		
0/5 (0%) – МПС ИГ$_{ТГСК}$ 2/12 (17%) – 2 МПС ИГ, дебют (n=2): 83 и 122 мес	14 (33%), дебют (n=14): 90 [81;133], 50–175 мес	19 (73%), дебют (n=19): 70 [52;108], 27–148 мес
Утрата речи[¶]		
3/12 (25%) – 3 МПС ИГ, утрата речи (n=3): 38, 82 и 134 мес	24 (57%), утрата речи (n=24): 89 [72;114], 24–159 мес	18 (69%), утрата речи (n=18): 72 [60;81], 36–126 мес
Утрата навыка самостоятельной ходьбы[¶]		
3/12 (25%): 2 – МПС ИГ, 1 – МПС ИГ/Ш, утрата ходьбы (n=2 МПС ИГ): 90 и 94 мес, утрата ходьбы (n=1 МПС ИГ/Ш): 173 мес	15 (36%), утрата ходьбы (n=15): 136 [100;155], 78–160 мес	11 (42%), утрата ходьбы (n=11): 112 [103;138], 96–139 мес
Дисфагия[¶]		
4/12 (33%): 3 – МПС ИГ, 1 – МПС ИГ/Ш, дебют (n=3 МПС ИГ): 72, 102 и 135 мес, дебют (n=1 МПС ИГ/Ш): 111 мес	27 (64%), дебют (n=27): 108 [89;133], 64–189 мес	19 (73%), дебют (n=19): 76 [54;102], 43–152 мес

Продолжение Таблицы 33. Симптомы нейродегенерации у пациентов с нейронопатическими МПС (n=85) [34]

Количество пациентов, продемонстрировавших появление/дебют, утрату/регресс[#] или сохранение/персистирование навыка или симптома и возраст соответствующего проявления (медиана [ИКР], мин-макс)		
МПС I (n=17: 5 – с МПС ИГ$_{ТГСК}$[£]; 12 – с естественным течением: 11 – с МПС ИГ[££], 1 – с МПС ИГ/Ш)	МПС II (n=42)	МПС III (n=26)
Повышение мышечного тонуса в конечностях[§]		
3/12 (25%): 2 – МПС ИГ, 1 – МПС ИГ/Ш, дебют (n=2 МПС ИГ): 96 и 134 мес, дебют (n=1 МПС ИГ/Ш): 200 мес	15 (36%), дебют (n=15): 121 [110;159], 102–171 мес	10 (39%), дебют (n=10): 124 [113;148], 102–170 мес
Признаки пирамидной недостаточности при исследовании сухожильных рефлексов[§]		
3/12 (25%): 2 – МПС ИГ, 1 – МПС ИГ/Ш, дебют (n=2 МПС ИГ): 72 мес, дебют (n=1 МПС ИГ/Ш): 191 мес	21 (50%), дебют (n=21): 113 [80;138], 51–204 мес	16 (62%), дебют (n=16): 104 [75;123], 43–170 мес
Патологические рефлексы, вызываемые со стоп[§]		
1/12 (8%) – 1 МПС ИГ, дебют в 135 мес	14 (33%), дебют (n=14): 116 [108;161], 51–207 мес	11 (42%), дебют (n=11): 107 [79;134], 43–179 мес
Нарушения сна (все проявления)[§§,¶]		
4/12 (33%) – 4 МПС ИГ, 2/4 (50%) – регресс нарушений сна	37 (88%) 27/37 – персистирование нарушений сна	18 (69%) 13/18 – персистирование нарушений сна
Беспокойный сон		
3/12 (25%) – 3 МПС ИГ, дебют (n=3): 8, 16 и 30 мес, 2/3 (67%) – регресс беспокойного сна	25 (60%), дебют (n=25): 66 [17;85], 2–129 мес	11 (42%), дебют (n=11): 47 [36;90], 6–148 мес
Ночной бруксизм		
1/12 (8%) – 1 МПС ИГ, дебют в 122 мес, персистирование в 134 мес	3 (7%), дебют (n=3): 50, 56 и 102 мес	1 (4%), дебют в 26 мес
Пробуждения во время ночного сна (без нарушения повторного засыпания)		
1/12 (8%) – 1 МПС ИГ, дебют в 48 мес, регресс в 64 мес	16 (38%), дебют (n=16): 69 [41;111], 10–199 мес	7 (27%), дебют (n=7): 66 [46;82], 43–102 мес

Окончание Таблицы 33. Симптомы нейродегенерации у пациентов с нейронопатическими МПС (n=85) [34]

Количество пациентов, продемонстрировавших появление/дебют, утрату/регресс[#] или сохранение/персистирование навыка или симптома и возраст соответствующего проявления (медиана [ИКР], мин-макс)		
МПС I (n=17: 5 – с МПС ІГ$_{ТГСК}$[£]; 12 – с естественным течением: 11 – с МПС ІГ[££], 1 – с МПС ІГ/Ш)	МПС II (n=42)	МПС III (n=26)
Нарушение засыпания		
0/12 (0%)	16 (38%), дебют (n=16): 86 [40;140], 10–207 мес	10 (39%), дебют (n=10): 71 [59;90], 52–159 мес
Пробуждения с нарушением дальнейшего засыпания и продолжительным периодом бодрствования после пробуждения		
0/12 (0%)	11 (26%), дебют (n=11): 115 [87;166], 61–175 мес	6 (23%), дебют (n=6): 69 [66;83], 60–157 мес
Периодическое отсутствие сна в течение суток		
0/12 (0%)	4 (10%), дебют (n=4): 102, 124, 131 и 170 мес	2 (8%), дебют (n=2): 75 и 78 мес
Инверсия цикла сна и бодрствования		
0/12 (0%)	6 (14%), дебют (n=6): 172 [140;204], 135–207 мес	4 (15%), дебют (n=4): 130, 146, 148 и 214 мес

Примечание. [#]регресс – уменьшение/купирование симптома, МПС ІГ$_{ТГСК}$ – пациенты с МПС ІГ, которым была проведена ТГСК; [£]возраст на момент последнего наблюдения – 34 [20;96] месяца, мин – 16, макс – 135 месяцев; [££]возраст на момент последнего наблюдения – 93 [65;142] месяца, мин – 47, макс – 157 месяцев; [§]не описаны пациенты с МПС ІГ, перенесшие ТГСК; [§§]у пациента с МПС ІГ/Ш проявления отсутствовали, [&]предложения из трёх и более слов; [¶]никто из пациентов с МПС ІГ, перенесших ТГСК, не утратил полностью речь, навык ходьбы, не демонстрировал симптомов дисфагии и после проведения ТГСК не испытывал нарушений сна.

5.2. Гиперкинезы у детей с нейронопатическими мукополисахаридозами

За исключением описанных ранее стереотипий и персеверативного жевания, гиперкинезы были нехарактерны для детей с нейронопатическими МПС, включённых в настоящее исследование. Тем не менее, из 85 пациентов с нейронопатическими МПС указания на другие гиперкинезы имели место у 6 (7%) детей: 1 пациента с тяжёлой формой МПС II, 5 девочек с МПС IIIA. Ни у кого из пациентов с нейронопатическим течением МПС I не было отмечено экстрапирамидной симптоматики.

Гиперкинетический синдром у указанных пациентов был представлен следующими проявлениями: тактильно провоцируемыми крупноамплитудными гиперкинезами по типу гемибаллизма – у пациента с тяжёлой формой МПС II, хореоатетоидными гиперкинезами – у одной девочки с МПС IIIA, хореическими гиперкинезами – у двух девочек с МПС IIIA. У двух пациенток с МПС IIIA тип гиперкинезов не был уточнён. Впервые экстрапирамидные нарушения были отмечены в возрасте 116 месяцев у мальчика с тяжёлой формой МПС II и гемибаллизмом [34], в возрасте 148 месяцев – у девочки с МПС IIIA и хореоатетозом, в возрасте 104 и 170 месяцев – у пациенток с МПС IIIA и хореическими гиперкинезами, в возрасте 123 и 162 месяцев – у пациенток с МПС IIIA и неуточнённой формой гиперкинезов. У двух пациенток с МПС IIIA имела место возможная связь экстрапирамидных нарушений с медикаментозной терапией. Одна девочка с МПС IIIA на момент возникновения гиперкинезов (в возрасте 162 месяцев) получала вальпроевую кислоту в дозе 28 мг/кг в сутки, концентрация вальпроевой кислоты в крови при этом была в пределах терапевтических значений и составляла 58,79 мкг/мл. У другой пациентки с МПС IIIA появление хореических гиперкинезов отмечено в возрасте 104 месяцев во время терапии вальпроевой кислотой в дозе 42 мг/кг в сутки, с достижением концентрации препарата в крови 81,51 мкг/мл. Другие пациенты медикаментозных препаратов, которые могли бы спровоцировать появление гиперкинезов, не получали. Из шести представленных нами больных с гиперкинезами МРТ головного мозга в период и/или после появления

симптоматики была проведена пяти детям, двое из которых имели нейровизуализационные изменения в области структур экстрапирамидной системы. Так, у мальчика с тяжёлой формой МПС II было выявлено расширение ПВП в области мозжечка, у девочки с МПС IIIA – расширение ПВП в области ствола головного мозга. У троих детей, двое из которых развили гиперкинезы на фоне приёма вальпроевой кислоты, изменения в области структур экстрапирамидной системы отсутствовали. Гиперкинезы значительно уменьшились на фоне терапии клоназепамом у трёх девочек с МПС IIIA, у одной из которых дебют экстрапирамидных нарушений был отмечен на фоне приёма вальпроевой кислоты.

Таким образом, пациенты с МПС II и III находятся в группе риска развития гиперкинезов, что должно учитываться как при назначении препаратов, способных спровоцировать развитие экстрапирамидных нарушений, так и в период наблюдения пациентов на фоне соответствующей терапии.

5.3. Эпилепсия и эпилептические приступы у детей с мукополисахаридозами

5.3.1. Частота встречаемости и возраст дебюта эпилепсии у детей с мукополисахаридозами

Из 122 пациентов с МПС, включённых в исследование, 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 (ILAE), 2014) [146, 151], была диагностирована у 21 ребёнка (17%) [38]. Среди детей с МПС и диагностированной эпилепсией (n=21) было 3 пациента с МПС IГ, 11 пациентов с тяжёлой формой МПС II, 7 пациентов с МПС III (6 – с МПС IIIA, 1 – с МПС IIIB). Из пяти пациентов, перенесших ТГСК, эпилептические приступы имели место лишь у одного мальчика. У данного пациента с МПС IГ, подвергнутого ТГСК в возрасте 11 месяцев, в возрасте 42 месяцев на фоне течения острого инфекционного заболевания с фебрильным повышением температуры тела, а

также на фоне иммуносупрессивной терапии по поводу реакции «трансплантат против хозяина» развился ишемический инсульт в бассейнах обеих передних мозговых артерий, левой средней и левой задней мозговых артерий, сопровождавшийся билатеральным тонико-клоническим приступом, угнетением сознания до уровня комы. Неврологический дефицит в исходе ОНМК заключался в правостороннем гемипарезе. С возраста 114 месяцев у мальчика появились фокальные тонические приступы без нарушения сознания и билатеральные тонико-клонические приступы с неуточнённым дебютом [38]. Ни у кого из пациентов с ненейронопатическими МПС за период про- и ретроспективного наблюдения не было указаний на эпилептические приступы. Частота развития эпилепсии у пациентов со всеми нейронопатическими типами МПС (n=85) составила 25% (21/85). Частота развития эпилепсии у детей с нейронопатическими МПС на фоне естественного течения заболевания (исключая пять пациентов с МПС IГ после ТГСК) составила 25% (20/80) [38]. Сравнение частоты эпилепсии в группах пациентов с ненейронопатическими МПС (0/37) и с нейронопатическими МПС и естественным течением заболевания (20/80) выявило статистически значимое преобладание распространённости эпилепсии во второй группе (p=0,002, метод Йетса хи-квадрат). Частота развития эпилепсии у пациентов с нейронопатическим МПС I на фоне естественного течения заболевания составила 17% (2/12), у пациентов с нейронопатическим МПС II – 26% (11/42) [34], у пациентов с МПС III – 27% (7/26) [38] (значимых различий между группами не отмечено – p=0,768, метод Пирсона хи-квадрат).

Медиана возраста дебюта эпилепсии у пациентов с различными нейронопатическими типами МПС на фоне естественного течения заболевания (n=20) относилась к 129 [107;145] месяцам, минимум – к 80, максимум – к 188 месяцам [38]. Дебют эпилепсии у двоих мальчиков с МПС IГ отмечен в возрасте 94 и 99 месяцев соответственно. Медиана возраста первого эпилептического приступа у 11 пациентов с нейронопатической формой МПС II – 132 [115;145] месяца, минимум – 80, максимум – 188 месяцев [34]. Медиана возраста дебюта эпилепсии у семи пациентов с МПС III – 137 [120;150] месяцев, минимум – 92,

максимум – 150 месяцев. До начала эпилептических приступов непрерывная АЭТ в терапевтической дозировке проводилась троим пациентам с тяжёлой формой МПС II и одной пациентке с МПС IIIA. Интервал между началом приёма АЭТ и первым приступом у пациентов с МПС II составил 4, 7 и 45 месяцев соответственно [34], у пациентки с МПС IIIA – 48 месяцев. У одного пациента с тяжёлой формой МПС II, получавшего АЭТ в течение 78 месяцев в терапевтической дозировке в связи с наличием эпилептиформной активности по данным ЭЭГ и наблюдавшегося в настоящем исследовании до 151 месяца, приступов на этапе наблюдения не было.

Учитывая, что диапазон возраста наблюдения для каждого пациента был различен, и многие пациенты с нейронопатическими МПС не достигали стадии неврологического регресса, в Таблице 34 представлены абсолютные и относительные частоты эпилепсии в определенных возрастных группах у 32 детей. Частота встречаемости эпилепсии у пациентов с нейронопатическими МПС в определённом возрастном диапазоне рассчитывалась на количество больных, наблюдение которых продолжалось минимум до возраста, соответствующего верхней границе рассматриваемого возрастного интервала. В случае дебюта эпилепсии в каком-либо возрастном отрезке у пациента, не достигшего возраста верхней границы соответствующего возрастного интервала, данный пациент также учитывался в расчётах [315].

Таблица 34. Частота эпилепсии у детей с нейронопатическими МПС в различном возрасте (n=32) [315]

Типы МПС	Частота эпилепсии в соответствующем возрастном интервале		
	6-10 лет	10-14 лет	14-17 лет*
Все нейронопатические МПС	6/32 (19%)	16/21(76%)	8/8 (100%)
МПС I	2/3 (67%)	1/2 (50%)	нет данных
МПС II	3/19 (16%)	8/11 (73%)	7/7 (100%)
МПС III	1/10 (10%)	7/8 (88%)	1/1 (100%)

Примечание. *возрастной интервал уменьшен до 17 лет, в связи с отсутствием данных о наблюдении за пациентами до 216 месяцев (18 лет).

Согласно данным Таблицы 34, при достижении детьми с нейронопатическими МПС старшего возраста доля пациентов, страдающих эпилепсией, нарастает [315].

Таким образом, у детей с нейронопатическими МПС эпилепсия осложняет прогрессирование нейродегенеративного заболевания и дебютирует в возрасте, медиана которого составляет 129 [107;145] месяцев. С возрастом доля пациентов с нейронопатическими МПС, страдающих эпилепсией, увеличивается, достигая 100%.

5.3.2. Семиология эпилептических приступов у детей с нейронопатическими мукополисахаридозами

Характеристика типов приступов (согласно расширенной рабочей классификации типов приступов ILAE 2017 [146, 152]) и частота встречаемости различных приступов у 20 пациентов с естественным течением нейронопатических МПС представлены в Таблице 35.

Таблица 35. Семиология эпилептических приступов у пациентов с нейронопатическими МПС (n=20)

Тип приступов	Количество пациентов с соответствующим типом приступа (%)
Фокальные моторные (без уточнения типа)	3 (15%)
Фокальные клонические	5 (25%)
Фокальные тонические	3 (15%)
Фокальные миоклонические	2 (10%)
Фокальные тонико-клонические	1 (5%)
Фокальные гиперкинетические	1 (5%)
Фокальные вегетативные	3 (15%)*
Фокальные приступы с заторможенностью поведенческих реакций	2 (10%)
Билатеральные тонико-клонические с фокальным моторным дебютом	3 (15%)
Билатеральные тонические с фокальным моторным дебютом	1 (5%)
Билатеральные тонические с фокальным автономным дебютом	1 (5%)
Билатеральные тонико-клонические с неуточненным дебютом	11 (55%)
Билатеральные клонические с неуточненным дебютом	2 (10%)
Билатеральные тонические с неуточненным дебютом	6 (30%)
Генерализованные миоклонические	1 (5%)

Примечание. *у всех 3 пациентов имели место иктальные синкопы.

Количество типов приступов у одного пациента варьировало от одного до шести. В общей сложности билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным моторным и неуточнённым дебютом имели место у 13 (65%) пациентов: у 12 детей – один из типов приступов, у одного мальчика – оба типа. Статусное течение билатеральных тонико-клонических эпилептических приступов отмечалось у троих пациентов (2 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с МПС IIIA) [34]. У той же девочки с МПС IIIA имел место эпизод хаотичной двигательной активности, сопровождавшийся нарушением сознания, продолжительностью более 1 часа, который был клинически расценен как статус фокальных гиперкинетических приступов.

Из пациентов с диагностированной эпилепсией (n=21) провокация приступов фебрильной и субфебрильной температурой тела имела место у пяти (24%): одного пациента с МПС IГ и ишемическим инсультом на фоне острого инфекционного заболевания и иммуносупрессивной терапии по поводу реакции «трансплантат против хозяина» в анамнезе, двоих пациентов с тяжёлой формой МПС II, двоих пациентов с МПС IIIA. Дебют эпилепсии с фебрильного приступа, возникшего в возрасте 122 месяцев, отмечен у одного пациента с нейронопатической формой МПС II [34]. У остальных больных эпилепсия дебютировала с афебрильных приступов.

Фебрильные судороги в возрасте до 5 лет имели место у двоих пациентов с тяжёлой формой МПС II. Наблюдение в данном исследовании одного из двоих пациентов, развившего единственный фебрильный приступ в возрасте 24 месяцев, продолжалось до 55 месяцев; повторные приступы отсутствовали. Наблюдение второго пациента продолжалось до 175 месяцев. После развития фебрильных судорог в возрасте 12 месяцев приступы у больного отсутствовали до 135 месяцев, когда манифестировала эпилепсия с афебрильными приступами. Таким образом, у пациентов с естественным течением нейронопатических МПС частота развития фебрильных судорог в возрасте до 5 лет составила 2,5% (2/80) [34]. При исключении пациентов с нейронопатическими МПС, которые не достигли возраста 5 лет на момент окончания исследования, частота развития фебрильных

судорог в возрасте до 5 лет у пациентов с нейронопатическими МПС составила 1,6% (1/64). Данные показатели соответствуют частоте встречаемости фебрильных судорог в общей популяции детей (2-5%) [28, 309].

Таким образом, у детей с нейронопатическими МПС эпилепсия проявляется клиническим полиморфизмом приступов, наиболее частыми из которых являются билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным моторным и неуточнённым дебютом, регистрирующиеся у 65% пациентов. Возможно развитие статусного течения приступов, а также субфебрильная и фебрильная провокация приступов.

5.3.3. Частота развития и возраст дебюта эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме у детей с мукополисахаридозами

Данные видео-ЭЭГ мониторингов в состоянии бодрствования и/или дневного сна были доступны для 118 пациентов, при этом записи ЭЭГ как в состоянии бодрствования, так и в состоянии сна имели место у 84 пациентов, данные ЭЭГ только в состоянии сна – у 11 пациентов, данные ЭЭГ только в состоянии бодрствования – у 23 пациентов. Из 118 пациентов с МПС, которым был поведён видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования и/или дневного сна, эпиактивность регистрировалась у 41 ребёнка (35%): 3 пациентов с МПС IГ, у 1 из которых в анамнезе имели место ТГСК и ОНМК, 22 – с тяжёлой формой МПС II, 15 – с МПС III, 1 – с МПС VI. Эпиактивность отсутствовала у 77 из 118 (65%) пациентов с МПС: 4 – с МПС IГ, подвергнутых ТГСК, 8 – с МПС IГ, которым не проводилась ТГСК, 5 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 18 – с тяжёлой формой МПС II, 16 – с лёгкой формой МПС II, 11 – с МПС III, 6 – с МПС IVA, 8 – с МПС VI. Согласно представленным данным, эпиактивность, за исключением одной пациентки с МПС VI, которой по поводу гидроцефалии было проведено вентрикулоперитонеальное шунтирование (ВПШ), отмечалась только у пациентов с нейронопатическими типами МПС [34]. Таким образом, частота регистрации эпиактивности у пациентов с нейронопатическими МПС и естественным течением заболевания составила 51% (39/77), у пациентов с

ненейронопатическими МПС – 3% (1/36) ($p<0,001$, метод Йетса хи-квадрат). Эпилепсия, как было указано выше, также была характерна для пациентов с нейронопатическими МПС.

Из 97 пациентов с МПС, не страдавших эпилепсией и обследованных с помощью метода ЭЭГ, эпиактивность имела место у 24 (25%) детей: 12 – с тяжёлой формой МПС II, 11 – с МПС III, 1 – с МПС VI; отсутствовала – у 73 (75%) пациентов: 4 – с МПС IГ, подвергнутых ТГСК, 8 – с МПС IГ, которым не проводилась ТГСК, 5 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 17 – с тяжёлой формой МПС II, 16 – с лёгкой формой МПС II, 8 – с МПС III, 6 – с МПС IVA, 8 – с МПС VI.

Данные видео-ЭЭГ мониторинга дневного сна были доступны для всех пациентов с диагностированной эпилепсией (n=21: 3 – с МПС IГ, у 1 из которых эпилепсия развилась после ОНМК, 11 – с тяжёлой формой МПС II, 6 – с МПС IIIA, 1 – с МПС IIIB), данные видео-ЭЭГ мониторинга бодрствования не удалось получить у двоих из них (1 – с тяжёлой формой МПС II и 1 – с МПС IIIB). Из 21 пациента с МПС, страдавшего эпилепсией, межприступная эпиактивность была зафиксирована у 17 (81%) детей: 3 – с МПС IГ, у 1 из которых в анамнезе имели место ТГСК и ОНМК, 10 – с тяжёлой формой МПС II, 4 – с МПС III. У четырёх (19%) детей с МПС, страдавших эпилепсией, межприступная эпиактивность не была выявлена. Троим из данных четырёх пациентов (2 мальчикам – с тяжёлой формой МПС II и с МПС IIIA, 1 девочке с МПС IIIA) все видео-ЭЭГ мониторинги после дебюта приступов были проведены на фоне АЭТ в терапевтических дозах (вальпроевой кислотой и фенобарбиталом – у мальчика с МПС II, вальпроевой кислотой и клоназепамом – у девочки с МПС IIIA, ламотриджином – у мальчика с МПС IIIA) [34]. Лишь у одной девочки с МПС IIIA не удалось зафиксировать эпиактивность после дебюта приступов и до начала АЭТ. Однако следует заметить, что в данный период пациентке был проведён единственный видео-ЭЭГ мониторинг бодрствования и дневного сна.

Эпилептиформная активность по данным видео-ЭЭГ мониторингов бодрствования и/или дневного сна регистрировалась у 23 пациентов с нейронопатическими МПС (12 – с тяжёлой формой МПС II, 11 – с МПС III),

указания на наличие приступов у которых отсутствовали до окончания наблюдения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». У 8 из 23 пациентов эпиактивность впервые была зафиксирована во время последней за период проведения настоящего исследования госпитализации, что обуславливает недостаточно длительное наблюдение пациентов. Период бесприступного наблюдения после первичной регистрации эпилептиформной активности у остальных 15 детей составлял от 10 до 78 месяцев, медиана – 28 [13;55] месяцев. АЭТ в терапевтической дозировке после появления эпилептиформной активности получали только 2 из 15 пациентов. У одного пациента с тяжёлой формой синдрома Хантера приём препаратов был обусловлен эпизодами психомоторного возбуждения, интерпретируемыми первоначально как эпилептические приступы, и продолжался в течение 16 месяцев с момента появления эпилептиформной активности; после отмены АЭТ в течение 17 месяцев последующего наблюдения приступов у пациента не было. У другого мальчика с тяжёлой формой МПС II АЭТ в терапевтической дозировке, несмотря на отсутствие приступов, была назначена сразу после появления эпиактивности и продолжена в течение всего периода наблюдения, составившего 78 месяцев. Медиана бесприступного наблюдения 14 пациентов (с исключением 1 пациента, получавшего адекватную АЭТ в течение всего срока наблюдения) составила 27 [13;46] месяцев, минимум – 10, максимум – 61 месяц.

Из 17 пациентов с наличием эпилепсии и зарегистрированной эпилептиформной активности у 10 детей (1 – с МПС IГ и естественным течением заболевания, 6 – с тяжёлой формой МПС II, 3 – с МПС IIIA) имели место данные видео-ЭЭГ мониторингов бодрствования и дневного сна до манифестации эпилептических приступов. У 6 из 10 (60%) пациентов появление эпилептиформной активности предшествовало началу приступов. Временной интервал между первой регистрацией эпиактивности и дебютом эпилепсии у данных пациентов варьировал от 12 до 69 месяцев, медиана – 22 [20;49] месяца. Следует отметить, что троим из шести детей непрерывная АЭТ в терапевтической дозировке была назначена после появления эпилептиформной активности по

данным ЭЭГ и до возникновения приступов, что, вероятно, отсрочило, однако не предотвратило дебют эпилептических приступов. Интервал между первичной регистрацией эпиактивности и манифестацией приступов у троих пациентов (2 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с МПС IIIA), начавших получать АЭТ до возникновения приступов, составил 20, 69 и 49 месяцев соответственно. Интервал между первичным фиксированием эпиактивности и дебютом приступов у троих пациентов (1 – с МПС IГ, 2 – с тяжёлой формой МПС II), не получавших непрерывную АЭТ до начала приступов, составил 22, 22 и 12 месяцев соответственно. У четырёх из десяти (40%) пациентов появление эпиактивности было зарегистрировано только после дебюта эпилепсии. Следует, однако, отметить, что у данных четырёх пациентов (2 – с тяжёлой формой МПС II, 2 – с МПС IIIA) последний видео-ЭЭГ мониторинг был проведен за 2, 12, 8 и 37 месяцев до начала приступов соответственно, что может обусловить пропуск времени появления эпилептиформной активности.

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 АЭТ, составляло не менее 2 лет. В течение 2 лет после первичной регистрации эпиактивности эпилептические приступы возникли у 3 (1 – с МПС IГ, 2 – с тяжёлой формой МПС II) из 13 (23%) пациентов, у 10 (77%) пациентов (6 – с тяжёлой формой МПС II, 4 – с МПС IIIA) в течение указанного периода после выявления эпиактивности приступы отсутствовали. При сравнении частот двух исходов показано, что в течение 2 лет после первичной регистрации эпиактивности у пациентов с нейронопатическими МПС отсутствие эпилептических приступов регистрируется статистически значимо чаще ($p=0,006$), чем дебют эпилепсии.

Таким образом, эпилептиформная активность по данным ЭЭГ регистрируется статистически значимо чаще ($p<0,001$) у детей с

нейронопатическими МПС. Частота возникновения эпилепсии в течение 2 лет после первичной регистрации эпиактивности у детей с нейронопатическими МПС составляет 23% и значительно уступает (p=0,006) частоте бессимптомного двухлетнего течения данного электрофизиологического отклонения. Учитывая отсутствие клинической манифестации эпилепсии у большинства детей с МПС в течение 2 лет после первичной регистрации эпилептиформной активности, а также описанные в следующих разделах нежелательные эффекты АЭТ у пациентов с МПС, тактика наблюдения, без назначения АЭТ до дебюта эпилепсии, представляется наиболее целесообразной.

5.3.4. Острые симптоматические приступы у детей с мукополисахаридозами

Острые симптоматические приступы, не связанные с инфузиями ФЗТ, имели место у четырёх детей с нейронопатическими МПС. Среди зафиксированных причин развития острых симптоматических приступов были ОНМК (ишемический инсульт, острое кровоизлияние в область подострой субдуральной гематомы), применение лекарственного препарата (ванкомицина). У одного мальчика с МПС IГ билатеральный тонико-клонический приступ возник в возрасте 42 месяцев на фоне ишемического инсульта, связанного с течением острого инфекционного заболевания и иммуносупрессивной терапией по поводу реакции «трансплантат против хозяина». Однако повторяющиеся фокальные тонические приступы без нарушения сознания и билатеральные тонико-клонические приступы манифестировали у него только в возрасте 114 месяцев. У другого пациента с МПС IГ в возрасте 16 месяцев на фоне течения ОРИ с кишечным синдромом и ишемического инсульта в бассейне левой средней мозговой артерии и правой нижней мозжечковой артерии развились фокальные клонические судороги. Период дальнейшего наблюдения за данным пациентом составлял 4 месяца, в течение которых приступы не повторялись. У пациента с МПС IIIВ фокальный тонический приступ возник в возрасте 107 месяцев на фоне острого кровоизлияния в область правосторонней подострой субдуральной гематомы. В течение последующего периода наблюдения пациента, составившего

10 месяцев, приступов не было. У мальчика с тяжёлой формой МПС II приступ по типу фокальных моторных автоматизмов развился в возрасте 74 месяцев на фоне введения в порт-систему для венозного доступа ванкомицина. Период дальнейшего наблюдения за пациентом составил менее 1 месяца.

Судорожные приступы на фоне инфузий ферментозаместительных препаратов имели место у пяти пациентов (1 – с МПС IГ, 4 – с тяжёлой формой МПС II). Два пациента уже имели диагноз эпилепсии до возникновения приступов, связанных с инфузиями ФЗТ; у одного мальчика манифестацией повторных эпилептических приступов был приступ, возникший во время инфузии; у двух других пациентов приступов, не связанных с инфузиями ФЗТ, зафиксировано не было.

В настоящем разделе описано четыре клинических случая острых симптоматических приступов у детей с нейронопатическими МПС, не страдающих эпилепсией. Три случая судорог были обусловлены ОНМК. Таким образом, при впервые возникшем судорожном приступе у пациентов с нейронопатическими МПС следует предположить и исключить его симптоматическую природу, которая может требовать неотложных терапевтических мероприятий. Кроме того, отмечена возможность возникновения судорожных приступов, связанных с инфузиями ферментозаместительных препаратов, как у пациентов с нейронопатическими МПС и ранее диагностированной эпилепсией, так и у пациентов, не страдающих эпилепсией, а также в дебюте эпилепсии.

5.3.5. Лабораторные показатели у детей с мукополисахаридозами на фоне антиэпилептической терапии

Показатели общего и биохимического анализов крови были рассмотрены у пациентов с МПС, получавших АЭТ. У ряда пациентов были выявлены отклонения в показателях АЛТ и АСТ, уровне альбумина и тромбоцитов.

Анализ динамики показателей АЛТ и АСТ на фоне введения и терапии АЭП проведен у 21 пациента с МПС (3 – с МПС IГ, 12 – с тяжёлой формой МПС II, 5 –

с МПС III, 1 – с МПС VI). Минимальная продолжительность наблюдения за больными на фоне АЭТ в терапевтических и субтерапевтических дозах составила 1 месяц, максимальная – 105 месяцев, медиана – 27 [13;47] месяцев. Выходящие за пределы референсных значений показатели трансаминаз на фоне АЭТ с их нарастанием по сравнению с показателями, регистрировавшимися до введения или изменения доз АЭП, зафиксированы у 4 из 21 (19%) пациента. У троих пациентов (1 – с МПС IГ, 2 – с МПС IIIA) увеличение показателей трансаминаз было связано с введением/увеличением дозы вальпроевой кислоты, у одного больного (с МПС II) – с введением в терапию карбамазепина. Полученный показатель частоты нежелательного явления по классификации ВОЗ нежелательных побочных реакций [177] относится к очень частым. Однако, у описанных нами детей с МПС повышение трансаминаз на фоне АЭТ в дозах, не превышающих терапевтических, было выражено в лёгкой степени (менее чем в 5 раз от верхней границы нормальных значений) [162], являлось бессимптомным и не представляло собой серьёзного нежелательного явления на фоне АЭП [1]. Кроме того, согласно данным Hadzagic-Catibusic F. и соавт. (2017) [182], частота повышения трансаминаз у детей с эпилепсией на фоне терапии вальпроевой кислотой составляет 19,15%, что совпадает с частотой в настоящем исследовании (p=1,000, критерий хи-квадрат).

У семи пациентов, получающих вальпроевую кислоту (1 – с МПС VI, 4 – с МПС II, 2 – с МПС III), был проведен анализ показателей альбумина в крови до начала приёма АЭТ и на фоне терапии. До начала терапии вальпроевой кислотой показатели альбумина у всех пациентов были ≥35 г/л, а гипоальбуминемия (уровень альбумина в плазме крови менее 35 г/л) на фоне терапии вальпроевой кислотой развилась у 5 из 7 (71%) пациентов [317]. У других двух детей (одной девочки с МПС VI и одного мальчика с МПС II) показатели альбумина на фоне

[1] Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 года N 79 [Электронный ресурс]. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации [дата обращения 10.05.2018]. Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/456026110.

АЭТ также снизились (с 44 до 39 г/л и с 41 до 36 г/л соответственно), но не достигли патологических значений. В Таблице 36 представлена динамика показателя альбумина до и на фоне приёма вальпроевой кислоты, а также корреляция дозы вальпроевой кислоты и уровня альбумина в плазме крови.

Таблица 36. Динамика показателя альбумина плазмы крови до и на фоне терапии вальпроевой кислотой у детей с МПС (n=7)

Возраст до АЭТ, мес	Альбумин до АЭТ, г/л	Возраст на фоне АЭТ, мес	Альбумин на фоне АЭТ, г/л	Доза вальпроевой кислоты, мг/кг/сут	***p*** (альбумин)	r* (p<0,05)
94 [68;196] 64-197	42 [41;44] 37-44	128 [116;199] 111-210	33 [33;36] 28-39	33 [28;43] 23-53	**0,018**	−0,19

Примечание. Все значения представлены в виде медиан [ИКР], мин-макс; *коэффициент корреляции уровня альбумина и дозы вальпроевой кислоты.

Результаты проведённого анализа показывают, что развитие гипоальбуминемии у детей с МПС на фоне терапии вальпроевой кислотой является очень частой нежелательной реакцией (5/7), разница между показателями альбумина в плазме крови до и после назначения АЭТ статистически значима (p=0,018), и между уровнем альбумина в плазме крови и дозой вальпроевой кислоты существует слабая обратная корреляция (r= −0,19). При анализе клинических данных семи обсуждаемых пациентов было отмечено, что появление сопутствующих терапии вальпроевой кислотой неблагоприятных факторов у детей с МПС приводит к усугублению выраженности гипоальбуминемии. Так, у двоих пациентов (1 – с МПС II и 1 – с МПС IIIA) в послеоперационном периоде, после установления гастростомы, уровень альбумина в крови снизился с 31 до 21 г/л и с 33 до 29 г/л соответственно, что потребовало внутривенного введения человеческого альбумина обоим пациентам; у другого пациента с МПС II на фоне течения пневмонии уровень альбумина в крови снизился с 33 г/л до 29 г/л [317].

Динамика показателя тромбоцитов крови до начала приёма АЭТ вальпроевой кислотой и на фоне терапии рассмотрена у 15 пациентов с МПС (1 – с МПС IГ, 8 – с МПС II, 5 – с МПС III, 1 – с МПС VI). До начала терапии

вальпроевой кислотой снижение уровня тромбоцитов по данным проводимых в динамике общих анализов крови отмечалось у двоих пациентов: у пациента с МПС IГ имела место персистирующая тромбоцитопения с минимальным зафиксированным уровнем тромбоцитов – 77 х 10^9/л, у пациента с МПС IIIВ – флюктуирующая тромбоцитопения с минимальным уровнем тромбоцитов – 82 х 10^9/л. У остальных 13 пациентов до начала терапии вальпроевой кислотой не было выявлено отклонения уровня тромбоцитов в общем анализе крови от нормы. Из 13 пациентов, имеющих нормальные показатели тромбоцитов в общем анализе крови до начала терапии вальпроевой кислотой, на фоне введения или повышения дозы вальпроевой кислоты падение уровня тромбоцитов ниже 150 х 10 ^{9}/л отмечалось у 9 детей (69%). В Таблице 37 и на Рисунке 13 представлена динамика уровня тромбоцитов до и на фоне терапии вальпроевой кислотой и корреляция уровня тромбоцитов и дозы АЭП соответственно.

Таблица 37. Динамика показателя тромбоцитов крови до и на фоне терапии вальпроевой кислотой у детей с МПС (n=15)

Возраст до АЭТ, мес	PLT до АЭТ, х10 ^{9}/л	Возраст на фоне АЭТ, мес	PLT на фоне АЭТ, х10 ^{9} /л	Доза вальпроевой кислоты, мг/кг/сут	***p*** (PLT)	r (p<0,05)*
114 [77;138] 32-194	232 [161;284] 77-393	146 [116;162] 84-205	128 [108;182] 82-266	28 [20;35] 14-48	**0,003**	−0,43

Примечание. Все значения представлены в виде медиан [ИКР], мин-макс. PLT – тромбоциты; *коэффициент корреляции уровня тромбоцитов и дозы вальпроевой кислоты.

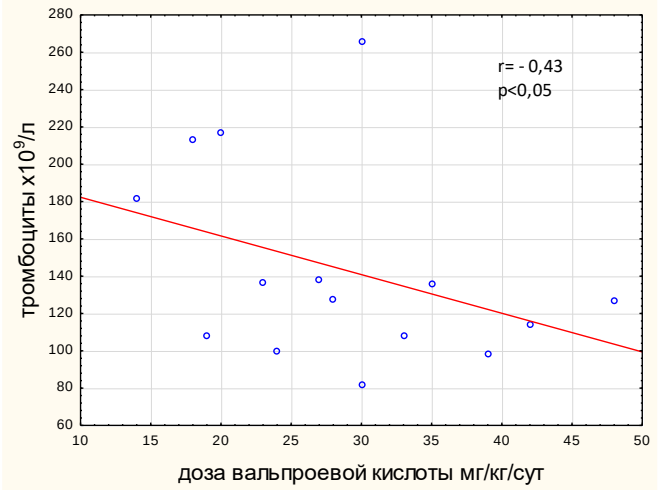


Рисунок 13. Диаграмма рассеяния для уровня тромбоцитов и дозы вальпроевой кислоты у детей с МПС (n=15)

Согласно представленным данным, у детей с МПС на фоне терапии вальпроевой кислотой развитие тромбоцитопении является очень частым нежелательным явлением (9/13, 69%), разница между уровнями тромбоцитов в крови до и после назначения АЭТ статистически значима (p=0,003), между дозой вальпроевой кислоты в мг/кг в сутки и показателем тромбоцитов крови имеет место умеренная отрицательная взаимосвязь (r= −0,43, p<0,05).

Таким образом, пациентам с МПС на фоне АЭТ показано проведение динамического контроля печёночных ферментов и уровня тромбоцитов крови, а также клинических проявлений тромбоцитопении. Кроме того, детям с МПС, получающим терапию вальпроевой кислотой, необходим регулярный контроль уровня альбумина крови и клинических проявлений гипоальбуминемии, особенно на фоне сопутствующих состояний, сопровождающихся риском падения альбумина в плазме крови и характерных для пациентов с МПС (прогрессирующего нарушения нутритивного статуса на фоне нейродегенеративного процесса и псевдобульбарного синдрома, оперативных вмешательств, течения острых инфекционных заболеваний).

5.4. Прогнозирование неврологического фенотипа у детей с мукополисахаридозом II типа

Для раннего предсказания неврологического фенотипа детей с МПС II было выбрано две бинарные характеристики раннего развития, о которых родители могли сообщить ретроспективно, а записи о которых в истории болезни могли быть интерпретированы однозначно: наличие полного дневного и ночного контроля над функциями тазовых органов к 3 годам, наличие распространённых (состоящих из 3 и более слов) предложений к 3 годам. Выбранные параметры подтверждаются данными литературы о нормальном развитии детей. Так, Albaramki J.H. и соавт. (2017), обследовавшие 1257 детей, установили средний возраст приобретения полного ночного и дневного контроля над функциями тазовых органов – 26,48±9,37 месяцев [53]. Асмолова Г.А. и соавт. (2015)

указывали на появления многословных предложений в возрасте 2 лет 6 месяцев при нормальном речевом и интеллектуальном развитии детей [3].

Нами было проведено исследование связи итогового неврологического фенотипа с описанными характеристиками раннего развития 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. На момент последнего наблюдения медиана возраста пациентов с нейронопатическим фенотипом составила 101 [72;138] месяц (минимум – 55 месяцев, максимум – 193 месяца), пациентов с ненейронопатическим фенотипом – 94 [61;124] месяца (минимум – 53 месяца, максимум – 206 месяцев). Анализ связи неврологического фенотипа и характеристик раннего развития был проведён методом логистической регрессии с использованием в качестве зависимого бинарного признака сохранность или отсутствие сохранности когнитивных функций в динамике, а в качестве независимого признака – сумму баллов развития детей, где отсутствие или наличие каждого навыка (контроля над функциями тазовых органов и умения строить многословные предложения) к 3 годам условно обозначалось как 0 и 1 соответственно. Медиана суммы баллов двух показателей для пациентов с тяжёлым фенотипом составила – 0 [0;0], минимум – 0, максимум – 1; для пациентов с лёгким фенотипом – 2 [2;2], минимум – 0, максимум – 2. P для модели <0,001. Регрессионный коэффициент b_1=3,3974 (p<0,001). B_0=−3,88857. Вероятность наступления одного или другого неврологического исхода рассчитывалась по формуле: $P=e^y/(1+e^y)$, где $y=b_0+b_1$*сумму баллов развития к 3 годам, e – математическая константа, равная 2,72. Если P>0,5, то следует ожидать развития ненейронопатического фенотипа с сохранным интеллектом, если P<0,5 – нейронопатического фенотипа с интеллектуальным регрессом. То есть при отсутствии двух навыков или при наличии только одного навыка к 3 годам (P=0,02 и P=0,38 соответственно) следует ожидать развития в динамике нейронопатического фенотипа, в то время как при сохранности обоих навыков к 3 годам нужно предполагать (P=0,95) наличие лёгкого типа течения заболевания.

Правильность предсказания нейронопатического фенотипа в нашем наблюдении – 100%, лёгкого течения – 77%. У 10 из 13 (77%) пациентов с ненейронопатическим фенотипом сумма баллов по указанным навыкам к 3 годам составила 2, у 2 – 1 балл, у 1 – 0 баллов. У 23 из 29 (79%) пациентов с нейронопатическим фенотипом сумма баллов по навыкам к 3 годам составила 0, у 6 пациентов (21%) – 1 балл. Описанная модель предсказания неврологического фенотипа может быть использована для выбора тактики лечения пациентов с МПС II. Так, ведение пациентов, имеющих к 3 годам сумму баллов, равную 2, должно подразумевать работу с детьми с потенциально сохранным интеллектом, в то время как ведение пациентов, набравших 0 или 1 балл, должно предполагать курирование детей с дегенеративным поражением ЦНС.

5.5. Данные нейровизуализации у детей с мукополисахаридозами

5.5.1. Сравнительный поперечный анализ результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга у детей с мукополисахаридозами

В Таблице 38 представлены характеристики МРТ головного мозга пациентов с различными типами МПС, а также групп пациентов с нейронопатическими и ненейронопатическими МПС; групп пациентов с МПС, сопровождающимися (МПС I, II, VI) и не сопровождающимися (МПС III, IV) накоплением дерматансульфата. По перечисленным в Разделе 2.4 радиологическим характеристикам проведено сравнение всех групп пациентов с различными типами МПС, по показателям с выявленными статистически значимыми различиями проведено попарное сравнение групп. Кроме того, выполнено сравнение групп пациентов с нейронопатическими и ненейронопатическими МПС и групп пациентов с МПС, сопровождающимися и не сопровождающимися накоплением дерматансульфата, между собой. Статистически значимые различия представлены в Таблице 38.

Таблица 38. Показатели МРТ головного мозга у детей с МПС (n=97)

Показатель	МПС I тяжёлый (n=11)	МПС I лёгкий (n=3)	МПС II тяжёлый (n=32)	МПС II лёгкий (n=14)	МПС III (n=22)	МПС IV (n=6)	МПС VI (n=9)	Тяжёлые МПС (n=65)	Лёгкие МПС (n=32)	МПС I,II, VI (n=69)	МПС III, IV (n=28)
Возраст, мес	31 [16;102] 14-181	61;135; 162	90 [56;111] 11-196	88 [59;119] 15-206	80 [55;117] 27-179	123 [80;149] 77-175	131 [103;145] 26-214	81 [51;113] 11-196	115 [79;147] 15-214	91 [54;131] 11-214	83 [61;124] 27-179
Вентрикулярный индекс, %	40 [39;80] 29-106	30;31;32	40 [33;63] 29-140	30 [29;32] 26-34	43 [35;52] 31-62	32 [31;33] 31-34	35 [32;38] 30-154	40 [35;56] 29-140	31 [30-34] 26-154	35 [31;49] 26-154	38 [34;48] 31-62
p	***p*** $_{Iт\text{-}IIл}$=0,001; ***p*** $_{Iт\text{-}IV}$=0,039; ***p*** $_{IIт\text{-}IIл}$<0,001; ***p*** $_{IIт\text{-}IV}$ =0,011; ***p*** $_{IIл\text{-}III}$<0,001; ***p*** $_{IIл\text{-}VI}$=0,004; ***p*** $_{III\text{-}IV}$=0,001; ***p*** $_{все\ тяжёлые\text{-}все\ лёгкие}$ <0,001										
Вентрикулярный угол, градусы	84 [38;100] 22-121	90;93;121	91 [74;104] 27-119	103 [97;107] 89-121	102 [94;108] 89-138	103 [86;113] 84-117	98 [81;101] 20-112	95 [80;105] 22-138	100 [91;110] 20-121	94 [79;105] 20-121	102 [94;110] 84-138
p	***p*** $_{Iт\text{-}IIл}$=0,025; ***p*** $_{Iт\text{-}III}$=0,018; ***p*** $_{IIт\text{-}IIл}$=0,021; ***p*** $_{IIт\text{-}III}$=0,008; ***p*** $_{I,II,VI\text{-}III,IV}$=0,015										
Диаметр фронтального рога, см	0,98 [0,78;2,55] 0,17-2,89	0,34;0,35; 1,0	1,05 [0,5;1,96] 0,1-3,44	0,34 [0,25;0,54] 0,1-0,87	1,0 [0,62;1,62] 0,46-2,17	0,29 [0,19;0,48] 0,18-0,56	0,7 [0,57;0,78] 0,31-5,05	1,01 [0,62;1,87] 0,1-3,44	0,38 [0,31;0,66] 0,1-5,05	0,78 [0,38;1,41] 0,1-5,05	0,68 [0,53;1,43] 0,18-2,17
p	***p*** $_{Iт\text{-}IIл}$=0,002; ***p*** $_{Iт\text{-}IV}$=0,008; ***p*** $_{IIт\text{-}IIл}$=0,001; ***p*** $_{IIт\text{-}IV}$=0,005; ***p*** $_{IIл\text{-}III}$<0,001; ***p*** $_{IIл\text{-}VI}$=0,013; ***p*** $_{III\text{-}IV}$=0,001; ***p*** $_{IV\text{-}VI}$=0,008; ***p*** $_{все\ тяжёлые\text{-}все\ лёгкие}$<0,001										
Расширение переднего или заднего кармана III желудочка	4/11 (36%)	0/3 (0%)	5/32 (16%)	0/14 (0%)	0/22 (0%)	0/6 (0%)	2/9 (22%)	9/65 (14%)	2/32 (6%)	11/69 (16%)	0/28 (0%)
p	***p*** $_{Iт\text{-}IIл}$=0,026; ***p*** $_{Iт\text{-}III}$=0,008; ***p*** $_{I,II,VI\text{-}III,IV}$=0,03 (точный критерий Фишера, двусторонний тест)										
Выгибание дна III желудочка вниз	1/11 (9%)	0/3 (0%)	0/32 (0%)	1/14 (7%)	0/22 (0%)	1/6 (17%)	1/9 (11%)	1/65 (2%)	3/32 (9%)	3/69 (4%)	1/28 (4%)
p	***значимых различий не выявлено***										
Соответственное расширению боковых желудочков расширение височных рогов	5/11 (46%)	0/3 (0%)	7/32 (22%)	0/14 (0%)	0/22 (0%)	0/6 (0%)	2/9 (22%)	12/65 (19%)	2/32 (6%)	14/69 (20%)	0/28 (0%)
p	***p*** $_{Iт\text{-}IIл}$=0,009; ***p*** $_{Iт\text{-}III}$=0,002; ***p*** $_{IIт\text{-}III}$=0,034; ***p*** $_{I,II,VI\text{-}III,IV}$=0,009 (точный критерий Фишера, двусторонний тест)										

Продолжение Таблицы 38. Показатели МРТ головного мозга у детей с МПС (n=97)

Показатель	МПС I тяжёлый (n=11)	МПС I лёгкий (n=3)	МПС II тяжёлый (n=32)	МПС II лёгкий (n=14)	МПС III (n=22)	МПС IV (n=6)	МПС VI (n=9)	Тяжёлые МПС (n=65)	Лёгкие МПС (n=32)	МПС I,II, VI (n=69)	МПС III, IV (n=28)
Сглаженность кортикальных борозд	3/11 (27%)	0/3 (0%)	3/32 (9%)	0/14 (0%)	0/22 (0%)	0/6 (0%)	1/9 (11%)	6/65 (9%)	1/32 (3%)	7/69 (10%)	0/28 (0%)
p	***p*** $_{Iт\text{-}III}$=0,03 (точный критерий Фишера, двусторонний тест)										
Расширение III желудочка	2 [2;3] 1-3	1;2;2	2 [2;3] 0-3	1 [0;1] 0-2	3 [2;3] 1-3	2 [2;2] 1-2	2 [2;2] 1-3	2 [2;3] 0-3	2 [1;2] 0-3	2 [1;3] 0-3	2 [2;3] 1-3
p	***p*** $_{Iт\text{-}IIл}$<0,001; ***p*** $_{IIт\text{-}IIл}$<0,001; ***p*** $_{IIл\text{-}III}$<0,001; ***p*** $_{IIл\text{-}IV}$=0,008; ***p*** $_{IIл\text{-}VI}$=0,002; ***p*** $_{III\text{-}IV}$=0,036; ***p*** $_{все\ тяжёлые\text{-}все\ лёгкие}$<0,001; ***p*** $_{I,II,VI\text{-}III,IV}$=0,039										
Расширение САП	1 [1;1] 1-2	0;1;1	2 [1;3] 1-3	0 [0;1] 0-1	2 [1;3] 1-3	1 [1;1] 0-1	1 [0;1] 0-3	2 [1;2] 1-3	1 [0;1] 0-3	1 [1;2] 0-3	2 [1;3] 0-3
p	***p*** $_{Iт\text{-}IIл}$=0,003; ***p*** $_{Iт\text{-}III}$=0,011; ***p*** $_{IIт\text{-}IIл}$<0,001; ***p*** $_{IIт\text{-}IV}$ =0,02; ***p*** $_{IIт\text{-}VI}$=0,021; ***p*** $_{IIл\text{-}III}$<0,001; ***p*** $_{III\text{-}IV}$=0,007; ***p*** $_{III\text{-}VI}$=0,011; ***p*** $_{все\ тяжёлые\text{-}все\ лёгкие}$<0,001; ***p*** $_{I,II,VI\text{-}III,IV}$=0,019										
Арахноидальные кисты	8/11 (73%)	2/3 (67%)	21/32 (66%)	4/14 (29%)	14/22 (64%)	4/6 (67%)	8/9 (89%)	43/65 (66%)	18/32 (56%)	43/69 (62%)	18/28 (64%)
p	***p*** $_{Iт\text{-}IIл}$=0,047; ***p*** $_{IIт\text{-}IIл}$=0,027; ***p*** $_{IIл\text{-}VI}$=0,009 (точный критерий Фишера, двусторонний тест)										
Изменение сигнала от белого вещества[#]	2 [2;2] 1-3	0;1;3	2 [2;3] 1-3	0 [0;1] 0-2	1 [1;2] 1-2	1 [0;1] 0-1	1 [0;1] 0-3	2 [1;2] 1-3	1 [0;1] 0-3	2 [1;2] 0-3	1 [1;2] 0-2
p	***p*** $_{Iт\text{-}IIл}$=0,004; ***p*** $_{Iт\text{-}IV}$=0,01; ***p*** $_{Iт\text{-}VI}$=0,039; ***p*** $_{IIт\text{-}IIл}$<0,001; ***p*** $_{IIт\text{-}III}$=0,003; ***p*** $_{IIт\text{-}IV}$=0,001; ***p*** $_{IIт\text{-}VI}$=0,004; ***p*** $_{IIл\text{-}III}$=0,002; ***p*** $_{III\text{-}IV}$=0,01; ***p*** $_{все\ тяжёлые\text{-}все\ лёгкие}$<0,001										
Расширение ПВП в мозолистом теле	3 [1;3] 0-3	0;3;3	3 [1;3] 0-3	2 [1;3] 0-3	1 [1;1] 0-3	0 [0;0] 0-1	1 [0;3] 0-3	1 [1;3] 0-3	1 [0;3] 0-3	2 [1;3] 0-3	1 [0;1] 0-3
p	***p*** $_{Iт\text{-}IV}$=0,016; ***p*** $_{IIт\text{-}III}$=0,004; ***p*** $_{IIт\text{-}IV}$=0,002; ***p*** $_{IIл\text{-}IV}$=0,004; ***p*** $_{III\text{-}IV}$=0,019; ***p*** $_{I,II,VI\text{-}III,IV}$=0,001										
Расширение ПВП в белом веществе	2 [1;2] 0-3	2;2;4	3 [2;3] 1-4	2 [1;3] 0-4	2 [2;3] 1-3	2 [0;2] 0-2	3 [2;3] 2-3	2 [2;3] 0-4	2 [2;3] 0-4	2 [2;3] 0-4	2 [2;2] 0-3
p	***p*** $_{IIт\text{-}IV}$=0,014; ***p*** $_{III\text{-}IV}$=0,027; ***p*** $_{IV\text{-}VI}$=0,016										
Расширение ПВП на границе коры и подкоркового белого вещества	1/11 (9%)	0/3 (0%)	4/32 (13%)	1/14 (7%)	0/22 (0%)	0/6 (0%)	0/9 (0%)	5/65 (8%)	1/32 (3%)	6/69 (9%)	0/28 (0%)
p	***значимых различий не выявлено***										

Окончание Таблицы 38. Показатели МРТ головного мозга у детей с МПС (n=97)

Показатель	МПС I тяжёлый (n=11)	МПС I лёгкий (n=3)	МПС II тяжёлый (n=32)	МПС II лёгкий (n=14)	МПС III (n=22)	МПС IV (n=6)	МПС VI (n=9)	Тяжёлые МПС (n=65)	Лёгкие МПС (n=32)	МПС I,II, VI (n=69)	МПС III, IV (n=28)
Расширение ПВП в области таламусов и/или базальных ганглиев	2/11 (18%)	2/3 (67%)	14/32 (44%)	2/14 (14%)	3/22 (14%)	0/6 (0%)	2/9 (22%)	19/65 (29%)	6/32 (19%)	22/69 (32%)	3/28 (11%)
p	***p*** $_{IIт\text{-}III}$=0,035; ***p*** $_{I,II,VI\text{-}III,IV}$=0,04 (точный критерий Фишера, двусторонний тест)										
Расширение ПВП в мозжечке	1/11 (9%)	0/3 (0%)	6/32 (19%)	0/14 (0%)	0/22 (0%)	0/6 (0%)	3/9 (33%)	7/65 (11%)	3/32 (9%)	10/69 (15%)	0/28 (0%)
p	***p*** $_{IIл\text{-}VI}$=0,047; ***p*** $_{III\text{-}VI}$=0,019 (точный критерий Фишера, двусторонний тест)										
Расширение ПВП в стволе мозга	3/11 (27%)	2/3 (67%)	20/32 (63%)	5/14 (36%)	5/22 (23%)	0/6 (0%)	1/9 (11%)	28/65 (43%)	8/32 (25%)	31/69 (45%)	5/28 (18%)
p	***p*** $_{IIт\text{-}III}$=0,006; ***p*** $_{IIт\text{-}IV}$=0,007; ***p*** $_{IIт\text{-}VI}$=0,009; ***p*** $_{I,II,VI\text{-}III,IV}$=0,019 (точный критерий Фишера, двусторонний тест)										
Аномалия турецкого седла	11/11 (100%)	3/3 (100%)	28/32 (88%)	12/14 (86%)	21/22 (96%)	5/6 (83%)	9/9 (100%)	60/65 (92%)	29/32 (91%)	63/69 (91%)	26/28 (93%)
p	***значимых различий не выявлено***										
Гиперостоз	1/11 (9%)	0/3 (0%)	6/32 (19%)	1/14 (7%)	14/22 (64%)	0/6 (0%)	1/9 (11%)	21/65 (32%)	2/32 (6%)	9/69 (13%)	14/28 (50%)
p	***p*** $_{Iт\text{-}III}$=0,004; ***p*** $_{IIт\text{-}III}$=0,001; ***p*** $_{IIл\text{-}III}$=0,001; ***p*** $_{все\ тяжёлые\text{-}все\ лёгкие}$=0,005; ***p*** $_{I,II,VI\text{-}III,IV}$<0,001 (точный критерий Фишера, двусторонний)										
Mega cisterna magna	7/11 (64%)	1/3 (33%)	30/32 (94%)	8/14 (57%)	15/22 (68%)	2/6 (33%)	4/9 (44%)	52/65 (80%)	15/32 (47%)	50/69 (73%)	17/28 (61%)
p	***p*** $_{Iт\text{-}IIт}$=0,029; ***p*** $_{IIт\text{-}IIл}$=0,006; ***p*** $_{IIт\text{-}III}$=0,023; ***p*** $_{IIт\text{-}IV}$=0,003; ***p*** $_{IIт\text{-}VI}$=0,003; ***p*** $_{все\ тяжёлые\text{-}все\ лёгкие}$=0,002 (точный критерий Фишера, двусторонний тест)										
Мальформация Киари I	0/11 (0%)	0/3 (0%)	1/32 (3%)	1/14 (7%)	0/22 (0%)	0/6 (0%)	0/9 (0%)	1/65 (2%)	1/32 (3%)	2/69 (3%)	0/28 (0%)
p	***значимых различий не выявлено***										

Примечание. Количественные и качественные порядковые показатели представлены в виде медиан [ИКР], мин-макс значений; бинарные показатели – в виде абсолютных и относительных частот. Значения ***p*** в случае наличия статистически значимых различий при сравнении групп по соответствующим показателям представлены в следующей за значениями показателя строке. Подстрочным знаком рядом с уровнем статистической значимости ***p*** сокращённо указаны сравниваемые типы МПС: римской цифрой – тип МПС, буквами – тяжесть течения (т – тяжёлый, нейронопатический вариант, л – лёгкий, ненейронопатический). [#]n=6 для тяжёлой формы МПС I, n=29 для тяжёлой формы МПС II, n=13 для лёгкой формы МПС II, n=21 для МПС III, n=8 для МПС VI; n=56 для тяжёлых форм, n=30 для лёгких форм; n=59 для МПС I, II и VI, n=27 для МПС III, IV.

В Таблице 38 продемонстрировано, что показатели вентрикулярного индекса и диаметра фронтального рога пациентов с нейронопатическими МПС значимо ($p<0,001$) превышают соответствующие показатели пациентов с ненейронопатическими МПС. При сравнении пациентов с различными типами МПС также отмечено, что вентрикулярный индекс и диаметр фронтального рога бокового желудочка были значимо больше у пациентов с нейронопатическим вариантом МПС I ($p_{Iт-IIл}=0,001$, $p_{Iт-IV}=0,039$ и $p_{Iт-IIл}=0,002$, $p_{Iт-IV}=0,008$ соответственно), с нейронопатическим вариантом МПС II ($p_{IIт-IIл}<0,001$, $p_{IIт-IV}=0,011$ и $p_{IIт-IIл}=0,001$, $p_{IIт-IV}=0,005$ соответственно) [32] и у пациентов с МПС III ($p_{IIл-III}<0,001$, $p_{III-IV}=0,001$ и $p_{IIл-III}<0,001$, $p_{III-IV}=0,001$ соответственно), чем у пациентов с ненейронопатическим вариантом МПС II и у пациентов с МПС IVA. Выявленные закономерности свидетельствуют о большей степени выраженности процессов церебральной атрофии и/или сообщающейся гидроцефалии у пациентов с нейронопатическими МПС по сравнению с пациентами с ненейронопатическими МПС. Однако показатели вентрикулярного индекса и диаметра фронтального рога пациентов с различными нейронопатическими МПС не превышали значимо соответствующие показатели пациентов с МПС VI, что было обусловлено наличием сообщающейся гидроцефалии, описанной далее более подробно, у двух пациенток с МПС VI. По той же причине показатель вентрикулярного индекса пациентов с МПС VI значимо ($p=0,004$) превысил таковой пациентов с ненейронопатической формой МПС II, а показатель диаметра фронтального рога пациентов с МПС VI значимо превысил таковой пациентов с ненейронопатической формой МПС II ($p=0,013$) и пациентов с МПС IVA ($p=0,008$).

Показатель вентрикулярного угла, сужение которого в большей степени отражает процесс гидроцефалии, был статистически значимо меньше ($p=0,015$) у детей с МПС, сопровождающимися накоплением дерматансульфата (МПС I, II, VI), чем у детей с МПС, не сопровождающимися накоплением дерматансульфата (МПС III, IV). Внутри групп с различными типами МПС продемонстрированы значимо меньшие показатели вентрикулярного угла у пациентов с тяжёлой

формой МПС I ($p_{Iт-IIл}$=0,025, $p_{Iт-III}$=0,018) и с тяжёлой формой МПС II ($p_{IIт-IIл}$= 0,021, $p_{IIт-III}$=0,008) [32] по сравнению с пациентами с лёгкой формой МПС II и с МПС III. Описанные закономерности изменения вентрикулярного угла, вероятно, указывают на присутствие гидроцефального процесса у пациентов с МПС, сопровождающимися накоплением дерматансульфата, в частности у пациентов с тяжёлыми формами МПС I и II, в отличие от пациентов с МПС, не сопровождающимися накоплением дерматансульфата, в частности от пациентов с МПС III, у которых преобладают атрофические изменения.

Четыре бинарных радиологических признака, свидетельствующих, согласно Raybaund A. и Barkovich A.J. (2012) [327], о наличии гидроцефалии: расширение переднего кармана III желудочка, выгибание дна III желудочка вниз с результирующим уменьшением мамиллопонтинной дистанции, соответственное расширению боковых желудочков расширение височных рогов, сглаженность кортикальных борозд, – были проанализированы в рассматриваемых группах. Отмечено, что расширение переднего кармана III желудочка, соответственное расширению боковых желудочков расширение височных рогов, сглаженность кортикальных борозд имели место только у пациентов с нейронопатическими формами МПС I и II и у пациентов с МПС VI. Выгибание дна III желудочка вниз с результирующим уменьшением мамиллопонтинной дистанции было достаточно редким и встречалось у одного пациента с нейронопатическим вариантом МПС I, у одной пациентки с МПС VI, а также у одного пациента с лёгкой формой МПС II и у одного пациента с МПС IVA.

Было выявлено, что расширение переднего кармана III желудочка (p=0,03) и соответственное расширению боковых желудочков расширение височных рогов (p=0,009) значимо чаще встречаются у пациентов с МПС, сопровождающимися накоплением дерматансульфата, чем у пациентов с МПС, не сопровождающимися накоплением дерматансульфата. У пациентов с нейронопатической формой МПС I расширение переднего кармана III желудочка ($p_{Iт-IIл}$=0,026, $p_{Iт-III}$=0,008) и соответственное расширению боковых желудочков расширение височных рогов ($p_{Iт-IIл}$=0,009, $p_{Iт-III}$=0,002) встречались статистически значимо чаще, чем у

пациентов с ненейронопатической формой МПС II и у пациентов с МПС III, а сглаженность кортикальных борозд ($p_{Iт-III}$=0,03) – значимо чаще, чем у пациентов с МПС III. У пациентов с нейронопатической формой МПС II, в свою очередь, значимо чаще ($p_{IIт-III}$=0,034), чем у пациентов с МПС III, отмечено соответственное расширению боковых желудочков расширение височных рогов.

Анализ наличия бинарных признаков гидроцефалии у каждого из анализируемых пациентов показал, что не менее одного из четырёх бинарных показателей гидроцефалии присутствовало у 6 из 11 (55%) пациентов с нейронопатическим течением МПС I, у 8 из 32 (25%) пациентов с тяжёлой формой МПС II. У двух девочек из девяти (22%) пациентов с МПС VI, одной из которых ранее было проведено ВПШ, присутствовали три из четырёх радиологических симптомов гидроцефалии.

Таким образом, анализ бинарных признаков гидроцефалии и сужения вентрикулярного угла указывает на предрасположенность пациентов с МПС, сопровождающимися накоплением дерматансульфата, к реализации механизмов развития гидроцефалии. С таким выводом согласуются и клинические проявления пациентов настоящего исследования. Так, клинический симптомокомплекс, указывающий на повышение внутричерепного давления, имел место только у пациентов с МПС, сопровождающимися накоплением дерматансульфата (n=9: 2 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 6 – с МПС VI): периодические рвоты отмечались у шести больных (2 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 3 – с МПС VI), головные боли – у семи больных (2 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 4 – с МПС VI), снижение/потеря зрения – у всех девяти пациентов, страбизм – у троих детей (1 – с МПС IГ, 2 – с МПС VI), отёк дисков зрительных нервов с двух сторон – у троих детей (1 – МПС – IГ, 2 – с МПС VI), частичная атрофия зрительных нервов – у троих детей (1 – с МПС IГ, 2 – с МПС VI). Примечательно, что лишь одной девочке с МПС VI по поводу гидроцефалии было проведено оперативное лечение – ВПШ.

У пациента с лёгкой формой МПС II, а также наличием аномалии Киари I и сирингомиелической кисты на уровне C1-C2 позвонков, имело место уменьшение мамиллопонтинной дистанции. У пациента с МПС IVA уменьшение

мамиллопонтинной дистанции сочеталось со стенозом спинального канала на уровне краниовертебрального перехода, приведшим к миелопатии и потребовавшим хирургического лечения. Наличие радиологического проявления гидроцефалии в данных случаях, согласно модели Greitz D. [172-174], могло быть обусловлено нарушением циркуляции ликвора на фоне грубого стеноза спинального канала в области краниовертебрального перехода.

Другими радиологическими показателями, отражающими расширение ликворной системы, были степени увеличения III желудочка и САП. Интересно, что медианы степеней расширения III желудочка у всех пациентов с ненейронопатическими типами МПС (лёгкой формой МПС II, МПС IVA, МПС VI) превышали 0 степень, то есть не менее чем у 50% пациентов с отсутствием нейродегенеративного процесса имело место расширение внутренней ликворной системы. У одной девочки с МПС VI и наличием других радиологических и клинических признаков гидроцефалии расширение III желудочка достигало 3-й степени. У троих пациентов с лёгкой формой МПС I также имело место расширение III желудочка I-II степени. Тем не менее, в группе пациентов с различными нейронопатическими МПС расширение III желудочка было более выраженным ($p<0,001$), чем в группе пациентов с различными ненейронопатическими МПС, что отражает значимое влияние дегенеративного поражения ЦНС. Степень расширения САП у детей с нейронопатическими МПС также значимо ($p<0,001$) превышала степень расширения САП у детей с ненейронопатическими МПС, свидетельствуя о влиянии нейродегенерации на нарастание атрофического процесса. При этом степень расширения САП у пациентов с МПС III значимо превышала степени расширения САП у пациентов с нейронопатической формой МПС I ($p=0,011$), ненейронопатической формой МПС II ($p<0,001$), у пациентов с МПС IVA ($p=0,007$) и VI ($p=0,011$). Показатель расширения САП у пациентов с нейронопатической формой МПС II значимо превышал показатели расширения САП у пациентов с ненейронопатической формой МПС II ($p<0,001$) [32], у пациентов МПС IVA ($p=0,02$) и VI ($p=0,021$). Степень расширения САП у пациентов с нейронопатической формой МПС I

значимо превышала степень расширения САП у пациентов с ненейронопатической формой МПС II (p=0,003).

Учитывая выявленные закономерности расширения САП, а также отсутствие описанных выше радиологических проявлений гидроцефалии у детей с МПС III, можно думать о ведущей роли атрофического процесса у больных с МПС III, патогенетической основой поражения ЦНС у которых является накопление гепарансульфата. В свою очередь, пациенты с дегенеративным поражением ЦНС и накоплением как гепаран-, так и дерматансульфата (с тяжёлыми формами МПС I и II) демонстрируют сочетание радиологических признаков гидроцефалии и атрофии.

Изменения вещества головного мозга на рассматриваемых в настоящем исследовании МР-изображениях соответствовали описанным ранее в литературе и заключались в изменении сигнала от белого вещества в Т2 и FLAIR режимах, расширении ПВП Вирхова-Робина в различных областях головного мозга. Кроме того, у некоторых пациентов была отмечена локализация расширенных ПВП на границе коры головного мозга и подкоркового белого вещества. Данная локализация расширенных ПВП ранее в литературе не выделялась отдельно.

Степень выраженности изменений белого вещества у пациентов с нейронопатическими МПС статистически значимо (p<0,001) превышала таковую у пациентов с ненейронопатическими МПС. При этом изменения сигнала от белого вещества у пациентов с тяжёлой формой МПС II значимо превосходили соответствующие изменения у пациентов с лёгкой формой МПС II (p<0,001) [32], у пациентов с МПС III (p=0,003), IVA (p=0,001) и VI (p=0,004), а изменения сигнала от белого вещества у пациентов с нейронопатической формой МПС I – описываемые изменения во всех группах детей с ненейронопатическими типами МПС (с лёгкой формой МПС II (p=0,004), с МПС IVA (p=0,01) и МПС VI (p=0,039)). В свою очередь, степень выраженности аномалий белого вещества у пациентов с МПС III значимо превышала таковую у пациентов с ненейронопатической формой МПС II (p=0,002) и с МПС IVA (p=0,01). По описанным закономерностям можно сделать вывод о том, что ведущую роль в

изменениях белого вещества играет нейродегенеративный процесс и накопление гепарансульфата в веществе головного мозга. Однако полученные нами данные могут указывать и на роль гидроцефалии у пациентов с накоплением дерматансульфата в развитии гиперинтенсивности белого вещества, а также, возможно, на накопление ГАГ, приводящее к изменению визуализационных характеристик белого вещества головного мозга, у детей с ненейронопатическими МПС. Так, у двух девочек с ненейронопатическими формами МПС, у пациентки с МПС IГ/Ш и у пациентки с МПС VI, возраст которых на момент проведения МРТ составлял 135 и 91 месяц соответственно, имела место гиперинтенсивность белого вещества в Т2 и FLAIR режимах, соответствующая 3-й степени (Рисунок 8 Приложения 1). При этом клинические симптомы гидроцефалии на этапе исследования наблюдались только у девочки с МПС VI. Кроме того, изменение сигнала от белого вещества у пациентов с тяжёлой формой МПС II, для которых характерно сочетание поражения паренхимы головного мозга и гидроцефального процесса, статистически значимо превышало таковое у пациентов с МПС III, у которых нейровизуализационные симптомы гидроцефалии не были выявлены.

Расширение ПВП Вирхова-Робина было рассмотрено в различных отделах головного мозга – мозолистом теле, белом веществе, на границе коры головного мозга и подкоркового белого вещества, базальных ганглиях и таламусе, мозжечке, стволе головного мозга. Расширение ПВП в области мозолистого тела и белого вещества головного мозга встречалось среди пациентов со всеми типами МПС. При этом статистически значимой разницы между группами пациентов с нейронопатическими и ненейронопатическими МПС по степени выраженности пространств Вирхова-Робина в области мозолистого тела и белого вещества не выявлено. Тем не менее, отмечено, что наименьшая выраженность расширения ПВП в области мозолистого тела и белого вещества головного мозга была характерна для пациентов с МПС IVA (Таблица 38). Кроме того, отмечено, что у пациентов с нарушением метаболизма дерматансульфата расширение ПВП в области мозолистого тела значимо ($p=0,001$) более выражено, чем у пациентов с МПС, не сопровождающимися накоплением дерматансульфата. Расширение ПВП

на границе коры головного мозга и белого вещества встречалось достаточно редко и только у пациентов с нейронопатическим типом МПС I (1/11), у пациентов с тяжёлой (4/32) и лёгкой (1/14) формами МПС II. Расширение ПВП в области таламусов и/или базальных ганглиев, а также в области ствола головного мозга встречалось при всех типах МПС, за исключением МПС IVA. Статистически значимо более частое наличие расширенных ПВП в области базальных ганглиев/таламусов (p=0,04) и ствола головного мозга (p=0,019) отмечено у пациентов с нарушением метаболизма дерматансульфата по сравнению с пациентами с МПС, не сопровождающимися накоплением дерматансульфата. Расширение ПВП в мозжечке было отмечено у пациентов с нейронопатическими формами МПС I, II и у пациентов с МПС VI. Таким образом, по описанным результатам можно проследить взаимосвязь расширения ПВП с накоплением дерматансульфата в веществе головного мозга, что может быть обусловлено характерной для дерматансульфата локализацией в кровеносных сосудах и мезенхимальном компоненте ЦНС [94, 128, 229, 327].

Аномалии турецкого седла встречались с высокой частотой во всех группах, статистически значимых различий в частоте данного нейровизуализационного симптома между группами пациентов не было выявлено.

Наибольшая частота гиперостоза черепа (64%) была характера для пациентов с МПС III (p=0,004 – по сравнению с нейронопатической формой МПС I, p=0,001 – по сравнению с нейронопатической и ненейронопатической формами МПС II).

Учитывая выявленное 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 у всех 97 детей с различными типами МПС. У пациентов с наличием гиперостоза (n=23) медиана степени расширения САП составила 2 [2;3], минимум – 1, максимум – 3; у пациентов с отсутствием гиперостоза (n=74) – 1 [1;1], минимум – 0, максимум – 3 (p<0,001). P для модели <0,001. Регрессионный коэффициент b_1=1,7907 (p<0,001),

b_0= −4,22095. Вероятность наступления того или иного исхода в отношении развития гиперостоза рассчитывалась по формуле: $P=e^y/(1+e^y)$, где $y=b_0+b_1$*степень расширения САП, e – математическая константа, равная 2,72. Результаты вычислений по формуле показывают, что в случае наличия расширения САП 0-1 степени не следует ожидать развития гиперостоза, а в случае расширения САП 2-3 степени – должен развиться гиперостоз. Интересно, что из 19 ошибочных прогнозирований наличия или отсутствия гиперостоза 16 относились к ложноположительным прогнозам, и только 3 – к ложноотрицательным. При этом ошибочное прогнозирование наличия гиперостоза в случае расширения САП 2-3 степени имело место в основном у больных с накоплением дерматансульфата (у 1 пациента с МПС IГ, у 12 – с тяжёлой формой МПС II, у 1 – с МПС VI) и было отмечено только у 2 детей с МПС IIIA.

Арахноидальные кисты встречались при всех типах МПС с достаточно большой частотой, варьирующей от 29 до 89% (63% для общей группы, n=97). Локализация арахноидальных кист в основном была височной моно- или билатеральной. У двоих больных были обнаружены кисты других локализаций. У пациента с МПС IГ имела место арахноидальная киста, расположенная в базальных отделах лобно-височных долей парамедиально слева, у пациента с тяжёлой формой МПС II – фронтальные кисты (Рисунки 21 и 22). В связи с распространённостью арахноидальных кист среди пациентов с различными типами МПС, данная группа ЛБН должна входить в перечень дифференциального диагноза этиологии арахноидальных кист.

Расширение большой затылочной цистерны, как и наличие арахноидальных кист, встречалось при всех типах МПС с достаточно большой частотой, которая варьировала от 33 до 94%. Наибольшая частота встречаемости maga cisterna magna (94%) была отмечена у детей с нейронопатической формой МПС II (p=0,029, p=0,006, p=0,023, p=0,003, p=0,003 – по сравнению с нейронопатической формой МПС I, ненейронопатической формой МПС II [34], МПС III, IVA и МПС VI соответственно). У пациентов с нейронопатическими МПС расширение

большой затылочной цистерны встречалось значимо чаще (p=0,002), чем у пациентов с ненейронопатическими МПС. Таким образом, как и при наличии арахноидальных кист, при выявлении mega cisterna magna следует, с учётом других радиологических и клинических данных, рассмотреть возможность наличия у пациента нарушения обмена ГАГ.

Мальформация Киари I была зафиксирована только у двух пациентов: у одного с тяжёлой и у одного с лёгкой формой МПС II; причём у пациента с лёгкой формой МПС II мальформация Киари I сочеталась с выраженным стенозом позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода и наличием сирингомиелической кисты на уровне C1-C2 позвонков.

Таким образом, поперечный сравнительный анализ показателей МРТ головного мозга у детей с МПС показал, что расширение САП, отражающее атрофический процесс, 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 выражены в большей степени у пациентов с нейронопатическими МПС (p<0,001 – для трёх показателей), однако встречаются и у пациентов с МПС VI, отражая у последних наличие гидроцефального процесса. Пациенты с МПС, сопровождающимися накоплением дерматансульфата, находятся в группе риска развития нейровизуализационных (сужения вентрикулярного угла (p=0,015), расширения переднего кармана III желудочка (p=0,03), соответственного расширению боковых желудочков расширения височных рогов (p=0,009)) и клинических проявлений гидроцефалии. В изменениях белого вещества в T2 и FLAIR режимах, значительно более выраженных при нейронопатических МПС (p<0,001), может играть роль и трансэпендимальное пропитывание ликвора на фоне повышенного внутричерепного давления у пациентов с накоплением дерматансульфата. Расширения ПВП в области мозолистого тела (p=0,001),

базальных ганглиев и/или таламусов (p=0,04), а также в области ствола головного мозга (p=0,019) более выражены у пациентов с нарушением обмена дерматансульфата. 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), а также влияние атрофии головного мозга на развитие гиперостоза черепа у пациентов с МПС (p<0,001).

5.5.2. Сравнительный поперечный анализ результатов магнитно-резонансной томографии шейного отдела позвоночника и спинного мозга у детей с мукополисахаридозами

В Таблице 39 представлены характеристики МРТ ШОП и шейного отдела спинного мозга пациентов с различными типами МПС, а также групп пациентов с нейронопатическими и ненейронопатическими МПС; групп пациентов с МПС, сопровождающимися (МПС I, II, VI) и не сопровождающимися (МПС III, IV) накоплением дерматансульфата. По перечисленным в Разделе 2.4 радиологическим характеристикам проведено сравнение всех групп пациентов с различными типами МПС, по показателям с выявленными статистически значимыми различиями проведено попарное сравнение групп. Кроме того, выполнено сравнение групп пациентов с нейронопатическими и ненейронопатическими МПС и групп пациентов с МПС, сопровождающимися и не сопровождающимися накоплением дерматансульфата, между собой. Статистически значимые различия представлены в Таблице 39.

Наибольшие показатели медиан и ИКР степени дисплазии зубовидного отростка зафиксированы у пациентов с тяжёлыми формами МПС I и МПС II и у пациентов с МПС IVA. При этом у пациентов с МПС IVA дисплазия зубовидного отростка была значимо более выражена, чем у пациентов с лёгкой формой МПС II (p=0,01), а также чем у пациентов с МПС III (p=0,002) и VI (p=0,016). Степень дисплазия зуба аксиса у пациентов с нейронопатической формой МПС I статистически значимо (p=0,044) превосходила таковую у пациентов с МПС III.

Таблица 39. Показатели МРТ ШОП и шейного отдела спинного мозга у детей с МПС (n=97)

Показатель	МПС I тяжёлый (n=10)	МПС I лёгкий (n=4)	МПС II тяжёлый (n=32)	МПС II лёгкий (n=14)	МПС III (n=22)	МПС IV (n=6)	МПС VI (n=9)	Тяжёлые МПС (n=64)	Лёгкие МПС (n=33)	МПС I,II, VI (n=69)	МПС III, IV (n=28)
Возраст, мес	38 [18;102] 15-181	135 [61;162] 61-162	90 [56; 111] 11-196	88 [59;119] 15-206	80 [55;117] 27-179	123 [80;149] 77-175	131 [103;145] 26-214	81 [51;113] 11-196	115 [79;147] 15-214	91 [54;131] 11-214	83 [61;124] 27-179
Дисплазия зуба аксиса[#]	2 [2;2] 0-2	1 [0;1] 0-1	2 [1;2] 0-2	1 [1;1] 0-2	1 [1;1] 1-2	2 [2;2] 2-2	1 [1;1] 0-2	1 [1;2] 0-2	1 [1;2] 0-2	1 [1;2] 0-2	1 [1;2] 1-2
p	***p*** $_{Iт-III}$=0,044; ***p*** $_{Iл-IV}$=0,01; ***p*** $_{III-IV}$=0,002; ***p*** $_{IV-VI}$=0,016										
Утолщение тканей вокруг зуба аксиса	1 [1;1] 0-1	1 [1;1] 1-1	1 [1;1] 0-1	1 [1;1] 0-1	1 [1;1] 0-1	1 [1;1] 0-1	1 [1;1] 1-1	1 [1;1] 0-1	1 [1;1] 0-1	1 [1;1] 0-1	1 [1;1] 0-1
p	***значимых различий не выявлено***										
Стеноз позвоночного канала	2 [0;2] 0-3	2 [1;4] 1-5	1 [0;2] 0-3	0 [0;1] 0-2	0 [0;0] 0-1	2 [1;3] 0-5	3 [2;4] 0-4	0 [0;1] 0-3	1 [0;3] 0-5	1 [0;2] 0-5	0 [0;0] 0-5
p	***p*** $_{Iт-III}$=0,01; ***p*** $_{Iт-VI}$=0,046; ***p*** $_{IIт-III}$=0,004; ***p*** $_{IIт-VI}$=0,003; ***p*** $_{Iл-IV}$=0,032; ***p*** $_{Iл-VI}$=0,002; ***p*** $_{III-IV}$=0,003; ***p*** $_{III-VI}$<0,001; ***p*** $_{все\ тяжёлые-все\ лёгкие}$=0,005; ***p*** $_{I,II,VI-III,IV}$ =0,008										
Миелопатия	0 [0;0] 0-0	0 [0;1] 0-1	0 [0;0] 0-0	0 [0;0] 0-3	0 [0;0] 0-0	0 [0;1] 0-2	0 [0;1] 0-2	0 [0;0] 0-0	0 [0;0] 0-3	0 [0;0] 0-3	0 [0;0] 0-2
p	***p*** $_{IIт-VI}$=0,046										
Платиспондилия[§]	10/10 (100%)	3/4 (75%)	28/30 (93%)	9/14 (64%)	20/22 (91%)	6/6 (100%)	9/9 (100%)	58/62 (94%)	27/33 (82%)	59/67 (88%)	26/28 (93%)
p	***p*** $_{IIт-IIл}$=0,025 (точный критерий Фишера, двусторонний тест)										
Аномалии межпозвонковых дисков	10/10 (100%)	4/4 (100%)	22/32 (69%)	7/14 (50%)	20/22 (91%)	6/6 (100%)	8/9 (89%)	52/64 (81%)	25/33 (76%)	51/69 (74%)	26/28 (93%)
p	***p*** $_{Iт-IIл}$=0,019; ***p*** $_{Iл-III}$=0,014 (точный критерий Фишера, двусторонний тест)										

Примечание. Количественные и качественные порядковые показатели представлены в виде медиан [ИКР], мин-макс значений; бинарные показатели – в виде абсолютных и относительных частот. Значения ***p*** в случае наличия статистически значимых различий при сравнении групп по соответствующим показателям представлены в следующей за значениями показателя строке. Подстрочным знаком рядом с уровнем статистической значимости ***p*** сокращённо указаны сравниваемые типы МПС: римской цифрой – тип МПС, буками – тяжесть течения (т – тяжёлый, нейронопатический вариант, л – лёгкий, ненейронопатический).[#]n=6 для тяжёлой формы МПС I, n=30 для тяжёлой формы МПС II, n=13 для лёгкой формы МПС II; n=58 для тяжёлых форм, n=32 для лёгких форм; n=62 для МПС I, II и VI. [§]n=30 для тяжёлой формы МПС II; n=62 для тяжёлых форм, n=67 для МПС I, II и VI.

Медианы степени стеноза позвоночного канала отражали выраженную (2-ю) степень сужения у пациентов с тяжёлой и лёгкой формами МПС I и у пациентов с МПС IVA, лёгкую степень компрессии спинного мозга (3-ю степень стеноза) – у пациентов с МПС VI. При попарном сравнении групп показано, что у пациентов с МПС VI стеноз позвоночного канала был статистически значимо более выражен, чем у пациентов с нейронопатическими формами МПС I и II ($p=0,046$ и $p=0,003$ соответственно), ненейронопатической формой МПС II ($p=0,002$) и чем у пациентов с МПС III ($p<0,001$). У пациентов с МПС IVA стеноз позвоночного канала был значимо более выражен, чем у пациентов с ненейронопатической формой МПС II ($p=0,032$) и чем у пациентов с МПС III ($p=0,003$). У пациентов с тяжёлыми формами МПС I ($p=0,01$) и МПС II ($p=0,004$) степень стеноза позвоночного канала значимо превышала таковую у пациентов с МПС III. Значимо большая ($p=0,005$) степень стеноза у пациентов с ненейронопатическими МПС по сравнению с нейронопатическими МПС обусловлена, с одной стороны, составом групп, с другой – большим возрастом пациентов в первой группе.

Миелопатия встречалась не часто, что в Таблице 39 отражено нулевыми показателями медиан при всех типах МПС. Миелопатия отмечена у 1 пациентки из 4 (25%) детей с лёгкой формой МПС I, у 1 из 14 (7%) мальчиков с лёгкой формой МПС II (в виде сирингомиелической кисты на уровне C1-C2 позвонков в сочетании с мальформацией Киари I), у 2 из 6 (33%) пациентов с МПС IVA, у 3 из 9 (33%) пациентов с МПС VI.

Платиспондилия и аномалии межпозвонковых дисков встречались с высокой частотой среди пациентов со всеми типами МПС. У всех шести пациентов с МПС IVA и самого старшего на момент проведения МРТ пациента с МПС IГ (в возрасте 134 месяцев) имело место увеличение размера межпозвонковых дисков.

При поперечном сравнительном анализе МРТ ШОП и спинного мозга выявлено, 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 регистрируется 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 отмечается при тех же типах МПС (МПС I, МПС IVA и МПС VI).

5.5.3. Субдуральное скопление жидкости у детей с мукополисахаридозами (клинические случаи)

Субдуральное скопление жидкости (субдуральные гематомы или субдуральные гигромы) имели место у троих пациентов (одной девочки с МПС IГ, одной девочки с МПС IIIA, одного мальчика с МПС IIIB).

Пациентке с МПС IГ впервые в возрасте 23 месяцев была выполнена МРТ головного мозга, выявившая наличие субдуральных гигром в лобно-теменных отделах с двух сторон и парасагиттально в области правой затылочной доли (Рисунок 16 Приложения 1). За 1 месяц до выявления описанных нейровизуализационных изменений у девочки развилась клиническая картина, указывающая на повышение внутричерепного давления, – сонливость, рвота, косоглазие, снижение остроты зрения. За одну неделю до развития описанной клинической симптоматики имела место травма головы.

У мальчика с МПС IIIB на МРТ головного мозга, проведённых в возрасте 62, 71 и 83 месяцев, было отмечено наличие церебральной атрофии, без признаков

скопления жидкости в субдуральном пространстве. При проведении плановой МРТ в возрасте 107 месяцев была выявлена подострая/хроническая субдуральная гематома правой гемисферы, компримирующая правое полушарие и правый боковой желудочек (Рисунок 17 Приложения 1). Через 3 недели после проведения МРТ у пациента развился фокальный моторный приступ, после которого появилось угнетение сознания до уровня оглушения, нарушение походки по типу гемипаретической. Выполненная на фоне развития данной симптоматики КТ головного мозга показала острое кровоизлияние в область хронической субдуральной гематомы. Лабораторные исследования, проводимые в динамике, демонстрировали флуктуирующую тромбоцитопению, нарушение агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом и арахидоновой кислотой, снижение уровня фибриногена плазмы крови. Были проведены трансфузия тромбоцитарной массы, лечение этамзилатом и фолиевой кислотой, выполнено закрытое наружное дренирование субдуральной гематомы. Через 3 месяца после оперативного лечения нарастание неврологического дефицита по сравнению с предшествующим обследованием отсутствовало, сохранялась гемипаретическая походка; лабораторные показатели демонстрировали тромбоцитопению, повышение активированного частичного тромбопластинового времени, нарушение агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом, арахидоновой кислотой и тромбином [240].

У пациентки с МПС IIIA, наблюдаемой в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» с 76 месяцев, на проведённой впервые в возрасте 94 месяцев МРТ головного мозга была выявлена диффузная (в супратенториальной конвекситальной области, парасагиттально серпу головного мозга и в области тенториума) пахименингеальная гиперинтенсивность и области очень тонкой субдуральной эффузии в лобных и затылочных областях в режиме FLAIR (Рисунок 18 Приложения 1). Данные изменения сохранялись на последующих МРТ, проведённых в возрасте 116 и 128 месяцев. Клиническая картина заболевания данной пациентки состояла из нарушений поведения и сна, моторных и вокальных стереотипий, регрессировавшей в динамике двигательной

гиперактивности, прогредиентной утраты навыков психоречевого и моторного развития с формированием псевдобульбарного синдрома и спастического тетрапареза. Обращало на себя внимание наличие резистентной к терапии эпилепсии с полиморфными приступами, которые имели тенденцию к статусному течению. Дебют приступов относился к 76 месяцам. В возрасте 104 месяцев во время терапии вальпроевой кислотой в дозе 42 мг/кг в сутки у девочки отмечалось появление генерализованных хореических гиперкинезов. Уменьшение выраженности гиперкинезов было достигнуто на фоне терапии клоназепамом.

5.5.4. Динамика визуализационных изменений головного мозга у детей с мукополисахаридозами

В группах пациентов с нейронопатическими (n=28: 1 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 14 – с тяжёлой формой МПС II, 9 – с МПС IIIA, 3 – с МПС IIIB) и ненейронопатическими МПС (n=14: 1 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 5 – с лёгкой формой МПС II, 5 – с МПС IVA, 2 – с МПС VI) изучена динамика показателей МРТ головного мозга, выполненных с временным интервалом, медиана которого составила 24 [13;33] месяца (минимум – 10, максимум – 69 месяцев) у пациентов с нейронопатическими МПС и 29 [17;37] месяцев (минимум – 12, максимум – 67 месяцев) у пациентов с ненейронопатическими МПС (Таблица 40).

Как показано в Таблице 40, в динамике у пациентов с нейронопатическими МПС (n=28) отмечено значимое увеличение вентрикулярного индекса ($p<0,001$), III желудочка ($p=0,005$), диаметра фронтального рога ($p<0,001$) и САП ($p=0,001$), а также значимое уменьшение вентрикулярного угла ($p=0,008$). При этом нарастание вентрикулярного индекса имело место у 25 (1 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 12 – с тяжёлой формой МПС II, 11 – с МПС III) из 28 (89%) пациентов с нейронопатическими МПС. Сужение вентрикулярного угла в динамике отмечалось у 21 (1 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 11 – с тяжёлой формой МПС II, 8 – с МПС III) из 28 (75%) пациентов с нейронопатическими МПС. Нарастание диаметра переднего рога бокового желудочка отмечено у 21 (1 – с МПС IГ, 12 – с тяжёлой формой МПС II, 8 – с МПС III) из 28 (75%) пациентов с

нейронопатическими МПС. Нарастание степени расширения III желудочка отмечалось у 10 (1 – с МПС IГ/Ш, 5 – с тяжёлой формой МПС II, 4 – с МПС III) из 28 (36%) пациентов с нейронопатическими МПС. Нарастание степени расширения САП отмечалось у 10 (4 – с тяжёлой формой МПС II, 6 – с МПС III) из 28 (36%) пациентов с нейронопатическими МПС. Описанные изменения свидетельствуют о динамическом нарастании размеров внутренних и наружных ликворных пространств у пациентов с нейронопатическими МПС.

Таблица 40. Динамика показателей МРТ головного мозга у детей с нейронопатическими и ненейронопатическими МПС

Показатель*	Нейронопатические МПС (n=28)			Ненейронопатические МПС (n=14)		
	Первая МРТ	Вторая МРТ	***p***	Первая МРТ	Вторая МРТ	***p***
Возраст, мес	76 [47;102] 27-134	98 [73-127] 50-181	<0,001	90 [69;111] 20-157	123 [106;149] 77-175	0,001
Вентрикулярный индекс, %	40 [32;49] 26-67	47 [37;62] 29-100	**<0,001**	32 [31;34] 30-37	32 [31;32] 26-37	0,069
Вентрикулярный угол, градусы	97 [89;108] 47-123	93 [77;103] 38-138	**0,008**	99 [90;106] 78-120	96 [86;113] 81-121	0,807
Диаметр фронтального рога, см	0,9 [0,49;1,39] 0,13-2,56	1,19 [0,7;2,02] 0,19-3,22	**<0,001**	0,39 [0,22;0,51] 0,2-0,96	0,38 [0,2;0,56] 0,1-1,0	0,925
Расширение III желудочка	2 [2;3] 0-3	3 [3;3] 0-3	**0,005**	2 [1;2] 0-2	2 [1;2] 0-2	0,109
Расширение САП	2 [1;2] 1-3	2 [1;3] 1-3	**0,001**	0 [0;1] 0-1	1 [0;1] 0-1	§
Изменение сигнала от белого вещества	2 [1;2] 1-3	1 [1;2] 1-3	0,686	1 [0;1] 0-3	1 [0;1] 0-3	0,593
Расширение ПВП в мозолистом теле	2 [1;3] 0-3	2 [1;3] 0-3	0,813	1 [0;1] 0-3	1 [0;3] 0-3	0,109
Расширение ПВП в белом веществе	2 [2;3] 0-4	2 [2;3] 0-4	1,0	1 [1;2] 0-4	2 [1;2] 0-4	0,068

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; § недостаточно наблюдений с изменением значений, только у 1 из 14 пациентов произошло нарастание степени расширения САП с 0 до 1.

Оценка бинарных показателей у пациентов с нейронопатическими МПС также проведена в соответствии с перечнем, описанным в Главе 2. Несмотря на то, что впервые на второй МРТ головного мозга выявлены расширение переднего кармана III желудочка – у двоих пациентов (с тяжёлой формой МПС II),

соответственное расширению боковых желудочков расширение височных рогов – у троих пациентов (1 – с тяжёлой формой МПС IГ/Ш, 2 – с тяжёлой формой МПС II), сглаженность кортикальных борозд – у одного пациента (с тяжёлой формой МПС II), расширение ПВП на границе коры и подкоркового белого вещества – у двоих пациентов (1 – с МПС IГ, 1 – с тяжёлой формой МПС II), расширение ПВП в области базальных ганглиев и/или таламусов – у троих пациентов (2 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с МПС IIIB), расширение ПВП в мозжечке – у двоих пациентов (с тяжёлой формой МПС II), расширение ПВП в стволе головного мозга – у двоих пациентов (1 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с МПС IIIA), гиперостоз – у четырёх пациентов (1 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с МПС IIIA, 2 – с МПС IIIB), mega cisterna magna – у одного пациента (с тяжёлой формой МПС II), арахноидальные кисты – у троих пациентов (2 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с МПС IIIA), статистически значимого изменения бинарных показателей не отмечено. Обращает на себя внимание тот факт, что появление признаков, относящихся к гидроцефалии (расширение переднего кармана III желудочка, соответственное расширению боковых желудочков расширение височных рогов, сглаженность кортикальных борозд), было отмечено только у пациентов с тяжёлыми формами МПС I и II, для которых характерно сочетанное накопление гепаран- и дерматансульфата. Тем не менее, малый возраст многих пациентов, вероятно, обусловил отсутствие значимых различий при динамическом сравнении.

Интересно, что среди пациентов, демонстрирующих появление гиперостоза в динамике, преобладали дети с МПС III. Ранее, в Разделе 5.5.1, были описаны большая частота гиперостоза, наличие церебральной атрофии (расширения САП) и взаимосвязь гиперостоза и церебральной атрофии у пациентов с МПС III. Ниже, в настоящем разделе, описано нарастание церебральной атрофии (расширения САП) у пациентов с МПС III в динамике.

В динамике у пациентов с ненейронопатическими МПС как количественные и качественные порядковые, так и бинарные показатели оставались стабильными, и статистически значимых различий ни по одному показателю не было выявлено.

Однако на второй МРТ отмечено появление расширенных ПВП в области базальных ганглиев и таламусов у одного пациента с лёгкой формой МПС II, расширенных ПВП в области мозжечка – у одной пациентки с МПС VI, арахноидальных кист – у двоих пациентов (мальчика с лёгкой формой МПС II и мальчика с МПС IVA).

В Таблице 41 представлена динамика количественных и качественных порядковых показателей МРТ головного мозга у детей с различными типами МПС. Медиана интервала между первой и последней МРТ у пациентов с тяжёлой формой МПС II (n=14) – 24 [22;32] месяца (минимальный интервал – 10, максимальный – 58 месяцев), у пациентов с лёгкой формой МПС II (n=5) – 37 [28;59] месяцев (минимальный интервал – 23, максимальный – 67 месяцев), у пациентов с МПС III (n=12) – 20 [13;33] месяцев (минимальный интервал – 12, максимальный – 55 месяцев), у пациентов с МПС IVA (n=5) – 18 [13;35] месяцев (минимальный интервал – 13, максимальный – 55 месяцев).

Как показано в Таблице 41, в динамике у пациентов с тяжёлой формой МПС II и у пациентов с МПС III отмечалось значимое нарастание вентрикулярного индекса (p=0,002 и p=0,003 соответственно). При этом нарастание вентрикулярного индекса имело место у 12 из 14 (86%) пациентов с тяжёлой формой МПС II и у 11 из 12 (92%) пациентов с МПС III. Вентрикулярный индекс у пациентов с тяжёлой формой МПС II увеличился на 9 [1;13] %, минимум – на 0 , максимум – на 57%. Медиана изменения вентрикулярного индекса у пациентов с МПС III составила 4 [3;8] %, минимум – 0%, максимум – 12%.

Значимое уменьшение показателя вентрикулярного угла в динамике отмечалось только у пациентов с тяжёлой формой МПС II (p=0,025). При этом сужение вентрикулярного угла продемонстрировали 11 из 14 (79%) пациентов. Медиана изменения вентрикулярного угла у пациентов с тяжёлой формой МПС II составила −9 [−11;−1] градусов, минимум – −33 градуса, максимум – 15 градусов.

Таблица 41. Динамика показателей МРТ головного мозга у детей с различными типами МПС

Показатель*	Тяжёлая форма МПС II (n=14)			Лёгкая форма МПС II (n=5)			МПС III (n=12)			МПС IVA (n=5)		
	Первая МРТ	Вторая МРТ	***p***	Первая МРТ	Вторая МРТ	***p***	Первая МРТ	Вторая МРТ	***p***	Первая МРТ	Вторая МРТ	***p***
Возраст, мес	72 [38;90] 27-134	90 [66;126] 50-175	0,001	69 [54;83] 20-95	106 [82;119] 80-150	0,043	82 [61;102] 29-126	113 [77;125] 61-170	0,002	94 [86;111] 64-157	124 [121;149] 77-175	0,043
Вентрикулярный индекс, %	37 [30;49] 26-66	44 [33;63] 29-100	**0,002**	32 [30;32] 30-34	30 [29;32] 26-32	0,068	43 [34;47] 29-59	47 [38;56] 31-62	**0,003**	32 [31;34] 30-34	32 [31;33] 31-34	1,0
Вентрикулярный угол, градусы	95 [79;97] 55-120	88 [73;99] 43-117	**0,025**	99 [98;110] 98-120	102 [97;105] 92-121	0,345	108 [97;115] 88-123	99 [93;103] 90-138	0,272	103 [101;106] 89-109	94 [86;113] 84-117	0,787
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**	0,35 [0,22;0,51] 0,22-0,96	0,32 [0,2;0,4] 0,1-0,83	**0,043**	1,18 [0,46;1,43] 0,34-2,42	1,19 [0,81;1,99] 0,55-2,17	0,06	0,43 [0,35;0,46] 0,32-0,49	0,22 [0,19;0,48] 0,18-0,56	0,225
Расширение III желудочка	2 [1;3] 0-3	3 [2;3] 0-3	**0,043**	1 [0;2] 0-2	1 [0;2] 0-2	§	3 [2;3] 2-3	3 [3;3] 2-3	0,068	2 [2;2] 0-2	2 [2;2] 1-2	#
Расширение САП	2 [1;2] 1-3	2 [1;3] 1-3	0,068	0 [0;0] 0-1	0 [0;0] 0-1	§	2 [1;3] 1-3	3 [2;3] 1-3	**0,028**	1 [0;1] 0-1	1 [1;1] 0-1	&
Изменение сигнала белого вещества	2 [2;3] 1-3	2 [2;3] 1-3	§	1 [1;1] 0-2	1 [1;1] 0-2	§	1 [1;2] 1-2	2 [1;2] 1-2	0,686	0 [0;1] 0-1	0 [0;1] 0-1	1,0
Расширение ПВП в мозолистом теле	3 [1;3] 1-3	3 [1;3] 1-3	1,0	1 [0;3] 0-3	1 [1;3] 0-3	¶	1 [0;2] 0-3	1 [1;2] 0-3	0,686	0 [0;0] 0-1	0 [0;0] 0-1	§
Расширение ПВП в белом веществе	3 [2;3] 1-4	3 [2;3] 1-4	¶	2 [1;3] 1-4	2 [2;3] 1-4	¶	2 [2;3] 1-3	2 [2;3] 1-3	¶	1 [0;1] 0-1	1 [0;2] 0-2	0,18

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; § недостаточно наблюдений с изменением значений для подсчёта, ни у кого из пациентов не произошло изменения показателя; ¶ недостаточно наблюдений с изменением значений для подсчёта, только у 1 пациента произошло изменение степени расширения ПВП; # недостаточно наблюдений с изменением значений для подсчёта, только у 1 пациента произошло изменение степени расширения III желудочка; & недостаточно наблюдений с изменением значений для подсчёта, только у 1 пациента произошло изменение степени расширения САП.

Значимое нарастание диаметра переднего рога бокового желудочка и степени расширения III желудочка отмечалось также только у пациентов с тяжёлой формой МПС II (p=0,004 и p=0,043 соответственно). В динамике нарастание переднего рога бокового желудочка зарегистрировано у 12 из 14 (86%) пациентов с тяжёлой формой МПС II, нарастание степени расширения III желудочка – у 5 из 14 (36%) больных. Медиана изменения диаметра переднего рога бокового желудочка у мальчиков с тяжёлой формой МПС II составила 0,43 [0,12;0,79] см, минимум – −0,21 см, максимум – 2,02 см. В динамике ни у кого из пяти пациентов размер III желудочка не увеличился более чем на одну степень.

Значимое нарастание степени расширения САП отмечалось только у пациентов с МПС III (p=0,028). При этом нарастание показателя имело место у 6 из 12 (50%) пациентов. У троих детей произошло увеличение САП со 2-й до 3-й степени, у троих – с 1-й до 2-й степени.

Оценка динамики бинарных показателей, проведенная в соответствии с перечнем, описанным в Главе 2, не выявила значимых различий ни в одной из групп пациентов (с тяжёлой формой МПС II, с лёгкой формой МПС II, с МПС III, с МПС IVA).

Таким образом, у пациентов с нейронопатической формой МПС II, в патогенезе которой играют роль процессы атрофии и гидроцефалии, динамическое расширение переднего рога бокового желудочка (p=0,004), расширение III желудочка (p=0,043), сужение вентрикулярного угла (p=0,025), нарастание вентрикулярного индекса (p=0,002) служат маркёрами прогрессирования заболевания. Динамическое нарастание степени расширения САП (p=0,028) и нарастание вентрикулярного индекса (p=0,003) являются маркёрами прогрессирования заболевания у пациентов с МПС III, в патогенезе которого основную роль играет атрофический процесс.

5.5.5. Динамика визуализационных изменений шейного отдела позвоночника и спинного мозга у детей с мукополисахаридозами

В Таблице 42 представлена динамика МР-показателей ШОП и спинного мозга в единой группе пациентов с различными типами МПС (n=42: 1 – с МПС IГ, 3 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 13 – с тяжёлой формой МПС II, 5 – с лёгкой формой МПС II, 9 – с МПС IIIA, 3 – с МПС IIIB, 5 – с МПС IVA, 2 – с МПС VI). Медиана интервала между исследованиями составляла 25 [17;35] месяцев, минимум – 8, максимум – 69 месяцев.

Таблица 42. Динамика показателей МРТ ШОП и шейного отдела спинного мозга у детей с МПС

Показатель*	Пациенты с МПС (n=42)		
	Первая МРТ	Вторая МРТ	***p***
Возраст, мес	81 [54;102] 20-157	113 [77;135] 50-183	<0,001
Дисплазия зубовидного отростка	1 [1;2] 0-2	1 [1;2] 0-2	**0,028**
Утолщение тканей вокруг зуба аксиса	1 [1;1] 0-1	1 [1;1] 0-1	1,0
Стеноз позвоночного канала	0 [0;1] 0-5	1 [0;2] 0-5	**0,005**
Миелопатия	0 [0;0] 0-3	0 [0;0] 0-3	§

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; § недостаточно наблюдений с изменением значений для подсчёта, ни у кого из 42 пациентов не изменилась степень миелопатии.

Как показано в Таблице 42, в динамике у детей с МПС, несмотря на отсутствие изменения медиан и ИКР, отмечалось значимое уменьшение степени дисплазии зубовидного отростка аксиса (p=0,028). При этом дисплазия зуба аксиса уменьшилась у 6 из 42 (14%) детей с МПС: у 4 пациентов (1 – с нейронопатической формой МПС IГ/Ш, 1 – с тяжёлой формой МПС II, 1 – с лёгкой формой МПС II, 1 – с МПС VI) степень дисплазии зубовидного отростка уменьшилась с 1-й до 0-й, у 1 пациента с тяжёлой формой МПС II – со 2-й до 1-й, у 1 пациентки с МПС VI – со 2-й до 0-й. Следует отметить, что уже при первом исследовании все шесть пациентов были старше 24 месяцев, в связи с чем процесс уменьшения дисплазии зуба аксиса нельзя было отнести к естественным возрастным изменениям. Значимых изменений степени утолщения тканей вокруг

зубовидного отростка не было выявлено, что могло быть обусловлено большим шагом (в мм) перехода к следующей степени утолщения, избранным в шкале МР-изменений, предложенной Manara R. и соавт. (2011) [268] и использованной в настоящем исследовании. Нарастание степени стеноза позвоночного канала на уровне ШОП и/или краниовертебрального перехода имело место у 10 из 42 (24%) больных и было статистически значимым (p=0,005). У троих пациентов (2 – с лёгкой формой МПС II, 1 – с МПС IVA) стеноз позвоночного канала увеличился с 0-й до 1-й степени, у четырёх (1 – с МПС IГ, 1 – с нейронопатической формой МПС IГ/Ш, 1 – с ненейронопатической формой МПС IГ/Ш, 1 – с тяжёлой формой МПС II) – с 1-й до 2-й степени, у одной девочки с МПС VI – с 0-й до 2-й степени, у одного мальчика с тяжёлой формой МПС II – с 1-й до 3-й степени. Один мальчик с МПС IVA в интервале между двумя исследованиями перенес оперативное лечение стеноза позвоночного канала с соответствующим увеличением степени стеноза с 4-й до 5-й. Интересно, что нарастание стеноза позвоночного канала отмечалось у пациентов со всеми типами МПС, за исключением пациентов с МПС III (n=12), у каждого из которых имели место нулевые значения степени стеноза на первой и второй МРТ. Степень выраженности миелопатии не наросла ни у кого из пациентов. У мальчика с лёгкой формой МПС II, имевшего сочетание аномалии Киари I и сирингомиелической кисты на уровне C1-C2, за 37 месяцев, разделявших во времени первую и вторую МРТ, произошло нарастание размеров сирингомиелической кисты с 6,5x13,4x8,8 мм до 7,5x17,7x10,5 мм (соответственно в сагиттальной x коронарной x аксиальной плоскости). Значимых изменений формы позвонков и аномалий межпозвонковых дисков в динамике не отмечалось. При этом у большинства пациентов уже на первой МРТ присутствовали платиспондилия (38/42, 91%) и аномалии межпозвонковых дисков (35/42, 83%).

Таким образом, в настоящем разделе показано, что для пациентов с МПС I, II, IVA и VI (p=0,005) характерно динамическое нарастание степени стеноза спинального канала на уровне шейного отдела и/или краниовертебрального

перехода. У пациентов с МПС I, II, VI в динамике может происходить уменьшение дисплазии зубовидного отростка аксиса (p=0,028).

5.5.6. Динамика нейровизуализационных изменений на фоне ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами

Для характеристики влияния ФЗТ на поражение ЦНС был проведён анализ динамики нейровизуализационных показателей (вентрикулярного индекса, вентрикулярного угла, диаметра переднего рога бокового желудочка, степени расширения III желудочка), отражающих прогрессирование заболевания, у 12 пациентов с тяжёлой формой МПС II на фоне непрерывной ФЗТ (Таблица 43). Медиана продолжительности ФЗТ между первым и вторым исследованием составила 22 [13;24] месяца, минимум – 10, максимум – 58 месяцев.

Таблица 43. Динамика показателей МРТ головного мозга у пациентов с нейронопатической формой МПС II на фоне ФЗТ

Показатель*	Пациенты с тяжёлой формой МПС II (n=12)		***p***
	Первая МРТ[#]	Вторая МРТ	
Возраст, мес	72 [40;88] 27-132	90 [60;120] 50-145	0,002
Продолжительность ФЗТ, мес	5 [0;16] 0-37	22 [18;42] 11-77	0,002
Вентрикулярный индекс, %	37 [31;47] 29-66	44 [33;69] 29-80	**0,005**
Вентрикулярный угол, градусы	95 [84;97] 55-120	88 [74;99] 44-111	**0,046**
Диаметр фронтального рога, см	0,76 [0,42;1;24] 0,13-2,56	1,12 [0,47;2,57] 0,19-3,22	**0,01**
Расширение III желудочка	2 [1;3] 0-3	3 [2;3] 0-3	0,068

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; [#]на момент первого обследования ФЗТ не была начата у 3 пациентов, у 1 из них ФЗТ была начата через 13 месяцев после проведения первой МРТ, у 2 пациентов – менее чем через 1 месяц после проведения первой МРТ.

Как показано в Таблице 43, на фоне ФЗТ у пациентов с тяжёлой формой МПС II отмечено значимое нарастание вентрикулярного индекса (p=0,005), сужение вентрикулярного угла (p=0,046), увеличение диаметра переднего рога бокового желудочка (p=0,01). Несмотря на то, что нарастание степени расширения III желудочка не достигло статистической значимости, у 4 из 12

(33%) пациентов произошло увеличение показателя: у 1 – с 0-й до 1-й степени, у 1 – с 1-й до 2-й степени, у 2 – со 2-й до 3-й степени.

В динамике у 23 детей с МПС (1 – с МПС IГ, 3 – с МПС IГ/Ш,1 – с МПС IШ, 11 – с тяжёлой формой МПС II, 5 – с лёгкой формой МПС II, 2 – с МПС VI) на фоне непрерывной ФЗТ были проанализированы три показателя МРТ ШОП: степени стеноза спинального канала на уровне ШОП и дисплазии зубовидного отростка аксиса, продемонстрировавшие значимые изменения при анализе в общей группе детей с МПС, а также степень утолщения тканей вокруг зуба аксиса (Таблица 44). Последний показатель был выбран для выяснения возможности ФЗТ проникать в ткани твёрдой мозговой оболочки и связочного аппарата ШОП и уменьшать их гипертрофию. Медиана продолжительности ФЗТ между первым и вторым исследованием составила 24 [13;36] месяца, минимум – 4, максимум – 69 месяцев.

Таблица 44. Динамика показателей МРТ ШОП и шейного отдела спинного мозга у пациентов с МПС на фоне ФЗТ

Показатель *	Пациенты с МПС (n=23)		***p***
	Первая МРТ[#]	Вторая МРТ	
Возраст, мес	79 [43;96] 20-157	104 [69;135] 50-183	<0,001
Продолжительность ФЗТ, мес	0 [0;29] 0-71	32 [22;59] 4-97	<0,001
Дисплазия зубовидного отростка	1 [1;2] 0-2	1 [0;2] 0-2	**0,028**
Утолщение тканей вокруг зуба аксиса	1 [1;1] 1-1	1 [1;1] 0-1	§
Стеноз позвоночного канала	1 [0;2] 0-5	1 [0;2] 0-5	**0,018**

Примечание.*медиана [ИКР], мин-макс; [#]на момент первого обследования ФЗТ не была начата у 9 пациентов, медиана интервала до начала ФЗТ на момент обследования у них составила 4 [1;6] месяца, мин – 1 неделя, макс – 13 месяцев; § недостаточно наблюдений с изменением значений для подсчёта, только у 1 пациента отмечалось уменьшение степени утолщения тканей вокруг зуба аксиса.

Согласно данным Таблицы 44, у детей с МПС на фоне непрерывной ФЗТ отмечалось значимое (p=0,028) уменьшение дисплазии зуба аксиса. Следует заметить, что уменьшение дисплазии зуба аксиса имело место у тех же шести пациентов (6/23, 26%), для которых положительная динамика по данному

показателю была описана ранее, в Разделе 5.5.5. Несмотря на отсутствие изменения медиан и ИКР, нарастание степени стеноза позвоночного канала у детей с МПС на фоне непрерывной ФЗТ было статистически значимым (p=0,018). Увеличение степени данного показателя отмечено у 7 из 23 (30%) пациентов с МПС. При этом у двоих детей с лёгкой формой МПС II отмечалось нарастание стеноза с 0-й до 1-й степени, у троих пациентов (1 – с МПС IГ, 2 – с МПС IГ/Ш) – с 1-й до 2-й степени, у одной девочки с МПС VI – с 0-й до 2-й степени, у одного мальчика с тяжёлой формой МПС II – с 1-й до 3-й степени.

Таким образом, проведение внутривенной ФЗТ не оказывает положительного влияния на прогрессирующую гидроцефалию и атрофию головного мозга у пациентов с тяжёлой формой МПС II (p=0,005 – для нарастания вентрикулярного индекса, p=0,046 – для уменьшения вентрикулярного угла, p=0,01 – для увеличения диаметра фронтального рога бокового желудочка). С учётом наличия положительной динамики в виде уменьшения дисплазии зубовидного отростка только у пациентов, получающих ФЗТ, и значимости (p=0,028) изменений степени дисплазии зуба аксиса в группе детей с МПС, получающих ФЗТ, можно думать о положительном влиянии ФЗТ на процессы формирования костных структур зуба аксиса. Тем не менее, учитывая значимое (p=0,018) нарастание степени стеноза позвоночного канала на уровне ШОП и/или краниовертебрального перехода у детей с МПС, можно сделать вывод о невозможности предотвратить прогрессирующее накопление ГАГ в твёрдой мозговой оболочке и связочном аппарате позвоночника с помощью ФЗТ.

5.6. Динамика электрофизиологических и клинических проявлений синдрома запястного канала у детей с мукополисахаридозами

Анализ динамики показателей ЭНМГ срединных нервов у 18 детей с МПС (1 – с МПС IГ/Ш, 1 – с МПС IШ, 10 – с тяжёлой формой МПС II, 4 – с лёгкой формой МПС II, 2 – с МПС VI) представлен в Таблице 46 [30].

Продолжительность ФЗТ между первым и вторым исследованием – 17 [12;28] месяцев, минимум – 5, максимум – 40 месяцев.

Таблица 46. Динамика показателей электронейромиографии срединных нервов у детей с МПС на фоне ФЗТ

Показатель*	Первая ЭНМГ[#] n=18	Вторая ЭНМГ n=18	p
Возраст, мес	90 [51;104] 27-161	104 [78;128] 49-200	<0,001
Продолжительность ФЗТ, мес	18 [0;41] 0-51	36 [19;63] 9-90	<0,001
Дистальная латентность М-ответа справа, мс; n=11	4,8 [2,9;6] 2,5-10,4	4,6 [3,1;9,8] 2,8-10,8	0,062
Дистальная латентность М-ответа слева, мс; n=11	5,4 [2,8;6,5] 2,6-9,7	5,3 [2,9;8,4] 2,7-10,5	0,241
СРВ по м. в. справа, м/с; n=18	50 [0;50,9] 0-56,7	44,6 [0;53] 0-55,9	0,295
СРВ по м. в. слева, м/с; n=17	50,5 [38,9;52,8] 0-58	43,8 [0;51,8] 0-57,4	0,064
Амплитуда М-ответа справа, мВ; n=18	3,3 [0;8,3] 0-11	2,9 [0;6,4] 0-12,6	0,346
Амплитуда М-ответа слева, мВ; n=17	2,9 [0,5;6,1] 0-10,2	4,1 [0;5,5] 0-10,6	0,485
Дистальная латентность ПД ч. в. справа, мс; n=7	2 [1,8;3,5] 1,7-3,6	2,1 [1,9;3,2] 1,8-3,9	1
Дистальная латентности ПД ч. в. слева, мс; n=8	2,3 [1,8;3,2] 1,7-4,7	2,7 [2;3] 1,8-4,8	0,327
СРВ по ч. в. справа, м/с; n=15	23,1 [0;49,5] 0-54,9	0 [0;50,2] 0-55,4	0,859
СРВ по ч. в. слева, м/с; n=15	24,5 [0-50] 0-57	23,4 [0;44,2] 0-56,5	0,139
Амплитуда ПД ч. в. справа, мкВ; n=15	7,4 [0;25,1] 0-43,4	0 [0-30,2] 0-46,7	0,594
Амплитуда ПД ч. в. слева, мкВ; n=15	8,6 [0;28] 0-40,2	6 [0;35,7] 0-40,9	0,51

Примечание. *медиана [ИКР], мин-макс; м.в. – моторные волокна; ч.в. – чувствительные волокна; [#]5 пациентов на момент первой ЭНМГ ФЗТ не получали, терапия была начата через 2 [1;3] месяца, мин – через 1 неделю, макс – через 7 месяцев.

По данным проведённого анализа (Таблица 46), значимых различий ни в одном из показателей ЭНМГ не выявлено, что, с учётом длительного интервала между первым и вторым исследованием, может указывать на стабилизацию или замедление патологических изменений срединного нерва и соответственно накопления ГАГ в запястном канале [30]. Однако улучшения

электрофизиологических характеристик срединных нервов в динамике тоже не происходило. Отклонение от допустимых значений медиан основных показателей (дистальной латентности М-ответа, СРВ по сенсорным волокнам и амплитуды ПД чувствительных волокон) во время первого исследования указывало на наличие карпального туннельного синдрома не менее чем у 50% пациентов и исключало обратное развитие изменений срединных нервов на фоне патогенетической терапии к моменту первого исследования у 13 пациентов, начавших получать ФЗТ до первой ЭНМГ. Ни у кого из пациентов, демонстрировавших при первом исследовании отсутствие М-ответа (n=5) и/или ПД сенсорных волокон (n=6), не происходило восстановления проведения по моторным или сенсорным волокнам на фоне ФЗТ. У части пациентов отсутствие электрофизиологического ответа сенсорных (n=2) или моторных волокон (n=3) появилось лишь на втором исследовании. По данным первой ЭНМГ у всех этих пациентов фиксировались показатели, свидетельствующие о страдании соответствующих моторных и/или сенсорных волокон.

Из 18 пациентов, для которых описана динамика ЭНМГ на фоне ФЗТ, 5 пациентов с сохранным интеллектом (1 – с МПС IШ, 2 – с лёгкой формой МПС II, 2 – с МПС VI) предъявляли жалобы на парестезии в области пальцев и/или кистей рук, и/или предплечий. Все пациенты начинали или продолжали предъявлять данные жалобы на фоне проведения ФЗТ. Один из них, мальчик с лёгкой формой МПС II, также указывал на боли в лучезапястных суставах, появившиеся через 8 месяцев от начала ФЗТ. У пяти из десяти пациентов с тяжёлой формой МПС II на фоне проведения ФЗТ отмечались нарушения поведения в виде помещения пальцев кисти (или большого пальца кисти) в рот, их прикусывания и сосания. Указанное поведение, согласно данным литературы, может быть отнесено к проявлению болевого синдрома и парестезий у пациентов с нарушением речи и интеллекта [181, 207]. Один из данных пяти детей с тяжёлой формой МПС II, наблюдавшийся в динамике до 7 лет 8 месяцев и на указанный момент сохранявший способность к коммуникации, также предъявлял жалобы на боли в области кистей и предплечий. Данные жалобы у пациента появилась через 13

месяцев от начала ФЗТ. У всех 18 пациентов имела место неловкость мелкой моторики, которая сохранялась на фоне проведения ФЗТ. Гипотрофия мышц тенара также оставалась неизменной, несмотря на проводимую терапию.

В настоящем разделе показано, что у детей с МПС I, II и VI, получающих ФЗТ в течение медианного периода времени, равного 17 [12;28] месяцам, не происходило значимого ухудшения электрофизиологических показателей состояния срединных нервов, что возможно расценить как стабилизацию или замедление компрессии срединных нервов и соответственно накопления ГАГ в запястном канале на фоне лечения [30]. Однако, отсутствие положительной динамики в электрофизиологическом состоянии срединных нервов демонстрирует невозможность обратного развития изменений на фоне внутривенного введения рекомбинантного фермента, в связи с чем пациентам, несмотря на патогенетическое лечение, следует рекомендовать регулярное проведение электрофизиологического, ультразвукового и клинического исследования срединных нервов и при наличии показаний рассматривать оперативное лечение.

ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании представлен анализ данных о возрасте и особенностях манифестации и установления диагноза, а также результаты изучения динамики соматических, лабораторных и неврологических проявлений МПС на фоне внутривенной ФЗТ и разбор естественного течения нейронопатических МПС у детей, наблюдавшихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в течение 10-летнего периода.

Проведённый нами анализ дебютных симптомов в группе детей с различными типами МПС (n=122) позволил выделить 11 наиболее частых (встречающихся у 5 и более % пациентов) первых признаков заболевания: *пупочные и/или паховые грыжи* (у 30% детей), *тугоподвижность суставов* (у 16% детей), *шумное дыхание* (у 16% детей), *огрубение черт лица* (у 9% детей), *изменения со стороны сердца в виде клапанной патологии и/или кардиомиопатии* (у 8% детей), *задержку речевого развития* (у 7% детей), *макроцефалию* (у 6% детей), *расширение ликворных пространств по НСГ* (у 6% детей), *дисплазию тазобедренных суставов* (у 6% детей), *деформацию грудной клетки* (у 5% детей), *наличие положительного теста ОАЭ* в первые дни жизни (у 5% детей) (Таблица 11). Большинство отмеченных нами наиболее ранних соматических симптомов МПС (*паховые и/или пупочные грыжи, тугоподвижность суставов*, *огрубение черт лица, макроцефалия/изменение формы черепа, деформация грудной клетки, дисплазия тазобедренных суставов*) согласуются с представленными в литературе описаниями изучаемой группы заболеваний [6, 19, 24, 77, 98, 104, 106, 117, 154, 165, 199, 203, 244, 248, 260, 272, 285, 293, 294, 298, 306, 354, 383, 391, 392, 398, 413, 440, 451]. Выделенное нами в качестве дебютного симптома появление *шумного дыхания*, часто фиксируемого родителями и/или врачами, предшествовало возможности сделать вывод о частых респираторных инфекциях, на которые указывает ряд специалистов [19, 77, 98, 106, 117, 199, 244, 272, 281, 306, 354, 383, 398, 413, 451]. *Изменения клапанов сердца и/или признаки кардиомиопатии* в качестве первых симптомов МПС в литературе упоминаются

редко и в основном у пациентов с МПС IГ и МПС VI [104, 203]. Данные настоящего исследования о раннем поражении сердца не только у пациентов с МПС IГ и МПС VI, но и у пациентов с МПС II и III могут быть обусловлены большей доступностью методов УЗИ в последние годы. Значимость *положительного результата аудиологического скрининга новорожденных* подчёркивали Holt J.B. и соавт. (2011), продемонстрировавшие, что частота патологических результатов у детей с тяжёлой формой МПС II (8%) превышает таковую в общей популяции детей [199]. На пренатально диагностируемую *вентрикуломегалию* у пациентов с синдромом Хантера указывали Lampe C. и соавт. (2014) [244], на *гидроцефалию* по данным НСГ у детей первого полугодия жизни с МПС I и II – Бучинская Н.В. (2016) [7].

Редко регистрируемыми в общей популяции детей раннего возраста [90, 110] и достаточно специфичными симптомами для МПС являются следующие, не выявленные в дебюте в большом % случаев, в силу долевого распределения типов МПС в нашей группе больных: *кифоз/деформация позвоночника* и *помутнение роговицы.* Кифоз, наиболее заметный в положении сидя, представлен в литературе как ранний признак МПС IГ и МПС II [154, 199, 244, 260, 272, 354, 451]; деформации позвоночника в виде кифоза и/или сколиоза упоминаются в описаниях как первые признаки МПС IVA [77, 285, 306, 391, 392]. Помутнение роговицы возможно в дебюте МПС I и МПС VI [117, 203, 248, 260, 383, 413].

В связи с отсутствием неонатального скрининга на МПС в Российской Федерации и продемонстрированной в настоящем исследовании поздней (на стадии развития мультисистемного поражения) диагностикой МПС в реальной клинической практике, представляется рациональным обозначение показаний к селективному скринингу детей, направленному на раннее распознавание рассматриваемой группы ЛБН. С учётом частоты и/или специфичности дебютных признаков, выявленных при анализе анамнеза наших пациентов, и принимая во внимание приведённые выше данные литературы, в показания к селективному скринингу следует включить следующие 11 проявлений: *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, данные о снижении слуха по результатам аудиологического исследования, помутнение роговицы.

Включение в показания к селективному скринингу обозначенных в настоящем исследовании и описанных в литературе крайне неспецифичных первых признаков нейронопатического течения (задержки речевого и психического развития, двигательной расторможенности, повышенной возбудимости, нарушений сна, расширения ликворных пространств по НСГ) представляется нецелесообразным в связи с дебютом с соматических проявлений единственной нейронопатической формы МПС (синдрома Гурлер), для которой в настоящее время существуют эффективный метод предотвращения прогрессирующего поражения ЦНС. Представленный вариант селективного скрининга может стать оптимальным методом диагностики ненейронопатических форм МПС на ранних стадиях заболевания, что имеет особую значимость для своевременного начала ФЗТ.

Анализ данных анамнеза с использованием медицинской документации с места жительства и сведений, сообщаемых родителями, о сроках появления того или иного симптома показал, что заболевание у описываемых нами детей с различными типами МПС (n=122) дебютирует в возрасте, медиана которого соответствует 5 [0;12] месяцам; при этом 75 процентиль возраста дебюта у пациентов с нейронопатической формой МПС I не превышает 2 месяцев, а у пациентов с тяжёлой формой МПС II, лёгкими формами МПС I и II и у пациентов с МПС IVA – 12 месяцев. Манифестация заболевания происходит до 18 месяцев жизни у 75% пациентов с МПС III. Только у пациентов с МПС VI медиана возраста дебюта заболевания относилась ко 2-му году жизни (14 [12;36] месяцам). Описанный в настоящем исследовании возраст дебюта симптоматики у пациентов с лёгкой формой МПС I, с МПС II, III и IVA был меньше описанного ранее возраста манифестации данных типов МПС, относящегося к 2-му–8-му годам

жизни, что может быть частично обусловлено включением в нашу группу только пациентов детского возраста, и, как следствие, сужением спектра тяжести у рассматриваемых нами больных [19, 117, 199, 221, 260, 272, 285, 286, 306, 354, 402, 451, 452]. Однако, на фоне введения в клиническую практику патогенетического лечения большое внимание стало уделяться своевременному выявлению симптомов МПС, что находит своё отражение в более поздних публикациях, указывающих на более раннюю клиническую манифестацию заболевания: у пациентов с МПС IГ/Ш – в медианном возрасте 0,8 года [117], у детей с МПС II –в среднем/медианном возрасте 6,8 месяца – 1 года [198, 294, 322].

Установленный в нашем исследовании общий возраст диагностирования МПС различных типов у детей в Российской Федерации (медиана – 3,8 года; минимум – 0,25, максимум – 12,5 года) в целом соответствовал таковому в различных странах мира. Так, в Бразилии (2014) [288], Италии (2009, 2013) [149, 281], Нидерландах (2013) [91], Турции (2019) [82], Тайвани (2016) [255] средние/медианные значения возраста установления диагноза МПС варьировали от 2,5 до 5,2 года, а минимальные и максимальные значения от 0 до 6 месяцев и от 16 до 54 лет соответственно. Нами показано значимо более позднее установление диагноза пациентам с ненейронопатическими МПС по сравнению с пациентами с нейронопатическими МПС ($p=0,005$), среди которых быстрее всех диагноз устанавливался больным с самыми яркими фенотипическими проявлениями – детям с МПС IГ ($p<0,001$ по сравнению с пациентами с тяжёлой формой МПС II и с МПС III).

У обследованных нами детей с различными типами МПС (n=122) временной интервал между возрастом возникновения первых клинических проявлений и возрастом лабораторного подтверждения диагноза (диагностическое промедление) составлял 3 года (медиана – 36 [17;55] месяцев) и был меньше показателя, приводимого бразильскими исследователями (n=45, медиана – 44,6 месяца) [288], и практически совпадал с показателем, представленным мексиканскими специалистами (n=18, средний показатель – 32 месяца) [108]. Длительное диагностическое промедление, превышающее 2,5 года,

было характерно для тяжёлой и лёгкой форм МПС II, для МПС III и для МПС VI. В то же время, по данным международного наблюдательного регистра МПС II, медиана указанного показателя соответствовала 1,3 года [294]. Buhrman D. и соавт. (США, 2014) приводят медиану диагностического промедления, равную 24 месяцам, для МПС IIIA [98], а Kuiper G.A. и соавт. (Нидерланды, 2018) – 33 месяцам для различных подтипов МПС III [235]. Особенно продолжительный интервал между возрастом возникновения первых клинических проявлений и возрастом лабораторного подтверждения диагноза выявлен нами у пациентов с ненейронопатическим течением МПС I (медиана – 49 месяцев) и у пациентов с МПС IVA (медиана – 49,5 месяца). Примечательно, что у наших пациентов с лёгкой формой МПС I диагностическое промедление приблизительно на 2 года превысило соответствующий показатель у пациентов с синдромом Шейе международного регистра МПС I (медиана – 2 года) [117, 383] и у пациентов с фенотипом, не соответствующим синдрому Гурлер, включённых в упоминаемый ранее анализ голландских специалистов (медиана – 28 месяцев) [235]. Следует отметить, что во всех упоминаемых выше зарубежных исследованиях возраст дебюта симптоматики превышал таковой у наших пациентов, что частично обусловило различия в показателях диагностического промедления. Таким образом, проведённый анализ показал, что наибольшую сложность для российских врачей представляет диагностика двух ненейронопатических типов МПС – лёгкой формы МПС I и МПС IVA, о чём свидетельствуют превышающие 4 года медианы диагностического промедления. Помимо отсутствия нейродегенеративного течения, общим для данных типов является отсутствие или малая выраженность Гурлер-подобного фенотипа, в частности характерного лицевого дизморфизма.

В настоящем исследовании описано повышение показателей АЛТ и АСТ у пациентов с МПС, сопровождающимися накоплением гепарансульфата (МПС I, II и III), в 48 и 42% случаев соответственно. Кроме того, нами показана нормализация показателей под воздействием ФЗТ у детей с МПС I и II ($p<0,001$ для обоих показателей). Данные о нарушении функции печени при МПС в

литературе противоречивы и немногочисленны. Ранее на повышение уровня трансаминаз в крови у детей с МПС указывали Бучинская Н.В. (2016) [7], Дворяковская Г.М. и соавт. (2010) [15], Krawiec P. и соавт. (2014) [232], Truxal K.V. и соавт. (2016) [394]. В то же время, Clarke L.A. (2016) [104] и Wraith J.E. и соавт. (2008) [440] сообщали, что отложение ГАГ в печени у пациентов с МПС I и II не приводит к нарушению её функции. Учитывая упоминаемую в литературе взаимосвязь ночной гипоксемии и повышения ферментов цитолиза, кроме непосредственного накопления ГАГ в печени, дополнительной причиной развития гипертрансаминаземии у пациентов с МПС может быть ночная гипоксемия [80, 310]. Продемонстрированное в нашем исследовании положительное влияние ферментозаместительных препаратов на показатели ферментов печени важно для пациентов с данными ЛБН, в связи с необходимостью назначения некоторым больным сопутствующей симптоматической терапии с потенциально гепатотоксическим действием, в первую очередь противосудорожной терапии.

Нами также показано, что у 22% детей с МПС, сопровождающимися накоплением гепарансульфата (МПС I, II, III), по данным лабораторного обследования имела место тромбоцитопения. Примечательно, что одному из описанных нами пациентов по поводу развившейся в возрасте 2,5 месяцев тромбоцитопенической пурпуры проводилась терапия внутривенным иммуноглобулином с положительным эффектом. Значимого влияния ФЗТ на нормализацию уровня тромбоцитов нами, однако, не выявлено, что может быть связано с малым количество больных с наличием тромбоцитопении. Важно отметить, что тромбоцитопения не входит в классический симптомокомплекс ни при одном из типов МПС. Однако в литературе имеются единичные сообщения о тромбоцитопении у пациентов с МПС II и III [1, 103, 107, 280, 297, 319, 337, 375, 396]. Интересно, что ряд авторов также описывает эффективность иммуномодулирующей/иммуносупрессивной терапии и указывает на клиническую трактовку данной тромбоцитопении как идиопатической (иммунной) [1, 319, 335, 337, 396]. В двух публикациях упоминается нарастание

числа тромбоцитов на фоне внутривенной ФЗТ у пациентов с синдромом Хантера [103, 297], в одной публикации – развитие тромбоцитопении на фоне резкой отмены ФЗТ у двух пациентов с тяжёлой формой МПС II [217]. Несмотря на наличие повторяющихся публикаций, описывающих тромбоцитопению у пациентов с МПС, отсутствует единое мнение о её патогенезе. Одними из возможных механизмов тромбоцитопении у пациентов с МПС, как и у пациентов с болезнью Гоше, могут быть гиперспленизм и накопление патологического субстрата в костном мозге [5, 72, 113, 260, 280]. По мнению Uz B. и соавт. (2012), тромбоцитопения у описываемого ими пациента с МПС II могла иметь аутоиммунную этиологию, связанную с накоплением в тканях ГАГ, вызывающих хроническую антигенную стимуляцию [396]. Развивая данную идею, следует предположить, что у больных, в циркуляторном русле которых повышено содержание гепарансульфата, имеющего структурное и функциональное сходство с гепарином [387, 388, 424], не исключено развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении [314]. В пользу данного предположения свидетельствует факт наличия тромбоцитопении как в нашем исследовании, так и в литературных сообщениях исключительно у пациентов с МПС, сопровождающимися накоплением гепарансульфата. Кроме того, аутоиммунную этиологию подтверждают сообщения о положительном ответе на терапию иммуноглобулином [314]. Случаи спонтанного синдрома гепарин-индуцированной тромбоцитопении после ортопедических хирургических вмешательств, в частности коленной артропластики, представлены рядом авторов [83, 144]. Данное состояние, по мнению исследователей, обусловлено выходом в кровь во время операции на суставах ГАГ, являющихся гепариноподобными веществами [49, 83, 144, 421, 422]. Кроме того, возникновение тромбоцитопении на фоне отмены ФЗТ у двух пациентов с тяжёлой формой МПС II, описанное Jurecka A. и соавт. (2012), позволяет связать гематологические проявления с выходом в циркуляторное русло большого количества ГАГ [217]. Таким образом, нельзя исключить возможности развития аутоиммунного варианта гепарин-индуцированной тромбоцитопении у пациентов с сопровождаемыми накоплением

гепарансульфата МПС. Данное предположение требует проведения дальнейших исследований, включающих определение антител к комплексу тромбоцитарного фактора-4/гепарина, анализ гепарин-индуцированной агрегации тромбоцитов и анализ высвобождения серотонина. Представляется целесообразным изучение у пациентов с МПС таких дополнительных независимых факторов предрасположенности к аутоиммунному ответу на циркулирующие ГАГ, как антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA-антигены) и иммуноглобулин-подобные рецепторы клеток естественных киллеров (KIR) [224, 314].

Изучение лабораторных показателей у наших пациентов с МПС на фоне АЭТ выявило падение уровня тромбоцитов и альбумина при применении вальпроевой кислоты. При этом вычисленная в настоящем исследовании частота развития тромбоцитопении (69%) у детей с МПС на фоне терапии вальпроевой кислотой превышает (p=0,003, критерий хи-квадрат) описанную в литературе частоту развития данного нежелательного явления у больных с эпилепсией без сопутствующей метаболической патологии (1-32%) [59, 130, 230, 277, 408], что может быть обусловлено патогенетическими механизмами МПС, способствующими тромбоцитопении и обсуждаемыми выше. В литературе описаний гипоальбуминемии у детей с МПС мы не встретили. Однако, гипоальбуминемия у детей с тяжёлой неврологической патологией, получающих вальпроевую кислоту, была описана Rugino T.A. и соавт. (2003) [344]. Механизм развития гипоальбуминемии на фоне терапии вальпроевой кислотой не изучен [344]. Нельзя исключить неблагоприятный эффект вальпроевой кислоты на синтез альбумина в печени, подверженной изменениям, связанным с накоплением ГАГ, у пациентов с МПС.

Проведённый нами анализ эффективности и безопасности патогенетической терапии МПС представляет собой моноцентровое исследование динамики соматических, лабораторных, нейровизуализационных и нейрофизиологических показателей у достаточно большой группы детей с МПС (n=64) на фоне длительной ФЗТ в реальной клинической практике ФГАУ «НМИЦ здоровья

детей». Примечательно, что 47 (9 – с МПС IГ, 1 – с МПС IГ/Ш, 37 – с тяжёлой формой МПС II) из 64 (73%) получающих ФЗТ участников настоящего исследования имели нейронопатическое течение заболевания. Ранее в трёх диссертационных работах, выполненных в Российской Федерации, были затронуты вопросы клинической картины и ФЗТ МПС у детей. Вашакмадзе Н.Д. (2019) в своей диссертации описала тяжесть и общую динамику соматических проявлений у детей с МПС, наблюдавшихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», не останавливаясь при этом на изолированном влиянии ФЗТ на большинство показателей [10]. Бучинская Н.В. (2016) привела данные о динамике ряда ключевых клинических проявлений на фоне ФЗТ, проводимой в течение 1 года, у детей с МПС (n=13: 9 – с МПС I, 4 – с МПС II), наблюдавшихся в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации [7]. Михайлова С.В. (2010) представила клинические случаи применения ларонидазы у троих пациентов с МПС I [24].

Описанное в настоящем исследовании снижение уровня ГАГ в моче на фоне ФЗТ (продолжительностью до 90 месяцев) у детей с МПС I, II и VI (n=33, p<0,001) показывает эффективность в отношении снижения нагрузки патологическим субстратом длительно проводимого лечения в реальной клинической практике. Возможность препаратов ларонидазы, идурсульфазы и галсульфазы снижать и длительно поддерживать уровни ГАГ на более низком по сравнению с базовым уровне ранее была представлена в ряде международных и зарубежных исследований, основанных на результатах реальной клинической практики [190, 248, 258, 296, 322, 369]. Следует отметить, что в нашем анализе динамики уровня ГАГ на фоне продолжительной ФЗТ, продемонстрировавшем значимое падение показателя, 23 из 33 (70%) пациентов относились к нейронопатическим формам МПС. Кроме того, нами показано статистически значимое (p=0,002) по сравнению с базовым уровнем уменьшение рассматриваемого биомаркёра через 27 месяцев терапии изолированно в группе 15 мальчиков с тяжёлой формой МПС II. Полученные результаты говорят об эффективности ФЗТ в отношении снижения уровня патологического субстрата у

детей с нейродегенеративным течением МПС и соответствуют данным Lampe C. и соавт. (2014) о снижении экскреции ГАГ у пациентов детского и взрослого возраста с тяжёлой формой МПС II (n=22) на фоне ФЗТ [245]. В настоящем исследовании также показано статистически значимое (p=0,003) уменьшение показателя экскреции ГАГ на фоне ФЗТ в малоизученной возрастной группе – у мальчиков с синдромом Хантера, начавших лечение в возрасте младше 60 месяцев (n=11). Несмотря на показанную эффективность ФЗТ в отношении снижения экскреции ГАГ, медианы уровней ГАГ в % превышения верхней границы возрастной нормы ни в одной из групп наших пациентов не достигали нулевых значений, что свидетельствует о сохранении резидуальной активности заболевания и может объяснить полученные нами клинические результаты ответа на терапию. Указания на отсутствие нормализации общего уровня ГАГ в моче на фоне ФЗТ у пациентов с МПС I, II и VI [92, 105, 153, 159, 166, 201, 203, 227, 247] и на сохранение повышенной концентрации дерматансульфата в плазме крови, а также дерматан-, гепарансульфата и дисульфатированных дисахаридов в моче пациентов, получающих ФЗТ [111, 112, 123, 247], также встречаются в литературе.

Показанное в настоящей работе наличие гепатомегалии у 63% (25/40) и спленомегалии у 43% (17/40) детей с МПС на фоне продолжительной ФЗТ (медианной длительностью 32 месяца), несмотря на статистически значимый положительный эффект лечения в отношении нормализации размеров внутренних органов, свидетельствует о невозможности достичь обратного развития органомегалии и/или полностью предотвратить накопление субстрата у всех пациентов. Предполагаемым объяснением подобного ответа на терапию может быть факт преобладания в анализе пациентов с тяжёлыми формами МПС. Соответствующие результаты получены и при исследовании динамики размеров паренхиматозных органов у детей с тяжёлой формой синдрома Хантера, показавшем наличие гепато- и спленомегалии на фоне ФЗТ (медианной продолжительностью 32 месяца) у 68% (19/28) и 46% (13/28) пациентов соответственно. Данные литературы также свидетельствуют о том, что

нормализация размеров печени более характерна для пациентов с лёгкими фенотипами МПС I, II и VI [105, 227, 297, 299, 320, 369, 389, 437].

В настоящем исследовании показано положительное влияние ФЗТ на миокард в виде уменьшения толщины МЖП в общей группе пациентов с синдромом Хантера (n=35, p=0,028), в группе пациентов с тяжёлой формой синдрома Хантера (n=28, p=0,037) и у детей с синдромом Хантера, начавших ФЗТ в возрасте старше 60 месяцев (n=16, p=0,017). Показатели толщины МЖП во всех остальных группах и показатели толщины ЗСЛЖ оставались стабильными, и их 75 процентиль не превышал нормальных значений. Однако, несмотря на проведение патогенетической терапии, в группе детей с различными типами МПС (n=45), в группе детей с МПС II (n=35) и в группе детей с МПС II, начавших ФЗТ до 60 месяцев жизни (n=18), отмечалось статистически значимое (p=0,004, p=0,028 и p=0,05 соответственно) нарастание регургитации на АоК. Опубликованные ранее сведения о динамике патологических проявлений со стороны сердца на фоне ФЗТ у больных с МПС противоречивы и в большинстве случаев основаны на анализе смешанных по возрасту групп, включающих как детей, так и взрослых. Лишь в небольшом числе публикаций состав участников ограничен возрастом 18 лет [91, 95, 134, 201, 203, 389, 437]. Ранее специалистами были опубликованы данные об уменьшении гипертрофии МЖП или индекса массы миокарда левого желудочка на фоне ФЗТ у пациентов с различными типами МПС, начавших ФЗТ до 12 лет [255], у детей и взрослых с МПС I [258, 437], у детей и взрослых с МПС II [91, 134, 296, 322] и у пациентов с МПС VI [92, 93, 190, 222]; а также данные об уменьшении толщины ЗСЛЖ у детей с МПС I [95] и у пациентов с МПС VI [222]. Ранее нарастание регургитации на МК и/или АоК у детей и взрослых с МПС I, II и VI на фоне ФЗТ описано зарубежными специалистами [92, 93, 149, 190, 201, 203, 220, 248, 369, 389]. При этом другие специалисты представили данные о стабилизации состояния клапанных структур, в том числе АоК, у пациентов с МПС на фоне ФЗТ [82, 222, 255].

У обследованных нами детей с МПС (n=15), большая часть из которых относилась к тяжёлому фенотипу, статистически значимых изменений

показателей КРМ на фоне непрерывной ФЗТ, продолжительностью 37 месяцев, выявлено не было, что, с учётом подробно описанного в литературе прогрессирующего естественного течения заболевания, свидетельствует о стабилизации показателей дыхания во сне у детей с МПС на фоне терапии. По результатам первого и второго КРМ медианы показателя ИАГ соответствовали лёгкой степени СОАС, медианы индекса десатурации были минимально повышены, медианы средней SpO2 соответствовали нормальным значениям, а медианы минимальной SpO2 были незначительно снижены (Таблица 17). При этом нельзя исключить, что отсутствие положительной динамики у наших больных могло быть обусловлено проведением первого КРМ через 6 и более месяцев от начала лечения у 10 из 15 детей. Информация о влиянии длительно проводимой ФЗТ на характеристики дыхания по данным полисомнографии и/или КРМ у пациентов с МПС детского возраста в литературе немногочисленна. Кроме того, в большинстве исследований, рассматривающих влияние ФЗТ на показатели дыхания во сне, не приводятся данные о сопутствующих лечебных мероприятиях, влияющих на обструкцию верхних дыхательных путей, что не позволяет в полной мере судить об изолированной эффективности вводимого внутривенно рекомбинантного фермента. Тем не менее, ранее проведенные исследования, многие из которых являлись дорегистрационными, сообщали о положительной динамике или стабилизации показателей дыхания во сне у большинства пациентов с МПС I, II и VI на фоне ФЗТ [92, 105, 135, 187, 201, 220, 259, 297, 369, 437, 438].

Полученные нами данные о динамике состояния слуха на фоне ФЗТ у 20 детей с МПС свидетельствуют о стабилизации степеней тугоухости. Однако следует учесть, что у 14 пациентов первое сурдологическое обследование было проведено уже на фоне ФЗТ, что могло привести к недооцениванию положительной динамики. Преобладание улучшения по кондуктивному компоненту тугоухости и ухудшения по сенсоневральному – позволяет предполагать, что ФЗТ с большей долей вероятности способна воздействовать на кондуктивную, а не на сенсоневральную тугоухость. Наше наблюдение

соответствует результатам, полученным на экспериментальных животных. Так, Hong S.H. и соавт. (2012) продемонстрировали, что на фоне ФЗТ у мышиных моделей МПС II возможно частичное предотвращение накопления ГАГ и возникновения экссудата в среднем ухе; однако, несмотря на ФЗТ, в мембране Рейсснера, базилярной мембране, спиральном ганглии, спиральной связке происходило накопление лизосомных вакуолей, в спиральном ганглии имели место потеря и изменение ганглиозных клеток, появление глиальных клеток [200]. Немногочисленные данные литературы также указывают на стабилизацию показателей слуха или замедление прогрессирования тугоухости на фоне ФЗТ у пациентов с МПС [50, 92, 189, 227, 322].У описываемых нами пациентов с МПС I, II и VI, несмотря на достаточно длительный период лечения, динамики в состоянии миндалин (n=30) и аденоидов (n=28) на фоне ФЗТ также не продемонстрировано, что, с одной стороны, возможно рассматривать как стабилизацию состояния лимфоидной ткани носоглотки, а с другой, учитывая сохранение высоких значений показателей, – как невозможность обратного развития проявлений. Отсутствие влияния ФЗТ на гипертрофию нёбных и глоточной миндалин ранее было показано Tomanin R. и соавт. (2014) у пациентов детского возраста с МПС II, Dualibi A.P. и соавт. (2016) – у пациентов с МПС I, большая часть которых относилась к синдрому Гурлер [135, 389].

Подводя итог анализа влияния ФЗТ на соматические и лабораторные показатели у детей с МПС, следует заключить, что внутривенное введение рекомбинантного белка имеет в большей степени превентивный эффект на прогрессирующее поражение органов, происходящее на фоне непрерывного накопления субстрата. Сохранение повышенной экскреции ГАГ не менее чем у 50% больных на фоне ФЗТ указывает на сохранение резидуальной активности первичного звена патогенеза – накопления субстрата. При этом на вторичные патологические каскады рекомбинантный белок повлиять не способен, что также подтверждается полученными результатами, не продемонстрировавшими обратного развития и/или полного предотвращения изменений в большинстве тканей. Таким образом, очевидно, что «терапевтическим окном» для

рассматриваемой терапии является доклиническая стадия заболевания, а максимальный эффект следует ожидать от начатой в раннем возрасте терапии.

В нашем исследовании продемонстрирован удовлетворительный профиль безопасности ФЗТ у 96% детей с МПС I, II и VI, получающих лечение более 3 месяцев. Частота нежелательных явлений, связанных с инфузиями, у детей с МПС II и МПС VI в нашем исследовании (69% и 60% соответственно) совпадала с таковой у пациентов с данными типами МПС, получавших еженедельные введения ферментозаместительных препаратов в базовых и долгосрочных клинических испытаниях (53-68,8% и 42-71% соответственно) [183-185, 187, 292, 299]. Частота нежелательных явлений, связанных с инфузиями ларонидазы, у наших больных с МПС I (21%), вероятно, была недооценена в связи с малым количеством участников (n=14). Так, в долгосрочном исследовании ларонидазы, включавшем 45 пациентов с лёгкими формами МПС I, частота реакций, связанных с инфузиями, составила 53% [105]. Показанное в настоящей работе динамическое снижение частоты впервые возникших нежелательных явлений, связанных с инфузиями ферментозаместительных препаратов, соответствует данным базовых и долгосрочных клинических исследований препаратов для ФЗТ МПС I и II, а также данным международного наблюдательного исследования синдрома Хантера [99, 105, 299]. Отмеченные в нашем исследовании изменения лабораторных данных, соответствующие нефротическому синдрому, у пациентов с МПС II на фоне ФЗТ выявлены впервые. В литературе имеют место единичные описания аллоиммунной нефропатии с нефротическим синдромом на фоне проведения ФЗТ: у пациента с болезнью Помпе во время высокодозной экспериментальной ФЗТ рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой, у пациента с болезнью Фабри и у пациента с МПС VI [125, 204, 249]. Нельзя исключить, что лабораторные отклонения у наших больных также свидетельствуют об аллоиммунном поражении почек на фоне введения чужеродного рекомбинантного белка. Кроме того, учитывая описанную нами гипоальбуминемию у пациентов с МПС на фоне терапии вальпроевой кислотой, следует заключить, что патогенетическая и симптоматическая терапия больных с

нарушениями обмена ГАГ может приводить к развитию гипоальбуминемии, требующей, таким образом, регулярного лабораторного контроля.

В настоящем исследовании был продемонстрирован быстрый регресс неврологических функций и усугубление нарушений сна и поведения у пациентов с нейронопатической формой МПС II (n=4) после отмены ФЗТ. О подобном эффекте прерывания патогенетического лечения у пациентов с синдромом Хантера ранее также сообщали Jurecka A. и соавт. (2012), описавшие перерыв в ФЗТ, продлившийся от 2 до 8 месяцев, у пяти пациентов с нейронопатической формой МПС II [217]. Опубликованные Wegrzyn G. и соавт. (2007) [425], Anbu A.T. и соавт. (2006) [62], Jurecka A. и соавт. (2012, 2014) [214, 217] статьи описывают нарастание экстраневральных проявлений у пациентов с ненейронопатической формой МПС I, у пациентов с МПС II и VI после прекращения лечения. Недостаточное изучение вопроса клинических последствий прекращения ФЗТ у пациентов с МПС приводит к сохранению в ряде стран (Соединённом Королевстве, Канаде, Бразилии, Австралии) действующих рекомендаций по её отмене в случаях отсутствия улучшений или отсутствия стабилизации клинических показателей, при появлении признаков нейронопатического течения заболевания; а также при развитии сопутствующего, в том числе жизнеугрожающего или тяжёлого, состояния, не предполагающего положительного эффекта от ФЗТ [163, 178-180, 295, 334, 411, 412, 441, 442]. Согласно предположению Wegrzyn G. и соавт. (2004), у пациентов с МПС, не получающих ФЗТ, в ответ на накопление ГАГ происходит ингибирование их синтеза. При введении рекомбинантного фермента происходит распад накопившихся ГАГ, приводящий к восстановлению ингибированного при естественном течении заболевания синтеза мукополисахаридов. Внезапная отмена ФЗТ может сопровождаться значительным отставанием ответа регуляторных систем, ответственных за нарушение синтеза патологического субстрата, в результате чего происходит более интенсивное, чем при естественном течении болезни, накопление ГАГ [426]. Возможность реализации описанных Wegrzyn G. и соавт. (2004) [426] патогенетических механизмов в «забарьерном» органе

(головном мозге) представляется не ясной и требует дальнейшего изучения. Наиболее вероятным механизмом быстрого нарастания неврологической симптоматики у пациентов с нейронопатической формой синдрома Хантера на фоне отмены ФЗТ, на наш взгляд, может являться прогрессирование гидроцефалии, развивающейся параллельно с нейродегенеративным процессом и дающей сходную симптоматику. К сожалению, нейровизуализационная картина, а также показатели давления ЦСЖ до и после отмены ФЗТ не были доступны ни в нашем исследовании, ни в исследовании Jurecka A. и соавт. (2012) [217]. Тем не менее, в пользу данного предположения может свидетельствовать описанное Jurecka A. и соавт. (2014) быстрое прогрессирование гидроцефалии, потребовавшей оперативного лечения, у пациентки с МПС VI на фоне отмены галсульфазы [214]. Кроме того, отмеченное некоторыми зарубежными специалистами улучшение состояния белого вещества у пациентов с МПС I на фоне ФЗТ [274, 369, 397, 420] может быть объяснено уменьшением трансэпендимального отёка за счёт улучшения функции находящихся вне ГЭБ пахионовых грануляций. Таким образом, несмотря на то, что прогрессирование гидроцефалии на фоне ФЗТ продолжается, нельзя исключить реализующегося за счёт влияния рекомбинантного фермента на состояние оболочек головного мозга замедления патологического процесса и последующего быстрого нарастания нарушений реабсорбции ЦСЖ при отмене терапии. Данная концепция требует дальнейшего изучения, а также учёта в клинической практике, и предупреждает об опасности отмены однажды начатой ФЗТ у пациентов с МПС I, II и VI, предрасположенных к развитию гидроцефалии.

В последние годы, в связи с развитием новых методов терапии, медицинская литература стала активно пополняться публикациями проводимых в разных странах исследований естественного течения синдрома Санфилиппо [98, 114, 129, 195, 256, 265, 266, 282, 307, 399, 401], при этом работ, посвящённых неврологическим проявлениям синдрома Хантера, значительно меньше [199, 450-452]. Представленные в Главе 5 описания естественного течения тяжёлой формы МПС II и классического фенотипа МПС III основаны на одноцентровом

когортном исследовании и являются первыми в российской медицинской литературе аналогичными данными. Было показано, что течение нейродегенеративного процесса у детей с МПС II и III происходит однотипно. Неврологические нарушения дебютируют с задержки психоречевого развития, становящейся очевидной к 3-му – 4-му годам жизни. Двигательная расторможенность и нарушения поведения манифестируют с конца 2-го года жизни и до 5 лет. По мере прогрессирования заболевания пациенты с МПС II и III полностью утрачивают речь (на 7-м – 10-м и 6-м – 7-м годах жизни соответственно); развивается недостаточность кортикоспинальных и кортикобульбарных путей, основными проявлениями которой являются утрата самостоятельной ходьбы (на 9-м – 13-м годах жизни) и развитие дисфагии (на 8-м – 12-м и 5-м – 9-м годах жизни соответственно). К 14 годам у большинства пациентов диагностируется эпилепсия. С возрастом регрессируют нарушения поведения и гиперактивность, однако нарастает тяжесть нарушений сна.

Важным с практической точки зрения является описанный в нашем исследовании дебют двигательных нарушений у пациентов с нейронопатическими МПС, представленный утомляемостью при ходьбе, изменением походки, постуральной нестабильностью, динамической атаксией и падениями при ходьбе. На характер дебюта двигательных нарушений у пациентов с нейронопатическими МПС также обращали внимание зарубежные исследователи, что нашло своё отражение в ряде публикаций. Так, Kurihara M. и соавт. (1992) описали начало частых падений в возрасте 6 лет у мальчика с тяжёлой формой синдрома Хантера, с последующей полной утратой навыка ходьбы к 9 годам [239]. Delgadillo V. и соавт. (2013) показали, что неустойчивость при ходьбе за 4 года предшествовала потере самостоятельного передвижения у пациентов с МПС IIIA (n=31) и у пациентов с МПС IIIB (n=11) [129]. Cleary M.A. и Wraith J.E. (1993) отмечали, что для третьей фазы течения синдрома Санфилиппо характерны частые падения на фоне нарушений координации [106]. Lyon G. и соавт. (2006) также подчёркивали, что двигательные нарушения у пациентов с МПС III дебютируют с неустойчивости походки [260]. Появление у

больных с нейронопатическими МПС перечисленных признаков дебюта двигательных нарушений свидетельствует о развитии парезов и координаторных нарушений и должно определить тактику ведения пациентов, включающую назначение технических средств реабилитации и информирование родителей о необходимости и способах профилактики травм, представляющих особую опасность в свете предрасположенности к тромбоцитопении (Раздел 3.3) и к образованию субдуральных кровоизлияний (Раздел 5.5.3), а также с учётом представленных в литературе данных о гепариноподобных свойствах гепарансульфата [148, 375, 387, 388].

Нами описано развитие гиперкинезов у шести детей с нейронопатическими МПС: пяти – с МПС IIIA, одного мальчика – с тяжёлой формой МПС II. Появление экстрапирамидных нарушений у четырёх пациентов было отмечено вне связи с медикаментозной терапией, у двух девочек с МПС IIIA была выявлена возможная взаимосвязь экстрапирамидных нарушений с медикаментозной терапией вальпроевой кислотой. Ранее гиперкинезы, не связанные с нежелательными явлениями медикаментозных препаратов, у пациентов с нейронопатическими МПС в литературе не описаны; и лишь три публикации указывают на развитие медикаментозно индуцированных экстрапирамидных нарушений у пациентов с МПС III и у больной с неуточненным типом МПС на фоне приёма АЭП или нейролептиков (ламотриджина, карбамазепина, рисперидона, оланзапина) [131, 132, 380]. Несмотря на отсутствие в настоящее время знаний о патогенезе экстрапирамидных расстройств у больных с нейродегенеративными МПС, практическим докторам важно помнить о риске их реализации и соблюдать осторожность при назначении антипсихотических препаратов и АЭП пациентам с МПС.

Нами показано значимое ($p<0,001$) превалирование частоты встречаемости эпилептиформной активности по данным ЭЭГ у пациентов с нейронопатическими МПС над таковой у пациентов с ненейронопатическими МПС, а также развитие клинических проявлений эпилепсии исключительно у пациентов с нейродегенеративным течением МПС. Данные литературы, демонстрирующие

развитие эпилептических приступов в основном у пациентов с МПС IГ, тяжёлой формой МПС II и у пациентов с МПС III [76, 85, 86, 104, 106, 129, 195, 221, 239, 256, 265, 266, 286, 341, 351, 360, 364, 401, 439, 451, 452], подтверждают наши выводы. Интересно, что, по мнению Scarpa M. и соавт. (2017), случаи описания эпилепсии у пациентов с лёгкой формой МПС II могут быть обусловлены ошибочным отнесением больных к ненейронопатическому течению [351]. Проведённое в нашем исследовании определение частоты эпилепсии у пациентов с нейронопатическими МПС в различных возрастных диапазонах наглядно демонстрирует (Таблица 34 и Рисунок 12) прогрессивное нарастание доли страдающих от эпилептических приступов больных, достигающей на определённом этапе 88-100%. Частота эпилепсии у пациентов с нейронопатическими МПС, представленная в зарубежных публикациях и вычисленная на основании поперечного анализа данных разновозрастных групп (28-59% – при тяжёлой форме МПС II, 36-79% при МПС III) [73, 129, 195, 210, 256, 265, 266, 286, 354, 401, 452], безусловно, не отражает реальную долю больных, развивающих данное осложнение нейродегенеративного процесса в течение жизни. Показанное в нашем исследовании совпадение частоты фебрильных судорог у пациентов с нейронопатическими МПС (2,5%) с таковой в популяции (2-5%) свидетельствует в пользу трактовки типичных проявлений фебрильных судорог у пациентов с МПС как изолированной нозологии, а не как дебюта эпилепсии в рамках основного заболевания.

Важно помнить и о возможности развития у пациентов с МПС острых симптоматических приступов (Раздел 5.3.4), возникающих как на фоне сопутствующих независимых факторов, так и на фоне осложнений основного заболевания (субдуральной гематомы/эффузии, ишемического инсульта). Предрасположенность детей с МПС к развитию субдуральных кровоизлияний и субдурального скопления жидкости была описана нами в Разделе 5.5.3. Наличие указанных радиологических изменений у пациентов с МПС также упоминается в ряде публикаций [69, 118, 119, 256, 294, 394]. Случаи ишемических инсультов у пациентов с МПС представлены нами в Разделе 5.3.4 и описаны в литературе как

предполагаемые осложнения кардиоэмболии и накопления ГАГ в стенке сосудов [52, 119, 157, 304, 312]. Стоит также отметить, что само по себе наличие гидроцефалии, а также последствия её хирургического лечения и присутствие шунта могут быть причиной развития эпилептических приступов [20, 88, 351, 395]. Так, в нашем исследовании у пациентки с МПС VI и наличием ВПШ по данным видео-ЭЭГ мониторинга имела место эпиактивность.

Показанный в нашем исследовании полиморфизм приступов с преобладанием распространённости (65%) билатеральных тонико-клонических с фокальным моторным и неуточнённым дебютом у детей с нейронопатическими МПС соответствует данным зарубежных исследователей, описавших генерализованные тонико-клонические приступы в качестве основного типа пароксизмов [73, 106, 129, 286, 451] и представивших наблюдения ночных миоклонических [451], фокальных миоклонических [351], тонических [210, 364], диалептических [364], ночных гипермоторных приступов [86], а также бессудорожного лобного эпилептического статуса [85] у пациентов с МПС II и III.

Раннее предсказание неврологического фенотипа у пациентов с МПС II является актуальным для оптимального медицинского и педагогического курирования пациентов, а также в связи с началом внедрения в клиническую практику новых методов терапии нейронопатических МПС, требующих своевременного определения показаний к применению [77, 147, 164, 198]. Предложенный нами в Разделе 5.4 способ прогнозирования течения синдрома Хантера на основании двух клинических характеристик раннего развития (полного дневного и ночного контроля над функциями тазовых органов к 3 годам и наличия в речи распространённых предложений к 3 годам) может быть использован в раннем возрасте для определения плана ведения больных. Однако, возраст 3 лет, вероятно, является несвоевременным для терапевтического вмешательства, претендующего на обеспечение нормальных когнитивных функций и адекватного качества жизни пациентов.

Проведённый в настоящем исследовании поперечный анализ МРТ головного мозга у детей с различными типами МПС позволил предположить

ведущее патогенетическое действие различных ГАГ на компоненты ЦНС и соответственно на визуализационные характеристики. Был сделан вывод о преимущественном влиянии дерматансульфата на развитие внутренней гидроцефалии, а гепарансульфата – на развитие наружной гидроцефалии. У пациентов с МПС III, в патогенезе которого задействовано только накопление гепарансульфата, в большей степени, чем при большинстве других МПС, были выражены признаки расширения наружных ликворных пространств (САП); присутствовали также признаки расширения внутренних ликворных пространств (увеличение диаметра фронтального рога, расширение III желудочка); было отмечено увеличение вентрикулярного индекса, являющееся результатом первых двух изменений. Учитывая цифровые показатели вентрикулярного угла, соответствующие атрофическим изменениям [355], а также отсутствие описанных Raybaund A. и Barkovich A.J. (2012) [327] бинарных признаков гидроцефалии, перечисленные изменения следует отнести к уменьшению объёма вещества головного мозга на фоне прогрессирующей дегенерации, возникающей в результате накопления гепарансульфата. Анализ данных литературы, посвящённых радиологическим и клиническим проявлениям синдрома Санфилиппо, показал результаты, соответствующие нашим выводам, а именно ведущую роль корковой, подкорковой и диффузной церебральной атрофии в нейровизуализационных изменениях больных [100, 291, 306, 327, 358, 394, 456]. Кроме того, в исследовании Shapiro G.E. и соавт. (2016) 25 пациентам с МПС IIIA [362], а в исследовании Truxal K.V. и соавт. (2016) [394] 15 детям с МПС IIIA и 10 детям с МПС IIIB были проведены люмбальные пункции с измерением давления ЦСЖ, не показавшим отклонений от нормы ни у кого из обследуемых. Подтверждение вывода об отсутствии гидроцефального процесса с повышенным внутричерепным давлением у больных с МПС III важно для планирования лечения и неврологического наблюдения пациентов и может предотвратить проведение нецелесообразных оперативных вмешательств и визуализационных исследований, требующих седации.

Представленный нами анализ нейровизуализационных изменений у детей с синдромом Марото-Лами, в патогенезе которого участвует только дерматансульфат, указывает на наличие гидроцефального процесса, при отсутствии проявлений атрофии. Так, у пациентов с МПС VI было выявлено сочетание признаков, относящихся к гидроцефалии (расширения переднего кармана III желудочка, выгибания дна III желудочка вниз, соответственного расширению боковых желудочков расширения височных рогов, сглаженности кортикальных борозд), и признаков недифференцированного по этиологии расширения внутренней ликворной системы (увеличения вентрикулярного индекса, диаметра фронтального рога и III желудочка). При этом расширение САП отсутствовало или было выражено в лёгкой степени у всех детей, за исключением единственной 17-летней пациентки, демонстрировавшей расширение САП 3-й степени на фоне ярко выраженных признаков гидроцефалии. Указанные изменения в данном случае, вероятнее, следует отнести к вторичному атрофическому процессу у больной с тяжёлой длительно существующей гидроцефалией, потребовавшей проведения ВПШ в возрасте 13 лет. Обзор литературных данных также показал наличие сообщений о клинически манифестировавшей гидроцефалии, требовавшей нейрохирургического вмешательства, у пациентов с синдромом Марото-Лами [169, 305, 365]. Опубликованные описания нейровизуализационных изменений в группах больных с МПС VI также указывают на расширение внутренней ликворной системы как на ведущее проявление [87, 201, 385].

У участвующих в нашем исследовании пациентов с тяжёлыми формами МПС I и II, в патогенезе которых задействованы и дерматан-, и гепарансульфат, изменения нейровизуализационной картины сочетали в себе проявления, относящиеся как к гидроцефалии (сужение вентрикулярного угла, расширение переднего кармана III желудочка, соответственное расширению боковых желудочков расширение височных рогов, сглаженность кортикальных борозд), так и к атрофии (расширение САП). Показатели расширения ликворных пространств, которые могут быть отнесены к двум обсуждаемым механизмам

(увеличение вентрикулярного индекса, расширение диаметра фронтального рога, расширение III желудочка), также были выражены у пациентов с нейронопатическим течением МПС I и II. Детальный разбор данных литературы подтверждает наши выводы и, несмотря на редкость сообщений, показывает наличие у пациентов с МПС I и II случаев гидроцефалии, потребовавших проведения нейрохирургических операций, приведших к разрешению таких клинических симптомов, как тяжёлое апноэ сна, угнетение сознания, эпилептические приступы, нарушение эмоционального фона, нарушение моторных функций [351, 368, 372]. Анализ литературы также подтвердил полученные нами данные о визуализационных признаках атрофии у пациентов с тяжёлыми формами МПС I и II. Так, в ряде публикаций, посвящённых анализу радиологических и клинических симптомов при МПС I и II, описывается сочетание расширения внутренних ликворных пространств и атрофических изменений у больных с нейродегенеративным типом течения [100, 199, 251, 358].

Сопоставление полученных нами результатов и данных литературы демонстрирует значимость роли дерматансульфата в развитии у пациентов с МПС гидроцефалии, которую можно объяснить типичной локализацией дерматансульфата в кровеносных сосудах, мезенхимальном компоненте и оболочках головного мозга [94, 128, 229, 327]. Так, согласно изученному ранее патогенезу гидроцефалии при МПС, основным механизмом развития повышенного внутричерепного давления является нарушение реабсорбции ЦСЖ на фоне отложения ГАГ в пахионовых грануляциях и накопления ГАГ в САП [104, 118, 260, 268, 269, 273, 278, 305, 327]. Sheridan M. и соавт. (1994) подтвердили истинность указанного патогенетического механизма, продемонстрировав с помощью радиоизотопного исследования циркуляции ЦСЖ задержку движения ликвора на этапе выхода из САП у пациентки с МПС VI [365].

В Разделе 5.5.1 настоящего исследования было показано, что пациенты с МПС III, для которых характерны нейровизуализационные признаки атрофии головного мозга, в первую очередь выраженное расширение САП, демонстрируют наибольшую, по сравнению с другими больными, частоту

гиперостоза черепа (64%). Ранее Wolf D.A. и Falsetti A.B. (2001) отметили сочетание церебральной атрофии и краниального гиперостоза у взрослых и предположили возможное влияние динамических изменений размеров головного мозга на толщину костей черепа [435]. В Разделе 5.5.1 было показано статистически значимое ($p<0,001$) превышение показателями САП у детей с различными типами МПС и гиперостозом показателей САП у детей с различными типами МПС без гиперостоза. Была также представлена статистическая модель для предсказания развития гиперостоза на основании показателей САП у пациентов с МПС, и было отмечено наличие ложноположительных прогнозов у 12 пациентов с тяжёлой формой синдрома Хантера и у 1 пациента с синдромом Гурлер. На основании полученных данных можно сделать вывод о наличии патогенетической взаимосвязи между гиперостозом и церебральной атрофией у пациентов с МПС, а также о реализации у ряда пациентов с тяжёлыми формами МПС I и II механизма, препятствующего развитию гиперостоза при прогрессировании церебральной атрофии. С учётом описанного выше свойства дерматансульфата приводить к развитию гидроцефалии, именно повышение внутричерепного давления может являться фактором, препятствующим формированию краниального гиперостоза на фоне прогрессирующей атрофии головного мозга у пациентов с тяжёлыми формами МПС I и II. Интересно, что ассоциацию внутричерепной гипертензии и истончения костей свода и основания черепа у взрослых ранее описали Rabbani C.C. и соавт. (2019) [333]. Таким образом, гиперостоз может быть рассмотрен как потенциальный маркёр атрофического процесса у пациентов с МПС, а его отсутствие при наличии выраженного расширения САП 2-3 степени может указывать на наличие внутричерепной гипертензии.

В Разделе 5.5.3 описано три случая субдурального скопления жидкости у детей с МПС (1 – с МПС IГ, 1 – с МПС IIIA, 1 – с МПС IIIB). Стоит отметить, что, несмотря на повторные сообщения [69, 118, 119, 147, 256, 294, 394] о субдуральных гематомах у пациентов с МПС, патогенез данного явления в литературе практически не обсуждался. Тем не менее, можно предполагать

наличие предрасполагающих факторов к возникновению субдурального скопления жидкости у больных с МПС. Так, ряд нейрорадиологов указывает на церебральную атрофию в рамках процесса старения [209, 327], а также на быстро прогрессирующее уменьшение объёма головного мозга, сочетающееся с нарушением миелинизации, на фоне нейрометаболических заболеваний как на причины развития спонтанных и травматических субдуральных кровоизлияний [48, 253, 327, 379]. Основными механизмами субдурального скопления жидкости при церебральной атрофии считаются отслоение арахноидальной от твёрдой мозговой оболочки и разрывы мостовидных вен на фоне удаления вещества головного мозга от твёрдой мозговой оболочки [253, 444]. Важным фактором риска образования субдуральных гематом у пациентов с МПС, описанным в Разделе 3.3 и проиллюстрированным на клиническом примере пациента с МПС IIIB в Разделе 5.5.3, является предрасположенность пациентов с МПС I, II и III к тромбоцитопении. Кроме того, в литературе упоминаются гепариноподобные свойства гепарансульфата [148, 375, 387, 388], представляющего собой эндогенный антикоагулянт, который может обусловить развитие кровотечений и изменения показателей коагулограммы. Резюмируя полученные нами данные и анализ литературы, можно отнести пациентов с нейродегенеративным течением МПС к группе риска внутричерепных кровоизлияний и рекомендовать регулярный контроль уровня тромбоцитов, показателей коагулограммы и нейровизуализации, с учётом клинических показаний и рисков анестезии.

Анализ динамики МР-показателей головного мозга в общей группе детей с нейронопатическими МПС и в группах детей с тяжёлой формой МПС II и с МПС III (Раздел 5.5.4) позволил выделить основные нейровизуализационные маркёры прогрессирования патологического процесса при нейродегенеративном течении МПС (увеличение вентрикулярного индекса, III желудочка, диаметра фронтального рога, САП, уменьшение вентрикулярного угла) и при указанных типах МПС (расширение переднего рога бокового желудочка, III желудочка, сужение вентрикулярного угла, нарастание вентрикулярного индекса – у детей с тяжёлой формой МПС II; расширение САП и нарастание вентрикулярного

индекса – у детей с МПС III). Ранее опубликованные данные о динамическом изменении нейровизуализационной картины у пациентов с МПС представляют несколько противоречивые результаты, которые могут быть обусловлены большим спектром тяжести МПС, отсутствием адекватного распределения пациентов в зависимости от неврологического течения, включением пациентов различного возрастного диапазона и различной продолжительностью наблюдений, а также различными нейровизуализационными и статистическими способами оценки изменений [119, 160, 251, 268, 273, 324, 362, 409, 431]. Нами также было продемонстрировано, что ФЗТ не способна предотвратить прогрессирование указанных нейровизуализационных изменений у пациентов с тяжёлой формой МПС II. Опубликованные ранее немногочисленные исследования и изолированные клинические случаи также свидетельствуют о невозможности остановить увеличение ликворных пространств у пациентов с МПС I, II с помощью внутривенно вводимого фермента [138, 140, 268, 270, 274, 369]. Таким образом, пациентам с МПС, сопровождающимися развитием гидроцефалии и/или атрофии головного мозга, несмотря на проведение ФЗТ, следует рекомендовать регулярное проведение МРТ головного мозга, с учётом клинических показаний и рисков анестезии.

Результаты поперечного анализа МРТ ШОП наших пациентов с МПС, показавшие наличие значительного стеноза позвоночного канала на уровне ШОП и/или краниовертебрального перехода у детей с МПС I, IVA и VI (Раздел 5.5.2), а также динамическое нарастание степени стеноза спинального канала у детей с МПС I, II, IVA и VI (Раздел 5.5.5), в том числе на фоне ФЗТ (Раздел 5.5.6), свидетельствуют о необходимости регулярного контроля МРТ обозначенных анатомических зон у больных с МПС I, II, IV и VI. Выявленное у наших пациентов с МПС I, II и VI прогрессирование стеноза позвоночного канала на уровне ШОП на фоне ФЗТ соответствует данным зарубежных специалистов, показавших в рамках исследований и на примере клинических случаев нарастание стеноза спинального канала, появление компрессии спинного мозга и прогрессирование миелопатии на уровне ШОП/краниовертебрального перехода у

больных с МПС I, II и VI на фоне внутривенного введения рекомбинантных ферментов [138, 140, 206, 216, 268, 369].

Итогом проведённой работы является клиническая и нейровизуализационная характеристика естественного течения заболевания у детей с нейронопатическими МПС, а также описание и оценка динамики соматических и неврологических проявлений МПС на фоне ФЗТ у детей, наблюдавшихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Когортный анализ естественного течения тяжёлой формы МПС II и МПС III является первым в российской медицинской литературе. Полученные нами данные об эффективности и безопасности ФЗТ проанализированы в сравнении с базовыми клиническими исследованиями и данными отечественных и зарубежных специалистов, основанными на реальной клинической практике.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянова Н.И., Рудавина Т.И., Домнина Н.А. Синдром тромбоцитопении у ребёнка с мукополисахаридозом II типа. Пермский медицинский журнал. 2014;31(6):110-114.
2. Альдуразим® (ларонидаза) [Электронный ресурс]. Электронный справочник препаратов «Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств» [дата обновления 16.11.2020; дата обращения 18.12.2020]. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_40793.htm.
3. Асмолова Г.А., Заваденко А.Н., Заваденко Н.Н. и др. Ранняя диагностика нарушений развития речи. Особенности речевого развития у детей с последствиями перинатальной патологии нервной системы. Клинические рекомендации под редакцией академика РАН Н.Н. Володина и академика РАО В.М. Шкловского. РАСПМ, 2015. – 57с.
4. Атлас секционной анатомии человека на примере КТ- и МРТ-срезов: в 3 т. / Торстен Б. Мёррел, Эмиль Райф ; пер. с англ. ; под общ. ред. проф. Г.Е. Труфанова. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2010. Т1: Голова и шея. – 2008. – 272 с.
5. Бокова Т.А. Гепатоспленомегалия как проявление редких (орфанных) заболеваний на примере болезни Гоше. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023;102(2):124-129.
6. Бокова Т.А. Мукополисахаридоз: орфанное заболевание в практике педиатра. Практика педиатра. 2017;1:19-22.
7. Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления в Северо-Западном федеральном округе России: распространенность, диагностика, фермент-замещающая терапия и оценка качества жизни детей: дисс. … канд. мед. наук: 14.01.08/ Бучинская Наталья Валерьевна. – СПб., 2016. – 218 с.
8. Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А. и др. Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(3):35-43.
9. Вахлова И.В., Никитина Н.В., Бахарева Л.И. и др. Ферментозаместительная терапия у больных с синдромом Хантера в клинической практике: шаг вперед? Лечение и профилактика. 2016;1(17):45-50.
10. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: дисс. …д-ра мед. наук: 14.01.08/ Вашакмадзе, Нато Джумберовна. – М., 2019. – 306 с.
11. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Результаты ферментозаместительной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер: клинические случаи. Вопросы современной педиатрии. 2019;18(3):196-202.
12. Власенко Н.Ю., Алексюшина Л.А., Юдицкая Т.А. Опыт лечения пациентов с мукополисахаридозом типа I в Омской области. Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического

здравоохранения завтра: сб. тез. VII Всерос. конгр. эндокринологов (Москва, 02-05 марта 2016 г.). – Москва, 2016. – С.8.
13. Государственный реестр лекарственных средств [Интернет]. Режим доступа: http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.
14. Григорьева В.Н., Белова А.Н., Рогожкин С.Б. Миелопатия и возможности ее лечения при мукополисахаридозах (обзор литературы и собственное наблюдение). Неврологический журнал. 2011;3:10-17.
15. Дворяковская Г.М., Журкова Н.В., Сильнова И.В. и др. Ультразвуковая диагностика в оценке состояния внутренних органов у детей с мукополисахаридозами. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010;3:34-42.
16. Детская ультразвуковая диагностика. / Под ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. – М: Издательский дом Видар-М, 2001. – 612 с.
17. Клиническая детская неврология / Под ред. А.С. Петрухина: Руководство. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. – 1088 с.
18. Клиническая фармакология: Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
19. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. – М., РОО «Фохат»; 2005 г. – 364 с.
20. Кузенкова Л.М. Активация и пассивная резидуальная врожденная гидроцефалия (прогноз психоневрологического и соматического развития в условиях длительного наблюдения): дисс. …д-ра мед. наук: 14.00.09/Кузенкова Людмила Михайловна. – М., 2006. – 315 с.
21. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Современный взгляд на мукополисахаридоз II типа у детей: мультидисциплинарный подход к проблеме. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2012;2:28-34.
22. Куренков А.Л., Подклетнова Т.В., Кузенкова Л.М. и др. Электромиография в диагностике поражения срединного нерва при синдроме запястного канала у детей с мукополисахаридозами. Нервно-мышечные болезни. 2013;(4):24-29.
23. Маянский Н.А., Блинова Т.А., Подклетнова Т.В. и др. Количественное определение гликозаминогликанов в моче у референсных индивидов и пациентов с мукополисахаридозом с помощью диметилметиленового синего. Вопросы диагностики в педиатрии. 2013;5(1):21-26.
24. Михайлова С.В. Дифференциальная диагностика наследственных нейрометаболических заболеваний у детей: дисс. …д-ра мед. наук: 14.01.11/ Михайлова, Светлана Витальевна. – М., 2010. – 340 с.
25. Мукополисахаридоз I типа у детей. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. Союз педиатров России, 2020 [дата обращения 20.05.2023]. Режим доступа: www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/.
26. Мукополисахаридоз II типа у детей. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. Союз педиатров России, 2020 [дата обращения 20.05.2023]. Режим доступа: www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/.

27. Мукополисахаридоз VI типа у детей. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. Союз педиатров России, 2017 [дата обращения 20.05.2023]. Режим доступа: www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/.
28. Мухин К.Ю., Глухова Л.Ю., Бобылова М.Ю. и др. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия. Руководство для врачей. – Пятое издание. – М., «Издательство «БИНОМ», 2020. – 672 с.
29. Наглазим® (галсульфаза) [Электронный ресурс]. Электронный справочник препаратов «Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств» [дата обновления 12.10.2020; дата обращения 18.12.2020]. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42527.htm.
30. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л. и др. 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.
31. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С. и др. Влияние ферментозаместительной терапии на обструкцию верхних дыхательных путей у детей с мукополисахаридозами: ретроспективное когортное исследование. Педиатрическая фармакология. 2018;15(2):135-140.
32. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С. и др. МРТ головного мозга у пациентов с тяжёлой и лёгкой формой синдрома Хантера. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(4):200-201.
33. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С. и др. 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.
34. 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.
35. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В. и др. 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, 2018:237.
36. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В. и др. 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, 2018:238.
37. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В. и др. 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, 2018:235.

38. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В. и др. Частота и возраст дебюта эпилепсии у детей с мукополисахаридозами. Сборник тезисов XXI конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 2019:175.
39. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., Медиасфера, 2002. 312 с.
40. Рыбакова М.К., Алёхин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Издательский дом Видар-М, 2008. – 512 с.
41. Сенсоневральная тугоухость: клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов МЗ РФ / Х.Т. Абдулкеримов, Г.А. Тавартkиладзе, Е.Р. Цыганкова, М.Ю. Бобошко, С.А. Климанцев.– Москва-Санкт-Петербург, 2014.
42. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. М:Медицина, 2001. – 432с.
43. Трухачёва Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 384 с.
44. Ультразвуковая диагностика в неонатологии и педиатрии: дифференциально-диагностические критерии: Практическое руководство / Под ред. И.В. Дворяковского, Г.М. Дворяковской. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Издательство «Атмосфера»; 2012. – 172 с.
45. Шарипова М.Н., Адамова Г.С., Тулебаева А.К. Клиническое течение и эффективность ферментозаместительной терапии мукополисахаридоза I типа у детей. Медицина (Алматы), 2018; 9(195): 41-46.
46. Шарипова М.Н., Тулебаева А.К., Адамова Г.С. Опыт применения ферментозаместительной терапии при синдроме Марото-Лами в Казахстане. Вопросы практической педиатрии. 2017; 12(4): 37-42.
47. Элапраза® (идурсульфаза) [Электронный ресурс]. Электронный справочник препаратов «Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств» [дата обновления 16.11.2020; дата обращения 18.12.2020]. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_40124.htm.
48. Ahmad A., Kahler S.G., Kishnani P.S., et al. Treatment of pyruvate carboxylase deficiency with high doses of citrate and aspartate. Am J Med Genet. 1999;87(4):331-338.
49. Ahmad S., Haas S., Hoppensteadt D.A., et al. Differential effects of clivarin and heparin in patients undergoing hip and knee surgery for the generation of antiheparin-platelet factor 4 antibodies. Thromb Res. 2002;108(1):49-55.
50. Ahn J., Lee J.J., Park S.I., et al. Auditory Characteristics in Patients With Mucopolysaccharidosis. Otol Neurotol. 2019;40(10):e955-e961.
51. Akyol M.U., Alden T.D., Amartino H., et al. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):118.

52. Al Sawaf S., Mayatepek E., Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: pathology and possible therapeutic effects reviewed. J Inherit Metab Dis. 2008;31(4):473-480.
53. Albaramki J.H., Allawama M.A, Yousef A.F. Toilet Training and Influencing Factors that Affect Initiation and Duration of Training: A Cross Sectional Study. Iran J Pediatr. 2017;27(3):e9656. doi: 10.5812/ijp.9656.
54. Albuquerque R.M.L., Liberalesso P.B.N., Santos M.L.S.F., et al. Aspectos eletrencefalográficos em crianças com mucopolissacaridose. J Epilepsy Clin Neurophysiol. 2010;16(4):162-166.
55. Alden T.D., Amartino H., Dalla Corte A., et al. Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders. Mol Genet Metab. 2017;122S:41-48.
56. Aldenhoven M., Wynn R.F., Orchard P.J., et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. Blood. 2015;125(13):2164-2172.
57. Aldurazyme® (laronidase) [prescribing information, last updated 28/02/2024]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldurazyme-epar-product-information_en.pdf.
58. Aldurazyme® (laronidase) [prescribing information, revised 12/2023]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125058s246lbl.pdf.
59. Allarakhia I.N., Garofalo E.A., Komarynski M.A., Robertson P.L. Valproic acid and thrombocytopenia in children: a case-controlled retrospective study. Pediatr Neurol. 1996;14(4):303-307.
60. Alqahtani E., Huisman T.A., Boltshauser E., et al. Mucopolysaccharidoses type I and II: new neuroimaging findings in the cerebellum. Eur J Paediatr Neurol. 2014;18(2):211-217.
61. Amartino H., Ceci R., Masllorens F., et al. Identification of 17 novel mutations in 40 Argentinean unrelated families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab Rep. 2014;1:401-406.
62. Anbu A.T., Mercer J., Wraith J.E. Effect of discontinuing of laronidase in a patient with mucopolysaccharidosis type I. J Inherit Metab Dis. 2006;29(1):230-231.
63. Annibali R., Caponi L., Morganti A., et al. Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis type II), severe phenotype: long term follow-up on patients undergone to hematopoietic stem cell transplantation. Minerva Pediatr. 2013; 65(5):487-496.
64. Arfi A., Richard M., Scherman D. Innovative Therapeutic Approaches for Improving Patient Life Condition with a Neurological Lysosomal Disease [Internet]. www.intechopen.com; 2012. Available from: http://www.intechopen.com/books/latest-findings-in-intellectual-and-developmental-disabilities-research/innovative-therapeutic-approaches-for-improving-patient-life-condition-with-a-neurological-lysosomal.
65. Argenta A.E., Davit A. Carpal Tunnel Syndrome in the Setting of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017;5(8):e1477.

66. Arora R.S., Mercer J., Thornley M., et al. Enzyme replacement therapy in 12 patients with MPS I-H/S with homozygous p.Leu490Pro mutation. J Inherit Metab Dis. 2007;30(5):821.
67. Ashworth J.L., Biswas S., Wraith E., Lloyd I.C. Mucopolysaccharidoses and the eye. Surv Ophthalmol. 2006;51(1):1-17.
68. Ashworth J.L., Biswas S., Wraith E., Lloyd I.C. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. Eye (Lond). 2006;20(5):553-563.
69. Aydin M., Akarsu S., Kabakus N., Akpolat N. Mucopolysaccharidosis IIIB, cerebral vasculopathy and recurrent subdural hematoma. Indian Pediatr. 2006;43(5):437-440.
70. Baratela W.A., Bober M.B., Thacker M.M., et al. Cervicothoracic myelopathy in children with Morquio syndrome A: a report of 4 cases. J Pediatr Orthop. 2014;34(2):223-228.
71. Barbier A.J., Bielefeld B., Whiteman D.A., et al. The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase. Mol Genet Metab. 2013;110(3):303-310.
72. Baris H.N., Cohen I.J., Mistry P.K. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. Pediatr Endocrinol Rev. 2014;12 Suppl 1(0 1):72-81.
73. Barone R., Fiumara A., Gulisano M., et al. Electroclinical Features of Epilepsy in Mucopolysaccharidosis III: Outcome Description in a Cohort of 15 Italian Patients. Front Neurol. 2021;12:705423.
74. Barone R., Nigro F., Triulzi F., et al. Clinical and neuroradiological follow-up in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). Neuropediatrics. 1999;30(5):270-274.
75. Barone R., Parano E., Trifiletti R.R., et al. White matter changes mimicking a leukodystrophy in a patient with Mucopolysaccharidosis: characterization by MRI. J Neurol Sci. 2002;195(2):171-175.
76. Barone R., Pellico A., Pittalà A., Gasperini S. Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. Ital J Pediatr. 2018;44(Suppl 2):121.
77. Barranger J.A., Cabrera-Salazar M.A. Lysosomal Storage Disorders. Berlin: Springer. 2007. – 564 p.
78. Bax M.C., Colville G.A. Behaviour in mucopolysaccharide disorders. Arch Dis Child. 1995;73(1):77-81.
79. Berger K.I., Fagondes S.C., Giugliani R., et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. J Inherit Metab Dis. 2013;36(2):201-210.
80. Berry R.B. Fundamentals of Sleep Medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. 661 p.
81. Bicalho C.G., Rezende M.M., Nogueira A.M.C.M., et al. The importance of the otorhinolaryngologic evaluation in mucopolysaccharidosis patients. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 2011;15(3):290-294.
82. Bilginer Gurbuz B., Aypar E., Coskun T., et al. The effectiveness of enzyme replacement therapy on cardiac findings in patients with mucopolysaccharidosis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2019;32(10):1049-1053.

83. Bito S., Miyata S., Migita K., et al. Mechanical prophylaxis is a heparin-independent risk for anti-platelet factor 4/heparin antibody formation after orthopedic surgery. Blood. 2016;127(8):1036-1043.
84. Bjoraker K.J., Delaney K., Peters C., et al. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. J Dev Behav Pediatr. 2006;27(4):290-296.
85. Bonanni P., Gubernale M., Martinez F., et al. Non-convulsive status epilepticus of frontal origin in mucopolysaccharidosis type II successfully treated with ethosuximide. Dev Med Child Neurol. 2012;54(10):961-964.
86. Bonanni P., Volzone A., Randazzo G., et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy in mucopolysaccharidosis. Brain Dev. 2014;36(9):826-829.
87. Borlot F., Arantes P.R., Quaio C.R., et al. New insights in mucopolysaccharidosis type VI: neurological perspective. Brain Dev. 2014;36(7):585-592.
88. Bourgeois M., Sainte-Rose C., Cinalli G., et al. Epilepsy in children with shunted hydrocephalus. J Neurosurg. 1999;90(2):274-281.
89. Brady J., Trehan A., Landis D., Toro C. Mucopolysaccharidosis type IIIB (MPS IIIB) masquerading as a behavioural disorder. BMJ Case Rep. 2013;2013:bcr2013009592.
90. Brand M.C. Examination of the newborn with congenital scoliosis: focus on the physical. Adv Neonatal Care. 2008;8(5):265-273; quiz 274-5.
91. Brands M.M., Frohn-Mulder I.M., Hagemans M.L., et al. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. J Inherit Metab Dis. 2013;36(2):227-234.
92. Brands M.M., Oussoren E., Ruijter G.J., et al. Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. Mol Genet Metab. 2013;109(1):70-76.
93. Braunlin E., Rosenfeld H., Kampmann C., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. J Inherit Metab Dis. 2013;36(2):385-394.
94. Braunlin E.A. Cardiac Involvement in the Mucopolysaccharide Disorders. In: Moller JH, Hoffman JIE, editors. Pediatric Cardiovascular Medicine, Second Edition. Wiley-Blackwell; 2012. p. 982-991.
95. Braunlin E.A., Berry J.M., Whitley C.B. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. Am J Cardiol. 2006;98(3):416-418.
96. Brill C.B., Rose J.S., Godmilow L., et al. Spastic quadriparesis due to C1-C2 subluxation in Hurler syndrome. J Pediatr. 1978 Mar;92(3):441-443.
97. Broomfield A., Davison J., Roberts J., et al. Ten years of enzyme replacement therapy in paediatric onset mucopolysaccharidosis II in England. Mol Genet Metab. 2020;129(2):98-105.
98. Buhrman D., Thakkar K., Poe M., Escolar M.L. Natural history of Sanfilippo syndrome type A. J. Inherit. Metab. Dis. 2014; 37(3): 431-437.
99. Burton B.K., Whiteman D.A.; HOS Investigators. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). Mol Genet Metab. 2011;103(2):113-120.

100. Calleja Gero M.L., González Gutiérrez-Solana L., López Marín L., et al. Neuroimaging findings in patient series with mucopolysaccharidosis. Neurologia. 2012;27(7):407-413. English, Spanish.
101. Ceuterick C., Martin J.J., Libert J., Farriaux J.P. Sanfilippo A disease in the fetus--comparison with pre- and postnatal cases. Neuropadiatrie. 1980;11(2):176-185.
102. Chen M.R., Lin S.P., Hwang H.K., Yu C.H. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. Acta Cardiol. 2005;60(1):51-53.
103. Christianto A., Watanabe H., Nakajima T., Inazu T. Idursulfase enzyme replacement therapy in an adult patient with severe Hunter syndrome having a novel mutation of iduronate-2-sulfatase gene. Clin Chim Acta. 2013;423:66-68.
104. Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis Type I. 2002 Oct 31 [updated 2016 Feb 11; cited 2017 Des 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; c1993-2019. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/.
105. Clarke L.A., Wraith J.E., Beck M., et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. Pediatrics. 2009;123(1):229-240.
106. Cleary M.A., Wraith J.E. Management of mucopolysaccharidosis type III. Arch Dis Child. 1993;69(3):403–406.
107. Cohen M.A., Stuart G.M. Delivery of anesthesia for children with Mucopolysaccharidosis Type III (Sanfilippo syndrome): a review of 86 anesthetics. Paediatr Anaesth. 2017;27(4):363-369.
108. Colmenares-Bonilla D., Colin-Gonzalez C., Gonzalez-Segoviano A., et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Based on History and Clinical Features: Evidence from the Bajio Region of Mexico. Cureus. 2018;10(11):e3617.
109. Colville G.A., Watters J.P., Yule W., Bax M. Sleep problems in children with Sanfilippo syndrome. Dev Med Child Neurol. 1996;38(6):538-544.
110. Congenital Corneal Opacities - Asia Pacific [Internet]. American Academy of Ophthalmology 2020 [updated 2015 Nov; cited 2020 Nov 15]. Available from: https://www.aao.org/topic-detail/congenital-corneal-opacities-asia-pacific.
111. Coppa G.V., Buzzega D., Zampini L., et al. Effect of 6 years of enzyme replacement therapy on plasma and urine glycosaminoglycans in attenuated MPS I patients. Glycobiology. 2010;20(10):1259-1273.
112. Coppa G.V., Buzzega D., Zampini L., et al. Plasmatic and Urinary Glycosaminoglycans Characterization in Mucopolysaccharidosis II Patient Treated with Enzyme-Replacement Therapy with Idursulfase. JIMD Rep. 2012;4:79-90.
113. Coutinho M.F., Lacerda L., Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. Biochem Res Int. 2012;2012:471325.
114. Cross E.M., Grant S., Jones S., et al. An investigation of the middle and late behavioural phenotypes of Mucopolysaccharidosis Type III. J Neurodev. Disord. 2014;6(1):46.
115. Cross E.M., Hare D.J. Behavioural phenotypes of the mucopolysaccharide disorders: a systematic literature review of cognitive, motor, social, linguistic and behavioural presentation in the MPS disorders. J Inherit Metab Dis. 2013;36(2):189-200.

116. Dabaj I., Gitiaux C., Avila-Smirnow D., et al. Diagnosis and Management of Carpal Tunnel Syndrome in Children with Mucopolysaccharidosis: A 10 Year Experience. Diagnostics (Basel). 2019;10(1):5.
117. D'Aco K., Underhill L., Rangachari L., et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. Eur J Pediatr. 2012;171(6):911-919.
118. Dalla Corte A., de Souza C.F.M., Anés M., Giugliani R. Hydrocephalus and mucopolysaccharidoses: what do we know and what do we not know? Childs Nerv Syst. 2017;33(7):1073-1080.
119. Damar Ç., Derinkuyu B.E., Olgaç Kiliçkaya M.A.B., et al. Posterior fossa horns; a new calvarial finding of mucopolysaccharidoses with well-known cranial MRI features. Turk J Med Sci. 2020;50(4):1048-1061.
120. Dangel J.H. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders--clinical and echocardiographic findings in 64 patients. Eur J Pediatr. 1998;157(7):534-538.
121. D'Avanzo F., Rigon L., Zanetti A., Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. Int J Mol Sci. 2020;21(4):1258.
122. de Ru M.H., Boelens J.J., Das A.M., et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:55.
123. de Ru M.H., van der Tol L., van Vlies N., et al. Plasma and urinary levels of dermatan sulfate and heparan sulfate derived disaccharides after long-term enzyme replacement therapy (ERT) in MPS I: correlation with the timing of ERT and with total urinary excretion of glycosaminoglycans. J Inherit Metab Dis. 2013;36(2):247-255.
124. de Ruijter J., Maas M., Janssen A., Wijburg F.A. High prevalence of femoral head necrosis in Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease): a national, observational, cross-sectional study. Mol Genet Metab. 2013;109(1):49-53.
125. Debiec H., Valayannopoulos V., Boyer O., et al. Allo-immune membranous nephropathy and recombinant aryl sulfatase replacement therapy: a need for tolerance induction therapy. J Am Soc Nephrol. 2014;25(4):675–680.
126. Decker C., Yu Z.F., Giugliani R., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. J Pediatr Rehabil Med. 2010;3(2):89-100.
127. Dehlink E., Tan H.L. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. J Thorac Dis. 2016;8(2):224-235.
128. Dekaban A.S., Constantopoulos G. Mucopolysaccharidosis type I, II, IIIA and V. Pathological and biochemical abnormalities in the neural and mesenchymal elements of the brain. Acta Neuropathol. 1977;39(1):1-7.
129. Delgadillo V., O'Callaghan Mdel M., Gort L., et al. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:189.
130. Delgado M.R., Riela A.R., Mills J., et al. Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. J Child Neurol. 1994;9(3):311-314.

131. Deshpande S., Sathe K.R. A child with advanced mucopolysaccharidosis presenting with severe behavioural problems. ASEAN Journal of Psychiatry. 2015;16(1):127–130.
132. Di Rosa G., Tortorella G. Hemichorea-hemiballism associated with Mucopolysaccaridosis type IIIa [Internet]. The Child, a journal of pediatrics. 2012;1(1). Available from: http://www.thechild.it/archives/2012/1/index.php#23.
133. Dickerman R.D., Colle K.O., Bruno C.A. Jr., Schneider S.J. Craniovertebral instability with spinal cord compression in a 17-month-old boy with Sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII): a surgical dilemma. Spine (Phila Pa 1976). 2004;29(5):E92-94.
134. do Valle D.A., Cirino R.H.D., Santos M.L.S.F., et al. Enzyme Replacement Therapy Decreases Left Ventricular Mass Index in Patients with Hunter Syndrome? Pediatr Cardiol. 2020;41(2):361-365.
135. Dualibi A.P., Martins A.M., Moreira G.A., et al. The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82(5):522-528.
136. Ebbink B.J., Brands M.M., van den Hout J.M., et al. Long-term cognitive follow-up in children treated for Maroteaux-Lamy syndrome. J Inherit Metab Dis. 2016;39(2):285-292.
137. Eichler H.G., Abadie E., Breckenridge A., et al. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. Nat Rev Drug Discov. 2011;10(7):495-506.
138. Eisengart J.B., Jarnes J., Ahmed A., et al. Long-term cognitive and somatic outcomes of enzyme replacement therapy in untransplanted Hurler syndrome. Mol Genet Metab Rep. 2017;13:64-68.
139. Eisengart J.B., King K.E., Shapiro E.G., et al. The nature and impact of neurobehavioral symptoms in neuronopathic Hunter syndrome. Mol Genet Metab Rep. 2019;22:100549.
140. Eisengart J.B., Rudser K.D., Xue Y., et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. Genet Med. 2018;20(11):1423-1429.
141. El Dib R.P., Pastores G.M. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. Biologics. 2009;3:459-468.
142. Elaprase® (idursulfase) [prescribing information, last updated 15/12/2022]. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elaprase-epar-product-information_en.pdf.
143. Elaprase® (idursulfase) [prescribing information, revised 11/2018]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125151s197lbl.pdf.
144. Elshoury A., Khedr M., Abousayed M.M., Mehdi S. Spontaneous heparin-induced thrombocytopenia presenting as bilateral adrenal hemorrhages and pulmonary embolism after total knee arthroplasty. Arthroplast Today. 2015;1(3):69-71.
145. Fahnehjelm K.T., Ashworth J.L., Pitz S., et al. Clinical guidelines for diagnosing and managing ocular manifestations in children with mucopolysaccharidosis. Acta Ophthalmol. 2012;90(7):595-602.

146. Falco-Walter J.J., Scheffer I.E., Fisher R.S. The new definition and classification of seizures and epilepsy. Epilepsy Res. 2018;139:73-79.
147. Fan Z., Styner M., Muenzer J., et al. Correlation of automated volumetric analysis of brain MR imaging with cognitive impairment in a natural history study of mucopolysaccharidosis II. AJNR Am J Neuroradiol. 2010;31(7):1319-1323.
148. Faragher M.W., Stark R.J. Hunter syndrome complicated by hydrocephalus and an endogenous anticoagulant. J Clin Neurosci. 1997;4(2):252-255.
149. Fesslová V., Corti P., Sersale G., et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. Cardiol Young. 2009;19(2):170-178.
150. Finn C.T., Vedolin L., Schwartz I.V., et al. Magnetic resonance imaging findings in Hunter syndrome. Acta Paediatr. 2008;97(457):61-68.
151. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A., et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-482.
152. Fisher R.S., Cross J.H., French J.A., et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):522-530.
153. Franco J.F., Soares D.C., Torres L.C., et al. Short Communication Impact of early enzyme-replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: results of a long-term follow-up of Brazilian siblings. Genet Mol Res. 2016;15(1).
154. Franco J.F.D.S., El Dib R., Agarwal A., at al. Mucopolysaccharidosis type I, II and VI and response to enzyme replacement therapy: Results from a single-center case series study. Intractable Rare Dis Res. 2017;6(3):183-190.
155. Fraser J., Gason A.A., Wraith J.E., Delatycki M.B. Sleep disturbance in Sanfilippo syndrome: a parental questionnaire study. Arch Dis Child. 2005;90(12):1239-1242.
156. Fraser J., Wraith J.E., Delatycki M.B. Sleep disturbance in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): a survey of managing clinicians. Clin Genet. 2002;62(5):418-421.
from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elaprase-epar-product-information_en.pdf.
157. Fujii D., Manabe Y., Tanaka T., et al. Scheie Syndrome Diagnosed After Cerebral Infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012;21 (4):330-332.
158. Fujitsuka H., Sawamoto K., Peracha H., et al. Biomarkers in patients with mucopolysaccharidosis type II and IV. Mol Genet Metab Rep. 2019;19:100455.
159. Furujo M., Kubo T., Kosuga M., Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI. Mol Genet Metab. 2011;104(4):597-602.
160. Gabrielli O., Polonara G., Regnicolo L., et al. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidoses. Am J Med Genet A. 2004;125A(3):224-231.
161. Gardenier N.C., MacDonald R., Green G. Comparison of direct observational methods for measuring stereotypic behavior in children with autism spectrum disorders. Res Dev Disabil. 2004;25(2):99-118.

162. Giannini E.G., Testa R., Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ. 2005;172(3):367-379.
163. Giugliani R., Federhen A., Rojas M.V., et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. Genet Mol Biol. 2010;33(4):589-604.
164. Giugliani R., Federhen A., Silva A.A., et al. Emerging treatment options for the mucopolysaccharidoses. Research and Reports in Endocrine Disorders. 2012;2: 53-64.
165. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics. 2007;120(2):405-418.
166. Giugliani R., Hwu W.L., Tylki-Szymanska A., et al. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. Genet Med. 2014;16(6):435-441.
167. Giugliani R., Lampe C., Guffon N., et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)--10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. Am J Med Genet A. 2014;164A(8):1953-1964.
168. Gökay S., Kardaş F., Kendirci M., Sözeri B. Arthropathy-like findings and a carpal tunnel syndrome as the presenting features of Scheie syndrome: Three cases from the same family. Turk J Pediatr. 2018;60(3):344-347.
169. Goldberg M.F., Scott C.I., McKusick V.A. Hydrocephalus and papilledema in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). Am J Ophthalmol. 1970;69(6):969-975.
170. Gomes A.B., Pereira R.G., Vassoler T.M.F., et al. Audiologic Evaluation of Patients with Mucopolysaccharidosis at a Pediatric Hospital. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 2011;15(2):203-207.
171. Grant N., Sohn Y.B., Ellinwood N.M., et al. Timing is everything: Clinical courses of Hunter syndrome associated with age at initiation of therapy in a sibling pair. Mol Genet Metab Rep. 2022;30:100845.
172. Greitz D., Franck A., Nordell B. On the pulsatile nature of intracranial and spinal CSF-circulation demonstrated by MR imaging. Acta Radiol. 1993;34(4):321-328.
173. Greitz D., Hannerz J. A proposed model of cerebrospinal fluid circulation: observations with radionuclide cisternography. AJNR Am J Neuroradiol. 1996;17(3):431-438.
174. Greitz D., Wirestam R., Franck A., et al. Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance phase imaging. The Monro-Kellie doctrine revisited. Neuroradiology. 1992;34(5):370-380.
175. Gross D.M., Williams J.C., Caprioli C., et al. Echocardiographic abnormalities in the mucopolysaccharide storage diseases. Am J Cardiol. 1988;61(1):170-176.
176. Gucev Z.S., Tasic V. Idursulfatase therapy in mucopolysaccharidosis type II: after 2.5 years of treatment--no benefit for older patients with multisystem involvement. Pediatr Neurol. 2012;46(3):199-200; author reply 200.
177. Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs - Report of CIOMS Working Group III. Geneva, WHO, 1995 (Chapter 5, Good Safety Information Practices).

178. Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type I disease (MPS I) through the life saving drugs program. Life Saving Drugs Program (LSDP) guidelines for initial application and annual reapplication for subsidised treatment for mucopolysaccharidosis type I disease (MPS I). Department of Health – March 2018 version. [Internet]. Australian Government Department of Health Web site [updated November 2020]. Available from: https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/11/life-saving-drugs-program-mucopolysaccharidosis-type-i-mps-i-guidelines.pdf.
179. Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type II disease (MPS II) through the life saving drugs program. Life Saving Drugs Program (LSDP) guidelines for initial application and annual reapplication for subsidised treatment for mucopolysaccharidosis type II disease (MPS II). Department of Health – March 2018 version. [Internet]. Australian Government Department of Health Web site [updated November 2020]. Available from: https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/11/life-saving-drugs-program-mucopolysaccharidosis-type-ii-mps-ii-guidelines.pdf.
180. Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type VI disease (MPS VI) through the life saving drugs program. Life Saving Drugs Program (LSDP) guidelines for initial application and annual reapplication for subsidised treatment for mucopolysaccharidosis type VI disease (MPS VI). Department of Health – March 2018 version. [Internet]. Australian Government Department of Health Web site [updated November 2020]. Available from: https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/11/life-saving-drugs-program-mucopolysaccharidosis-type-vi-mps-vi-guidelines.pdf.
181. Haddad F.S., Jones D.H., Vellodi A., et al. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucolipidoses. J Bone Joint Surg Br. 1997;79(4):576-582.
182. Hadzagic-Catibusic F., Hasanbegovic E., Melunovic M., et al. Effects of Carbamazepine and Valproate on Serum Aspartate Aminotransferase, Alanine Aminotransferase and Gamma - Glutamyltransferase in Children. Med Arch. 2017;71(4):239–242.
183. Harmatz P., Giugliani R., Schwartz I., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. J Pediatr. 2006;148(4):533-539.
184. Harmatz P., Giugliani R., Schwartz I.V., et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Mol Genet Metab. 2008;94(4):469-475.
185. Harmatz P., Ketteridge D., Giugliani R., et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Pediatrics. 2005;115(6):e681-689.

186. Harmatz P., Kramer W.G., Hopwood J.J., et al. Pharmacokinetic profile of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a phase I/II study. Acta Paediatr Suppl. 2005;94(447):61-68; discussion 57.
187. Harmatz P., Whitley C.B., Waber L., et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). J Pediatr. 2004;144(5):574-580.
188. Harmatz P., Yu Z.F., Giugliani R., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. J Inherit Metab Dis. 2010;33(1):51-60.
189. Harmatz P.R., Garcia P., Guffon N., et al. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. J Inherit Metab Dis. 2014;37(2):277-287.
190. Harmatz P.R., Lampe C., Parini R., et al. Enzyme replacement therapy outcomes across the disease spectrum: Findings from the mucopolysaccharidosis VI Clinical Surveillance Program. J Inherit Metab Dis. 2019;42(3):519-526.
191. Hayes E., Babin R., Platz C. The otologic manifestations of mucopolysaccharidoses. Am J Otol. 1980;2(2):65-69.
192. Hayflick S., Rowe S., Kavanaugh-McHugh A., et al. Acute infantile cardiomyopathy as a presenting feature of mucopolysaccharidosis VI. J Pediatr. 1992;120(2 Pt 1):269-272.
193. Heinz E.R., Ward A., Drayer B.P., Dubois P.J. Distinction between obstructive and atrophic dilatation of ventricles in children. J Comput Assist Tomogr. 1980;4(3):320-325.
194. Hendriksz C.J., Berger K.I., Lampe C., et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. Orphanet J Rare Dis. 2016;11(1):119.
195. Héron B., Mikaeloff Y., Froissart R., et al. 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.
196. Hite S.H., Krivit W., Haines S.J., Whitley C.B. Syringomyelia in mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): imaging findings following bone marrow transplantation. Pediatr Radiol. 1997;27(9):736-738.
197. Hite S.H., Peters C., Krivit W. Correction of odontoid dysplasia following bone-marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H). Pediatr Radiol. 2000;30(7):464–470.
198. Holt J., Poe M.D., Escolar M.L. Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II. J Pediatr. 2011;159(2):320-326.e2.
199. Holt J.B., Poe M.D., Escolar M.L. Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II. Pediatrics. 2011;127(5):e1258-1265.
200. Hong S.H., Chu H., Kim K.R., et al. Auditory characteristics and therapeutic effects of enzyme replacement in mouse model of the mucopolysaccharidosis (MPS) II. Am J Med Genet A. 2012;158A(9):2131-2138.

201. Horovitz D.D., Magalhães T.S., Acosta A., et al. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. Mol Genet Metab. 2013;109(1):62-69.
202. Horovitz D.D., Magalhães T.S., Pena e Costa A., et al. Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis. Mol Genet Metab. 2011;104(3):295-300.
203. Horovitz D.D.G., Acosta A.X., de Rosso Giuliani L., Ribeiro E.M. Mucopolysaccharidosis type VI on enzyme replacement therapy since infancy: Six years follow-up of four children. Mol Genet Metab Rep. 2015;5:19-25.
204. Hunley T.E., Corzo D., Dudek M., et al. Nephrotic syndrome complicating alpha-glucosidase replacement therapy for Pompe disease. Pediatrics. 2004;114(4):e532–e535.
205. Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A.L., Quan S.F. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications. – 60 p.
206. Illsinger S., Lücke T., Hartmann H., et al. Scheie syndrome: enzyme replacement therapy does not prevent progression of cervical myelopathy due to spinal cord compression. J Inherit Metab Dis. 2009;32 Suppl 1:S321-325.
207. Jadhav T.M., Kornberg A.J., Peters H., et al. Carpal Tunnel Syndrome in Pediatric Mucopolysaccharidoses. JICNA. 2015;15:101.
208. Jakóbkiewicz-Banecka J., Gabig-Cimińska M., Banecka-Majkutewicz Z., et al. Factors and processes modulating phenotypes in neuronopathic lysosomal storage diseases. Metab Brain Dis. 2014;29(1):1–8.
209. Jeong E.O., Choi S.W., Lim J.W., et al. Effectiveness of Cortical Atrophy Scale and Indirect Indices of Brain Atrophy to Predict Chronic Subdural Hematoma in Older Patients. Korean J Neurotrauma. 2016;12(2):112-117.
210. Jiménez-Arredondo R.E., Brambila-Tapia A.J., Mercado-Silva F.M., et al. Association between brain structural anomalies, electroencephalogram and history of seizures in Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). Neurol Sci. 2017;38(3):445-450.
211. John R.M., Hunter D., Swanton R.H. Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. Arch Dis Child. 1990;65(7):746-749.
212. Johnson M.A., Desai S., Hugh-Jones K., Starer F. Magnetic resonance imaging of the brain in Hurler syndrome. AJNR Am J Neuroradiol 1984;5:816–819.
213. Jones S.A., Parini R., Harmatz P., et al. The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). Mol Genet Metab. 2013;109(1):41-8.
214. Jurecka A., Malinova V., Tylki-Szymańska A. Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: a report of 5 more cases. Mol Genet Metab. 2014;111(2):212-213.
215. Jurecka A., Marucha J., Jurkiewicz E., et al. Enzyme replacement therapy in an attenuated case of mucopolysaccharidosis type I (Scheie syndrome): a 6.5-year detailed follow-up. Pediatr Neurol. 2012;47(6):461-465.

216. Jurecka A., Opoka-Winiarska V., Jurkiewicz E., et al. Spinal cord compression in Maroteaux-Lamy syndrome: case report and review of the literature with effects of enzyme replacement therapy. Pediatr Neurosurg. 2012;48(3):191-198.
217. Jurecka A., Żuberuber Z., Opoka-Winiarska V., et al. Effect of rapid cessation of enzyme replacement therapy: a report of 5 cases and a review of the literature. Mol Genet Metab. 2012;107(3):508-512.
218. Kachur E., Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. Neurosurgery. 2000 Jul;47(1):223-228; discussion 228-9.
219. Kakavanos R., Turner C.T., Hopwood J.J., et al. Immune tolerance after long-term enzyme-replacement therapy among patients who have mucopolysaccharidosis I. Lancet. 2003;361(9369):1608-1613.
220. Kakkis E.D., Muenzer J., Tiller G.E., et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med. 2001;344(3):182-188.
221. Kalkan Ucar S., Ozbaran B., Demiral N., et al. Clinical overview of children with mucopolysaccharidosis type III A and effect of Risperidone treatment on children and their mothers psychological status. Brain Dev. 2010;32(2):156-161.
222. Kampmann C., Lampe C., Whybra-Trümpler C., et al. Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy. J Inherit Metab Dis. 2014;37(2):269-276.
223. Kampmann C., Wiethoff C.M., Wenzel A., et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. Heart. 2000;83(6):667-672. doi:10.1136/heart.83.6.667.
224. Karnes J.H., Shaffer C.M., Cronin R., et al. Influence of Human Leukocyte Antigen (HLA) Alleles and Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptors (KIR) Types on Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT). Pharmacotherapy. 2017;37(9):1164-1171.
225. Keilmann A., Nakarat T., Bruce I.A., et al. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: data from HOS - the Hunter Outcome Survey. J Inherit Metab Dis. 2012;35(2):343-353.
226. Kiely B.T., Kohler J.L., Coletti H.Y., et al. Early disease progression of Hurler syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):32.
227. Kılıç M., Dursun A., Coşkun T., et al. Genotypic-phenotypic features and enzyme replacement therapy outcome in patients with mucopolysaccharidosis VI from Turkey. Am J Med Genet A. 2017;173(11):2954-2967.
228. Kingma S.D., Langereis E.J., de Klerk C.M., et al. An algorithm to predict phenotypic severity in mucopolysaccharidosis type I in the first month of life. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:99.
229. Knepper P.A., Losey R.K., Collins J.A., et al. Age-related changes in the cerebrospinal fluid outflow glycosaminoglycans. Neurobiol Aging. 1983;4(2):163-168.
230. Ko C.H., Kong C.K., Tse P.W. Valproic acid and thrombocytopenia: cross-sectional study. Hong Kong Med J. 2001;7(1):15-21.
231. Koseoglu S.T., Harmatz P., Turbeville S., Nicely H. Reversed papilledema in an MPS VI patient with galsulfase (Naglazyme) therapy. Int Ophthalmol. 2009;29(4):267-269.

232. Krawiec P., Pac-Kożuchowska E, Mełges B., et al. From hypertransaminasemia to mucopolysaccharidosis IIIA. Ital J Pediatr. 2014;40:97.
233. Krenzlin H., Ta-Chih T., Lampe C., et al. Stand-alone craniocervical decompression is feasible in children with mucopolysaccharidosis type I, IVA, and VI. Spine J. 2018;18(8):1455-1459.
234. Kucuk O., Ugras M., Bicer S., et al. Hypertransaminasaemia in children with viral gastroenteritis. Infez Med. 2016;24(1):32-37.
235. Kuiper G.A., Meijer O.L.M., Langereis E.J., Wijburg F.A. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):2.
236. Kuiper G.A., Nijmeijer S.C.M., Roelofs M.J.M., et al. Limited data to evaluate real-world effectiveness of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. J Inherit Metab Dis. 2019;42(5):762-775.
237. Kulkarni M.V., Williams J.C., Yeakley J.W., et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of the cranio-cervical manifestations of the mucopolysaccharidoses. Magn Reson Imaging. 1987;5(5):317-23.
238. Kumar A.B., Masi S., Ghomashchi F., et al. Tandem Mass Spectrometry Has a Larger Analytical Range than Fluorescence Assays of Lysosomal Enzymes: Application to Newborn Screening and Diagnosis of Mucopolysaccharidoses Types II, IVA, and VI. Clin Chem. 2015;61(11):1363-71.
239. Kurihara M., Kumagai K., Goto K., et al. Severe type Hunter's syndrome. Polysomnographic and neuropathological study. Neuropediatrics. 1992;23(5):248-256.
240. Kuzenkova L.M., Gevorkyan A.K., Osipova L.A., et al. Subdural hematomas in a boy with mucopolysaccharidosis type IIIB. Mol Genet and Metab. 2017;120(1–2):S79.
241. Kwon J.Y., Ko K., Sohn Y.B., et al. High prevalence of carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). Am J Med Genet A. 2011;155A(6):1329-1335.
242. Lachman R., Martin K.W., Castro S., et al. Radiologic and neuroradiologic findings in the mucopolysaccharidoses. J Pediatr Rehabil Med. 2010;3(2):109-118.
243. Lamanna W.C., Lawrence R., Sarrazin S., et al. A genetic model of substrate reduction therapy for mucopolysaccharidosis. J Biol Chem. 2012;287(43):36283–36290.
244. Lampe C., Atherton A., Burton B.K., et al. Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis II Patients Under 1 Year of Age. JIMD Rep. 2014;14:99-113.
245. Lampe C., Bosserhoff A.K., Burton B.K., et al. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. J Inherit Metab Dis. 2014;37(5):823-829.
246. Lampe C., Lampe C., Schwarz M., et al. Craniocervical decompression in patients with mucopolysaccharidosis VI: development of a scoring system to determine indication and outcome of surgery. J Inherit Metab Dis. 2013;36(6):1005-1013.
247. Langereis E.J., van Vlies N., Church H.J., et al. Biomarker responses correlate with antibody status in mucopolysaccharidosis type I patients on long-term enzyme replacement therapy. Mol Genet Metab. 2015;114(2):129-137.

248. Laraway S., Mercer J., Jameson E., et al. Outcomes of Long-Term Treatment with Laronidase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I. J Pediatr. 2016;178:219-226.e1.
249. Lathara Z., Ambruzs J.M., Cohen E.P. Alloimmune membranous nephropathy in Fabry Disease [Internet]. Asn-online.org. J Am Soc Nephrol Abstract Supplement. SA-PO004. Kidney Week 2015 [cited 2017 Oct 12]. Available from: https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/.
250. Leal G.N., de Paula A.C., Leone C., Kim C.A. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. Cardiol Young. 2010;20(3):254-261.
251. Lee C., Dineen T.E., Brack M., et al. The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 1993;14(6):1285-1292.
252. Lee-Chen G.J., Lin S.P., Tang Y.F., Chin Y.W. Mucopolysaccharidosis type I: characterization of novel mutations affecting alpha-L-iduronidase activity. Clin Genet. 1999;56(1):66-70.
253. Levin S.W., Baker E.H., Gropman A., et al. Subdural fluid collections in patients with infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. Arch Neurol. 2009;66(12):1567-1571.
254. Lin H.Y., Chen M.R., Chuang C.K., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI--experience in Taiwan. J Inherit Metab Dis. 2010;33 Suppl 3:S421-427.
255. Lin H.Y., Chuang C.K., Chen M.R., et al. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA and VI. Mol Genet Metab. 2016;117(4):431-437.
256. Lin H.Y., Chuang C.K., Lee C.L., et al. Mucopolysaccharidosis III in Taiwan: Natural history, clinical and molecular characteristics of 28 patients diagnosed during a 21-year period. Am J Med Genet A. 2018;176(9):1799-1809.
257. Lin H.Y., Chuang C.K., Wang C.H., et al. Long-term galsulfase enzyme replacement therapy in Taiwanese mucopolysaccharidosis VI patients: A case series. Mol Genet Metab Rep. 2016;7:63-69.
258. Lin H.Y., Lee C.L., Chuang C.K., Lin S.P. Long-term outcomes of enzyme replacement therapy for Taiwanese patients with Mucopolysaccharidosis I. Pediatr Neonatol. 2019;60(5):577-578.
259. Lopes J.C., Acosta A.X., Terse-Ramos R. Polysomnographic Characteristics of Patients with Mucopolysaccharidosis VI Undergoing Enzyme Replacement Therapy. J Sleep Med Disord. 2015;2(2):1016.
260. Lyon G., Kolodny E.H., Pastores G.M. Neurology of Hereditary Metabolic Disease of Children, Third Edition. McGraw-Hill, 2006. – 542 p.
261. MacDonald R., Green G., Mansfield R., et al. Stereotypy in young children with autism and typically developing children. Res Dev Disabil. 2007;28(3):266-277.
262. Mahon L.V., Lomax M., Grant S., et al. Assessment of sleep in children with mucopolysaccharidosis type III. PLoS One. 2014;9(2):e84128.
263. Maincent K., Héron B., Billette de Villemeur T., Mayer M. Early detection of median nerve compression by Electroneurography can improve outcome in children with Mucopolysaccharidoses. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):209.

264. Makler V., Goldstein C.L., Hoernschemeyer D., Tanaka T. Chiari I malformation and syringomyelia in mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) treated with posterior fossa decompression: Case report and review of the literature. Surg Neurol Int. 2017;8:80.
265. Malcolm C., Hain R., Gibson F., et al. Challenging symptoms in children with rare life-limiting conditions: findings from a prospective diary and interview study with families. Acta Paediatr. 2012;101(9):985-992.
266. Malm G., Månsson J.E. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease) in Sweden: clinical presentation of 22 children diagnosed during a 30-year period. Acta Paediatr. 2010;99(8):1253-1257.
267. Manara R., Concolino D., Rampazzo A., et al. Chiari 1 malformation and holocord syringomyelia in hunter syndrome. JIMD Rep. 2014;12:31–35.
268. Manara R., Priante E., Grimaldi M., et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy. J Inherit Metab Dis. 2011;34(3):763-380.
269. Manara R., Priante E., Grimaldi M., et al. Closed Meningo(encephalo)cele: a new feature in Hunter syndrome. AJNR Am J Neuroradiol. 2012;33(5):873-877.
270. Manara R., Rampazzo A., Cananzi M., et al. Hunter syndrome in an 11-year old girl on enzyme replacement therapy with idursulfase: brain magnetic resonance imaging features and evolution. J Inherit Metab Dis. 2010;33 Suppl 3:S67-72.
271. Mariotti P., Della Marca G., Iuvone L., et al. Sleep disorders in Sanfilippo syndrome: a polygraphic study. Clin. Electroencephalogr. 2003; 34(1):18-22.
272. Martin R., Beck M., Eng C., et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Pediatrics. 2008;121(2):e377-386.
273. Matheus M.G., Castillo M., Smith J.K., et al. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. Neuroradiology. 2004;46(8):666-672.
274. Matsubara Y., Miyazaki O., Kosuga M., et al. Cerebral magnetic resonance findings during enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis. Pediatr Radiol. 2017;47(12):1659-1669.
275. McBride K.L., Berry S.A., Braverman N.; ACMG Therapeutics Committee. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a Delphi derived practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2020;22(11):1735-1742.
276. McGlynn R., Dobrenis K., Walkley S.U. Differential subcellular localization of cholesterol, gangliosides, and glycosaminoglycans in murine models of mucopolysaccharide storage disorders. J Comp Neurol. 2004;480(4):415-426.
277. Mehmood T., Saleem M., Shah S.S.H. Frequency of valproate induced thrombocytopenia in epileptic children. JUMDC. 2014;5(2):52-56.
278. Mehta A., Winchester B., editors. Lysosomal Storage Disease: A Practical Guide. NY: Wiley-Blackwell; 2012. – 198 p.
279. Mercimek-Mahmutoglu S., Reilly C., Human D, et al. Progression of organ manifestations upon enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I/Hurler. World J Pediatr. 2009;5(4):319-21.

280. Merdin A., Merdin F.A., Karaca M., Güzelay N. Mucopolysaccharidosis Type 3B in an Adult with Pancytopenia: A Rare Case Report. The Medical Bulletin of Haseki. 2014;52:232-234.
281. Mesolella M. Cimmino M., Cantone E., Marino A., et al. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2013;33(4):267-272.
282. Meyer A., Kossow K., Gal A., et al. Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A). Pediatrics. 2007;120(5):e1255-1261.
283. Mohan U.R., Hay A.A., Cleary M.A., et al. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. Acta Paediatr. 2002;91(7):799-804.
284. Möllmann C., Lampe C.G., Müller-Forell W., et al. Development of a Scoring System to Evaluate the Severity of Craniocervical Spinal Cord Compression in Patients with Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). JIMD Rep. 2013;11:65-72.
285. Montaño A.M., Tomatsu S., Gottesman G.S., et al. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. J Inherit Metab Dis. 2007;30(2):165-174.
286. Moog U., van Mierlo I., van Schrojenstein Lantman-de Valk H.M., et al. Is Sanfilippo type B in your mind when you see adults with mental retardation and behavioral problems? Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2007;145C(3):293-301.
287. Morehead J.M., Parsons D.S. Tracheobronchomalacia in Hunter's syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1993;26(3):255-261.
288. Moreira G.A., Kyosen S.O., Patti C.L., et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI in a reference center. Sleep Breath. 2014;18(4):791-797.
289. Morishita K., Petty R.E. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford). 2011;50 Suppl 5:v19-25.
290. Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2014;111(2):63-72.
291. Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. Adv Pediatr. 1986;33:269-302.
292. Muenzer J., Beck M., Eng C.M., et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. Genet Med. 2011;13(2):95-101.
293. Muenzer J., Beck M., Eng C.M., et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. Pediatrics. 2009;124(6):e1228-39.
294. Muenzer J., Beck M., Giugliani R., et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. Genet Med. 2011;13(2):102-109.
295. Muenzer J., Bodamer O., Burton B., et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome-an expert panel consensus. Eur J Pediatr. 2012;171(1):181-188.
296. Muenzer J., Giugliani R., Scarpa M., et al. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS). Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):161.

297. Muenzer J., Gucsavas-Calikoglu M., McCandless S.E., et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Mol Genet Metab. 2007 90(3):329-337.
298. Muenzer J., Jones S.A., Tylki-Szymańska A., et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):82.
299. Muenzer J., Wraith J.E., Beck M., et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med. 2006;8(8):465-473.
300. Murata R., Nakajima S., Tanaka A., et al. MR imaging of the brain in patients with mucopolysaccharidosis. AJNR Am J Neuroradiol. 1989;10(6):1165-1170.
301. Naglazyme® (galsulfase) [prescribing information, last updated: 26/04/2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/naglazyme-epar-product-information_en.pdf.
302. Naglazyme® (galsulfase) [prescribing information, revised: 12/2019]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125117s129lbl.pdf.
303. Nashed A., Al-Saleh S., Gibbons J., MacLusky I., et al. Sleep-related breathing in children with mucopolysaccharidosis. J Inherit Metab Dis. 2009;32(4):544–550.
304. Neely J., Carpenter J., Hsu W., et al. Cerebral infarction in Hunter syndrome. J Clin Neurosci. 2006;13(10):1054-1057.
305. Neto Â.R., Holanda G.B., Farias M.C., et al. Hydrocephalus in mucopolysaccharidosis type VI successfully treated with endoscopic third ventriculostomy. J Neurosurg Pediatr. 2013;11(3):327-330.
306. Neufeld E., Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., editors. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill; 2001: 3421–3452.
307. Nidiffer F.D., Kelly T.E. Developmental and degenerative patterns associated with cognitive, behavioural and motor difficulties in the Sanfilippo syndrome: an epidemiological study. J Ment Defic Res. 1983;27 (Pt 3):185-203.
308. Nijmeijer S.C.M., van den Born L.I., Kievit A.J.A., et al. The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: from late-onset stable cognitive impairment to a non-neuronopathic phenotype. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):249.
309. Nooruddin R.T. Febrile Seizures [Internet]. emedicine.medscape.com [updated 2017 Sep 19; cited 2018 Apr 10]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/801500-overview.
310. Norman D., Bardwell W.A., Arosemena F., et al. Serum aminotransferase levels are associated with markers of hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. Sleep. 2008;31(1):121-126.
311. Northover H., Cowie R.A., Wraith J.E. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. J Inherit Metab Dis. 1996;19(3):357-365.
312. Olgaç A., Tümer L., Damar Ç., et al. Acute Stroke in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type I with Increased Carotid Intima-Media Thickness. EJMO. 2018;2(2):114-116.
313. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. World Wide Web URL: https://omim.org/.

314. Osipova L.A., Kuzenkova L.M. Assumption of heparin-induced thrombocytopenia in mucopolysaccharidoses. Jidhealth. 2021; 4(3):419–422.
315. Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Podkletnova T.V., et al. Frequency of epilepsy in neuronopathic mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2020;129(2):S124.
316. Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Podkletnova T.V., et al. Hypertransaminasaemia in children with mucopolysaccharidoses. Mol Genet and Metab. 2018;123(2):S111.
317. Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Podkletnova T.V., et al. Hypoalbuminemia in children with mucopolysaccharidoses treated with valproate. Mol Genet and Metab. 2018;123(2):S111.
318. Oudit G.Y., Butany J., Williams W.G., et al. Left ventricular aneurysm in a patient with mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): clinical and pathological correlation. Cardiovasc Pathol. 2007;16(4):237-240.
319. Panigrahi I., Dhanorkar M., Didel S., Koganti R.A. Hunter syndrome with persistent thrombocytopenia. BMJ Case Rep. 2019;12(4):e226518.
320. Pano A., Barbier A., Bielefeld B., et al. Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Orphanet J Rare Dis. 2015;10(1):50.
321. Parikh F. Infections and Thrombocytopenia. J Assoc Physicians India. 2016;64(2):11-12.
322. Parini R., Rigoldi M., Tedesco L., et al. Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: Up to 9 years experience with 17 patients. Mol Genet Metab Rep. 2015;3:65-74.
323. Parkinson-Lawrence E.J., Muller V.J., Hopwood J.J., Brooks D.A. N-acetylgalactosamine-6-sulfatase protein detection in MPS IVA patient and unaffected control samples. Clin Chim Acta. 2007;377(1-2):88-91.
324. Parsons V.J., Hughes D.G., Wraith J.E. Magnetic resonance imaging of the brain, neck and cervical spine in mild Hunter's syndrome (mucopolysaccharidoses type II). Clin Radiol. 1996;51(10):719-723.
325. Patel P., Antoniou G., Clark D., et al. Screening for Carpal Tunnel Syndrome in Patients With Mucopolysaccharidosis. J Child Neurol. 2020;35(6):410-417.
326. Pauchard N., Garin C., Jouve J.L., et al. Perioperative medullary complications in spinal and extra-spinal surgery in mucopolysaccharidosis: a case series of three patients. JIMD Rep. 2014;16:95-99.
327. Pediatric neuroimaging / A.James Barkovich, Charles Raybaund. – 5th Ed. – Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2012. – 1126 p.
328. Peralta R. Hypoalbuminemia [Internet]. New York: emedicine.medscape. c1994 - 2019 [updated 2018 May 07, cited 2019 Jan 12]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/166724-overview.
329. Piotrowska E., Jakobkiewicz-Banecka J., Tylki-Szymanska A., et al. Correlation between severity of mucopolysaccharidoses and combination of the residual enzyme activity and efficiency of glycosaminoglycan synthesis. Acta Paediatr. 2009;98(4):743–749.
330. Pollard L., Wood T. Multiplex DBS enzyme assay for MPS II, IIIB, IVA, VI, VII and CLN2 via LC-MS/MS expands clinical utility of DBS enzyme testing [abstract]. Mol Genet Metab. 2019;126 (2):s119.

331. Pontes C., Fontanet J.M., Vives R., et al. Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe: methodological uncertainties. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):206.
332. Potegal M., Yund B., Rudser K., et al. Mucopolysaccharidosis Type IIIA presents as a variant of Klüver–Bucy syndrome. J Clin Exp Neuropsychol. 2013;35(6):608–616.
333. Rabbani C.C., Patel J.M., Nag A., et al. Association of Intracranial Hypertension With Calvarial and Skull Base Thinning. Otol Neurotol. 2019;40(6):e619-e626.
334. Raiman J., Rupar T., Mitchell J., Faghfoury H. Canadian Consensus Position Statement for the Diagnosis and Management of MPS II [cited 2023 Feb 15]. Canadian MPS Society for Mucopolysaccharide & Related Diseases, c2022 [Internet]. Available from: https://www.mpssociety.ca/wp-content/uploads/2022/02/MPS-II.Consensus.d11.June11_compressed.pdf.
335. Rajvanshi N., Kumar M. Immune thrombocytopenic purpura in a child with mucopolysaccharidoses. J Appl Hematol 2020;11:135-136.
336. Raluy-Callado M., Chen W.H., Whiteman D.A., et al. The impact of Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II) on health-related quality of life. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:101.
337. Ramaraj K.P., Natarajan S., Ravikumar K.G. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in a child with Sanfilippo type A. Int J Contemp Pediatr. 2015;2(4):467-469.
338. Rasalkar D.D., Chu W.C., Hui J., et al. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. Br J Radiol. 2011;84(1001):469-477.
339. Rauch R.A., Friloux L.A. 3rd, Lott I.T. MR imaging of cavitary lesions in the brain with Hurler/Scheie. AJNR Am J Neuroradiol. 1989;10(5 Suppl):S1-3.
340. Rechtschaffen A., Kales A., editors. A Manual of Standardized Terminology Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Sleep. Los Angeles: Brain information Service/Brain Research Institute, UCLA, 1968. 57 p.
341. Rezayi A., Feshangchi-Bonab M., Taherian R. An Uncommon Presentation of Mucopolysaccharidosis Type IIIb. Iran J Child Neurol. 2019 Summer;13(3):105-111.
342. Robertson S.P., Klug G.L., Rogers J.G. Cerebrospinal fluid shunts in the management of behavioural problems in Sanfilippo syndrome (MPS III). Eur J Pediatr. 1998;157(8):653-655.
343. Ruckenstein M.J., Macdonald R.E., Clarke J.T., Forte V. The management of otolaryngological problems in the mucopolysaccharidoses: a retrospective review. J Otolaryngol. 1991;20(3):177-183.
344. Rugino T.A., Janvier Y.M., Baunach J.M., Bilat C.A. Hypoalbuminemia with valproic acid administration. Pediatr Neurol. 2003;29(5):440-444.
345. Ruijter G.J., Valstar M.J., van de Kamp J.M., et al. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. Mol Genet Metab. 2008;93(2):104-111.
346. Rumsey R.K., Rudser K., Delaney K., et al. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. J Pediatr. 2014;164(5):1147-1151.
347. Santamaria F., Andreucci M.V., Parenti G., et al. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings. J Inherit Metab Dis. 2007;30(5):743-749.

348. Saudubray J., van den Berghe J., Walter J.H., editors. Inborn Metabolic Diseases, Fifth Edition. Springer, 2012. – 660 p.
349. Sawamoto K., Stapleton M., Alméciga-Díaz C.J., et al. Therapeutic Options for Mucopolysaccharidoses: Current and Emerging Treatments. Drugs. 2019;79(10):1103-1134.
350. Scarpa M., Almássy Z., Beck M., et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:72.
351. Scarpa M., Lourenço C.M., Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. Mol Genet Metab. 2017;122S:55-61.
352. Schuller Y., Hollak C.E.M., Gispen-de Wied C.C., et al. Factors Contributing to the Efficacy-Effectiveness Gap in the Case of Orphan Drugs for Metabolic Diseases. Drugs. 2017;77(13):1461-1472.
353. Schwartz G.P., Cohen E.J. Hydrocephalus in Maroteaux-Lamy syndrome. Arch Ophthalmol. 1998;116(3):400.
354. Schwartz I.V., Ribeiro M.G., Mota J.G., et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. Acta Paediatr. 2007;96(455):63-70.
355. Segev Y., Metser U., Beni-Adani L., et al. Morphometric study of the midsagittal MR imaging plane in cases of hydrocephalus and atrophy and in normal brains. AJNR Am J Neuroradiol. 2001;22(9):1674-1679.
356. Semenza G.L., Pyeritz R.E. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. Medicine (Baltimore). 1988;67(4):209-219.
357. Semyachkina A.N., Voskoboeva E.Y., Nikolaeva E.A., Zakharova E.Y. Analysis of long-term observations of the large group of Russian patients with Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II). BMC Med Genomics. 2021;14(1):71.
358. Seto T., Kono K., Morimoto K., et al. Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidoses and the effect of bone marrow transplantation. Ann Neurol. 2001;50(1):79-92.
359. Shapiro E., King K., Ahmed A., et al. The Neurobehavioral Phenotype in Mucopolysaccharidosis Type IIIB: an Exploratory Study. Mol Genet Metab Rep. 2016;6:41-47.
360. Shapiro E.G., Jones S.A., Escolar M.L. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations - Neurological signs and symptoms. Mol Genet Metab. 2017;122S:1-7.
361. Shapiro E.G., Lockman L.A., Balthazor M., Krivit W. Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation. J Inherit Metab Dis. 1995;18(4):413-429.
362. Shapiro E.G., Nestrasil I., Delaney K.A., et al. A Prospective Natural History Study of Mucopolysaccharidosis Type IIIA. J Pediatr. 2016;170:278-287.e1-4.
363. Shapiro E.G., Rudser K., Ahmed A., et al. A longitudinal study of emotional adjustment, quality of life and adaptive function in attenuated MPS II. Mol Genet Metab Rep. 2016;7:32-39.
364. Sharkia R., Mahajnah M., Zalan A., et al. Sanfilippo type A: new clinical manifestations and neuro-imaging findings in patients from the same family in Israel: a case report. J Med Case Rep. 2014;8:78.

365. Sheridan M., Johnston I. Hydrocephalus and pseudotumour cerebri in the mucopolysaccharidoses. Childs Nerv Syst. 1994;10(3):148-150.
366. Shimada T., Tomatsu S., Yasuda E., et al. Chondroitin 6-Sulfate as a Novel Biomarker for Mucopolysaccharidosis IVA and VII. JIMD Rep. 2014;16:15-24.
367. Shimoda-Matsubayashi S., Kuru Y., Sumie H., et al. MRI findings in the mild type of mucopolysaccharidosis II (Hunter's syndrome). Neuroradiology. 1990;32(4):328-330.
368. Shinnar S., Singer H.S., Valle D. Acute hydrocephalus Hurler's syndrome. Am J Dis Child. 1982;136(6):556-557.
369. Sifuentes M., Doroshow R., Hoft R., et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. Mol Genet Metab. 2007;90(2):171-180.
370. Simmons M.A., Bruce I.A., Penney S., et al. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005;69(5):589-595.
371. Smith R.J., Steel K.P., Barkway C., et al. A histologic study of nonmorphogenetic forms of hereditary hearing impairment. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1992;118(10):1085-1094.
372. Solaiman S.S., Rifkin D.S., Rao H. Sleep Apnea in Hurler Syndrome: Looking Beyond the Upper Airway. J Clin Sleep Med. 2016;12(10):1423-1424.
373. Solanki G.A., Lo W.B., Hendriksz C.J. MRI morphometric characterisation of the paediatric cervical spine and spinal cord in children with MPS IVA (Morquio-Brailsford syndrome). J Inherit Metab Dis. 2013;36(2):329-337.
374. Stevens J.M., Kendall B.E., Crockard H.A., Ransford A. The odontoid process in Morquio-Brailsford's disease. The effects of occipitocervical fusion. J Bone Joint Surg Br. 1991;73(5):851-858.
375. Street A.M. Hunter's syndrome with an endogenous anticoagulant. Am J Hematol. 1996;53(4):277.
376. Swiedler S.J., Beck M., Bajbouj M., et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). Am J Med Genet A. 2005;134A(2):144-150.
377. Takahashi Y., Sukegawa K., Aoki M., et al. Evaluation of accumulated mucopolysaccharides in the brain of patients with mucopolysaccharidoses by (1)H-magnetic resonance spectroscopy before and after bone marrow transplantation. Pediatr Res. 2001;49(3):349-355.
378. Tandon V., Williamson J.B., Cowie R.A., Wraith J.E. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). J Bone Joint Surg Br. 1996;78(6):938-944.
379. Tay C.G., Ariffin H., Yap S., et al. Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency in a Chinese Boy: A Novel ALDH5A1 Mutation With Severe Phenotype. J Child Neurol. 2015;30(7):927-931.
380. Tchan M.C., Sillence D. Extrapyramidal symptoms and medication use in Mucopolysaccharidosis type III. J Intellect Dev Disabil. 2009;34(3):275-279.

381. Terlato N.J., Cox G.F. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. Genet Med. 2003;5(4):286-294.
382. The human gene mutation database [Internet]. Cardiff: Institute of Medical Genetics in Cardiff, Cardiff University [cited 2020 Jun 11]. Available from: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php.
383. Thomas J.A., Beck M., Clarke J.T., Cox G.F. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. J Inherit Metab Dis. 2010;33(4):421–427.
384. Thomas J.A., Jacobs S., Kierstein J., Van Hove J. Outcome after three years of laronidase enzyme replacement therapy in a patient with Hurler syndrome. J Inherit Metab Dis. 2006;29(6):762.
385. Thorne J.A., Javadpour M., Hughes D.G., et al. Craniovertebral abnormalities in Type VI mucopolysaccharidosis (Maroteaux-Lamy syndrome). Neurosurgery. 2001;48(4):849-852; discussion 852-853.
386. Timms K.M., Bondeson M.L., Ansari-Lari M.A., et al. Molecular and phenotypic variation in patients with severe Hunter syndrome. Hum Mol Genet. 1997;6(3):479-486.
387. Tolar J., Orchard P.J., Key N., Blazar B.R. Glycosaminoglycans as Anticoagulants in Mucopolysaccharidosis Type I (MPS I). Blood. 2007;110:2160.5.
388. Tolar J., Orchard P.J., Key N.S., Blazar B.R. Circulating anticoagulant glycosaminoglycans in mucopolysaccharidosis type I. J Thromb Haemost. 2008;6(5):893-895.
389. Tomanin R., Zanetti A., D'Avanzo F., et al. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:129.
390. Tomatsu S., Okamura K., Taketani T., et al. Development and testing of new screening method for keratan sulfate in mucopolysaccharidosis IVA. Pediatr Res. 2004;55(4):592-597.
391. Tomatsu S., Sawamoto K., Shimada T., et al. Enzyme replacement therapy for treating mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome): effect and limitations. Expert Opin Orphan Drugs. 2015;3(11):1279-1290.
392. Tomatsu S., Yasuda E., Patel P., et al. Morquio A syndrome: diagnosis and current and future therapies. Pediatr Endocrinol Rev. 2014;12 Suppl 1(0 1):141-151.
393. Tomita K., Okamoto S., Seto T., et al. Divergent developmental trajectories in two siblings with neuropathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) receiving conventional and novel enzyme replacement therapies: A case report. JIMD Rep. 2021;62(1):9-14.
394. Truxal K.V., Fu H., McCarty D.M., et al. A prospective one-year natural history study of mucopolysaccharidosis types IIIA and IIIB: Implications for clinical trial design. Mol Genet Metab. 2016;119(3):239-248.
395. Tully H.M., Kukull W.A., Mueller B.A. Clinical and Surgical Factors Associated With Increased Epilepsy Risk in Children With Hydrocephalus. Pediatr Neurol. 2016;59:18-22.
396. Uz B., Demiroglu H., Ozcebe O.I. Hunter syndrome and new onset idiopathic thrombocytopenic purpura in a young patient. Ann Hematol. 2012;91(2):303-304.

397. Valayannopoulos V., Boddaert N., Barbier V., et al. Cognitive and neuroradiological improvement in three patients with attenuated MPS I treated by laronidase. Mol Genet Metab. 2010;100(1):20-23.
398. Valayannopoulos V., Nicely H., Harmatz P., Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:5.
399. Valstar M.J., Bruggenwirth H.T., Olmer R., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIB may predominantly present with an attenuated clinical phenotype. J Inherit Metab Dis. 2010;33(6):759-767.
400. Valstar M.J., Marchal J.P., Grootenhuis M., et al. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). Orphanet J. Rare Dis. 2011;6:43.
401. Valstar M.J., Neijs S., Bruggenwirth H.T., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. Ann Neurol. 2010;68(6):876-887
402. Valstar M.J., Ruijter G.J., van Diggelen O.P., at al. Sanfilippo syndrome: a mini-review. J Inherit Metab Dis. 2008;31(2):240-252.
403. van de Kamp J.J., Niermeijer M.F., von Figura K., Giesberts M.A. Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B, and C). Clin Genet. 1981; 20(2):152-160.
404. van den Broek L., Backx A.P., Coolen H., et al. Fatal coronary artery disease in an infant with severe mucopolysaccharidosis type I. Pediatrics. 2011;127(5):e1343-1346.
405. van der Lee J.H., Morton J., Adams H.R., et al. Therapy development for the mucopolysaccharidoses: Updated consensus recommendations for neuropsychological endpoints. Mol Genet Metab. 2020;131(1-2):181-196.
406. Van Heest A.E., House J., Krivit W., Walker K. Surgical treatment of carpal tunnel syndrome and trigger digits in children with mucopolysaccharide storage disorders. J Hand Surg Am. 1998;23(2):236-243.
407. Van Hove J.L., Wevers R.A., Van Cleemput J., et al. Late-Onset visceral presentation with cardiomyopathy and without neurological symptoms of adult Sanfilippo A syndrome. Am J Med Genet A. 2003;118A(4):382-387.
408. Vasudev K., Keown P., Gibb I., et al. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what are the risk factors? J Clin Psychopharmacol. 2010;30(3):282-285.
409. Vedolin L., Schwartz I.V., Komlos M., et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: effect of aging and correlation with biochemical findings. Neurology. 2007;69(9):917-924.
410. Vedolin L., Schwartz I.V., Komlos M., et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in mucopolysaccharidosis II. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28(6):1029-1033.
411. Vellodi A., Wraith J.E., Chakrapani A., Hendriksz C., Jones S., Lavery C. Mucopolysaccharidosis type II: Guidelines for Assessment, Monitoring and Enzyme Replacement Therapy (ERT) - MPS II guidelines Version II – reviewed 2010 [Internet]. Available from:

http://www.webarchive.org.uk/wayback/archive/20130328002531/http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines_for_Mucopolysaccharidosis_Type_II.pdf.
412. Vellodi A., Wraith J.E., Cleary M.A., Ramaswami U., Lavery C., Jessop E. Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis Type II. Department of Health National Specialist Commissioning Group (NSCAG); 2007 [Internet]. Available from: http://www.ufrgs.br/redempsbrasil/artigos/MPSII4.pdf.
413. Vijay S., Wraith J.E. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. Acta Paediatr. 2005;94(7):872-877.
414. Vinchon M., Cotten A., Clarisse J., et al. Cervical myelopathy secondary to Hunter syndrome in an adult. AJNR Am J Neuroradiol. 1995;16(7):1402-1403.
415. Viskochil D., Muenzer J., Guffon N., et al. Carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis I: a registry-based cohort study. Dev Med Child Neurol. 2017;59(12):1269-1275.
416. Voskoboeva E.Y., Krasnopolskaya X.D., Mirenburg T.V., et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: mutation analysis among the patients of the former Soviet Union. Mol Genet Metab. 1998;65(2):174-180.
417. Vougioukas V.I., Berlis A., Kopp M.V., et al. Neurosurgical interventions in children with Maroteaux-Lamy syndrome. Case report and review of the literature. Pediatr Neurosurg. 2001;35(1):35-38.
418. Wagner V.F., Northrup H. Mucopolysaccharidosis Type III. 2019 Sep 19. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546574/.
419. Walkley S.U. Pathogenic cascades in lysosomal disease-Why so complex? J Inherit Metab Dis. 2009;32(2):181-189.
420. Wang R.Y., Cambray-Forker E.J., Ohanian K., et al. Treatment reduces or stabilizes brain imaging abnormalities in patients with MPS I and II. Mol Genet Metab. 2009;98(4):406-411.
421. Warkentin T.E. Knee replacement and HIT without heparin. Blood. 2016;127(8):961-962.
422. Warkentin T.E., Cook R.J., Marder V.J., Greinacher A. Anti-PF4/heparin antibody formation postorthopedic surgery thromboprophylaxis: the role of nondrug risk factors and evidence for a stoichiometry-based model of immunization. J Thromb Haemost. 2010;8:504.
423. Wassman E.R., Johnson K., Shapiro L.J., et al. Postmortem findings in the Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidosis I-H/S). Birth Defects Orig Artic Ser. 1982;18(3B):13-18.
424. Watson H.A., Holley R.J., Langford-Smith K.J., et al. Heparan sulfate inhibits hematopoietic stem and progenitor cell migration and engraftment in mucopolysaccharidosis I. J Biol Chem. 2014;289(52):36194-36203.
425. Wegrzyn G., Tylki-Szymańska A., Liberek A., et al. Rapid deterioration of a patient with mucopolysaccharidosis type I during interruption of enzyme replacement therapy. Am J Med Genet A. 2007;143A(16):1925-1927.

426. Wegrzyn G., Wegrzyn A., Tylki-Szymanska A. A general model for genetic regulation of turnover of glycosaminoglycans suggests a possible procedure for prediction of severity and clinical progress of mucopolysaccharidoses. Med Hypotheses. 2004;62(6):986–992.
427. Welling L., Marchal J.P., van Hasselt P., et al. Early Umbilical Cord Blood-Derived Stem Cell Transplantation Does Not Prevent Neurological Deterioration in Mucopolysaccharidosis Type III. JIMD Rep. 2015;18:63-68.
428. Wheeler A.C., Sacco P., Cabo R. Unmet clinical needs and burden in Angelman syndrome: a review of the literature. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):164.
429. White K., Kim T., Neufeld J.A. Clinical assessment and treatment of carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses. J Pediatr Rehabil Med. 2010;3(1):57-62.
430. White K.K., Steinman S., Mubarak S.J. Cervical stenosis and spastic quadriparesis in Morquio disease (MPS IV). A case report with twenty-six-year follow-up. J Bone Joint Surg Am. 2009;91(2):438-442.
431. Whitley C.B., Cleary M., Eugen Mengel K., et al. Observational Prospective Natural History of Patients with Sanfilippo Syndrome Type B. J Pediatr. 2018;197:198-206.
432. Wijburg F.A., Węgrzyn G., Burton B.K., Tylki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. Acta Paediatr. 2013;102(5):462-470.
433. Wilkinson F.L., Holley R.J., Langford-Smith K.J., et al. Neuropathology in mouse models of mucopolysaccharidosis type I, IIIA and IIIB. PLoS One. 2012;7(4):e35787.
434. Wippermann C.F., Beck M., Schranz D., et al. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. Eur J Pediatr. 1995;154(2):98-101.
435. Wolf D.A., Falsetti A.B. Hyperostosis cranii ex vacuo in adults: a consequence of brain atrophy from diverse causes. J Forensic Sci. 2001;46(2):370-373.
436. Wraith J.E., Alani S.M. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. Arch Dis Child. 1990;65(9):962-963.
437. Wraith J.E., Beck M., Lane R., et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). Pediatrics. 2007;120(1):e37-46.
438. Wraith J.E., Clarke L.A., Beck M., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr. 2004;144(5):581-588.
439. Wraith J.E., Cooper A., Thornley M., et al. The clinical phenotype of two patients with a complete deletion of the iduronate-2-sulphatase gene (mucopolysaccharidosis II--Hunter syndrome). Hum Genet. 1991;87(2):205-206.
440. Wraith J.E., Scarpa M., Beck M., et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. Eur J Pediatr. 2008;167(3):267–277.

441. Wraith J.E., Vellodi A., Cleary M.A., et al. Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type I. Department of Health National Specialist Commissioning Group (NSCAG); 2008 [Internet]. Available from: http://www.ufrgs.br/redempsbrasil/artigos/MPSI2.pdf.
442. Wraith J.E., Vellodi A., Cleary M.A., et al. Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type VI. Department of Health National Specialist Commissioning Group (NSCAG); 2008 [Internet]. Available from: http://www.ufrgs.br/redempsbrasil/artigos/MPSVI6.pdf.
443. Wyffels M.L., Orchard P.J., Shanley R.M., et al. The Frequency of Carpal Tunnel Syndrome in Hurler Syndrome After Peritransplant Enzyme Replacement Therapy: A Retrospective Comparison. J Hand Surg Am. 2017;42(7):573.e1-573.e8.
444. Yang A.I., Balser D.S., Mikheev A., et al. Cerebral atrophy is associated with development of chronic subdural haematoma. Brain Inj. 2012;26(13-14):1731-1736.
445. Yasuda E., Fushimi K., Suzuki Y., et al. Pathogenesis of Morquio A syndrome: an autopsied case reveals systemic storage disorder. Mol Genet Metab. 2013;109(3):301-311.
446. Yatziv S., Epstein C.J. Hunter syndrome presenting as macrocephaly and hydrocephalus. J Med Genet. 1977;14(6):445-447.
447. Yee K.S., Alexanderian D., Feng Y., et al. Impact of the Timing of Enzyme Replacement Therapy Initiation and Cognitive Impairment Status on Outcomes for Patients with Mucopolysaccharidosis II (MPS II) in the United States: A Retrospective Chart Review. J Health Econ Outcomes Res. 2022;9(2):67-76.
448. Yi F., Hong X., Kumar A.B., et al. Detection of mucopolysaccharidosis III-A (Sanfilippo Syndrome-A) in dried blood spots (DBS) by tandem mass spectrometry. Mol Genet Metab. 2018;125(1-2):59-63.
449. Yogalingam G., Hopwood J.J. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: Diagnostic, clinical, and biological implications. Hum Mutat. 2001;18(4) :264-281.
450. Young I.D., Harper P.S. Psychosocial problems in Hunter's syndrome. Child Care Health Dev. 1981;7(4):201-209.
451. Young I.D., Harper P.S. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. Dev Med Child Neurol. 1983;25(4):481-489.
452. Young I.D., Harper P.S., Newcombe R.G., Archer I.M. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 2. Differences between the mild and severe forms. J Med Genet. 1982;19(6):408-411.
453. Yuen A., Dowling G., Johnstone B., et al. Carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccaridoses. J Child Neurol. 2007;22(3):260-263.
454. Yund B., Rudser K., Ahmed A., et al. Cognitive, medical, and neuroimaging characteristics of attenuated mucopolysaccharidosis type II. Mol Genet Metab. 2015;114(2):170-177.
455. Zafeiriou D.I., Batzios S.P. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. AJNR Am. J. Neuroradiol. 2013;34(1):5-13.
456. Zafeiriou D.I., Savvopoulou-Augoustidou P.A., Sewell A., et al. Serial magnetic resonance imaging findings in mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo's syndrome B). Brain Dev. 2001; 23(6):385-389.

Приложение 1. Иллюстрации нейровизуализационных изменений у детей с мукополисахаридозами

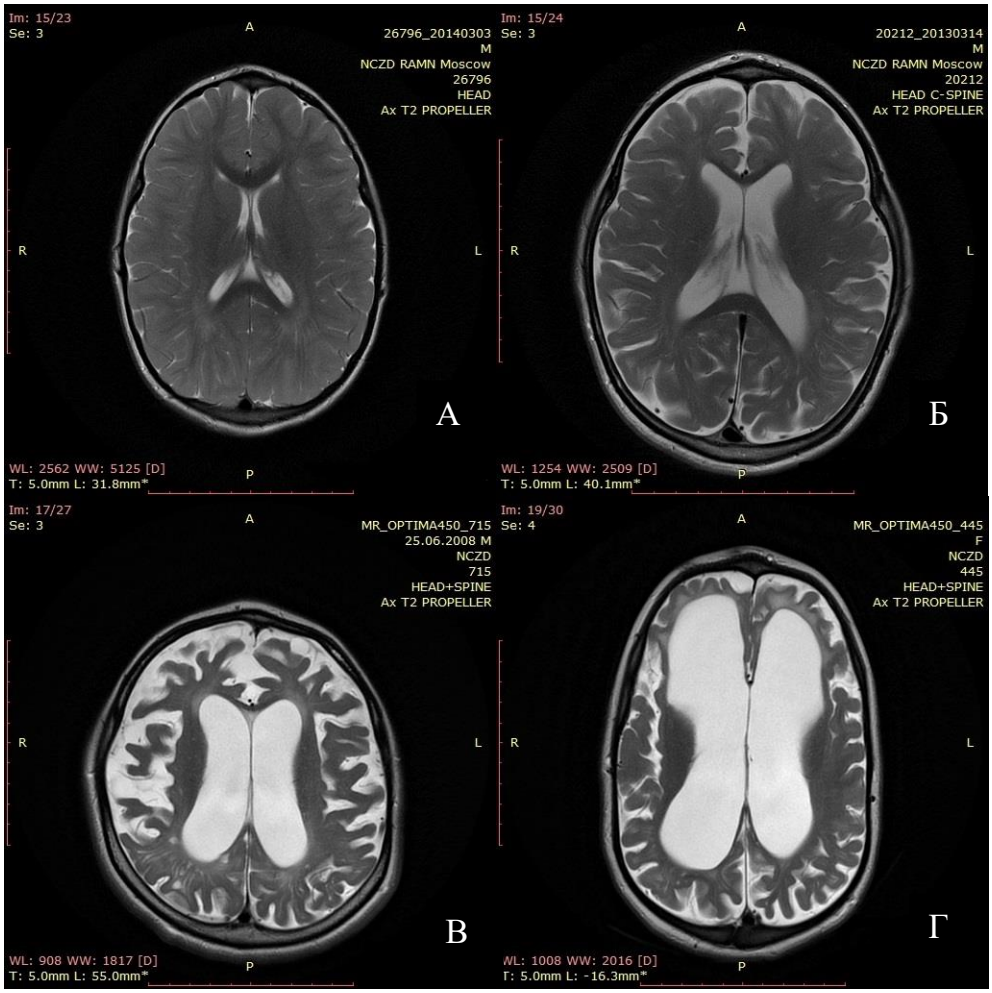


Рисунок 1. Вентрикулярный индекс. А. 29% – у пациента с тяжёлой формой МПС II. Б. 39% – у пациента с тяжёлой формой МПС II. В. 49% – у пациента с тяжёлой формой МПС II Г. 105% – у пациентки с МПС IГ.

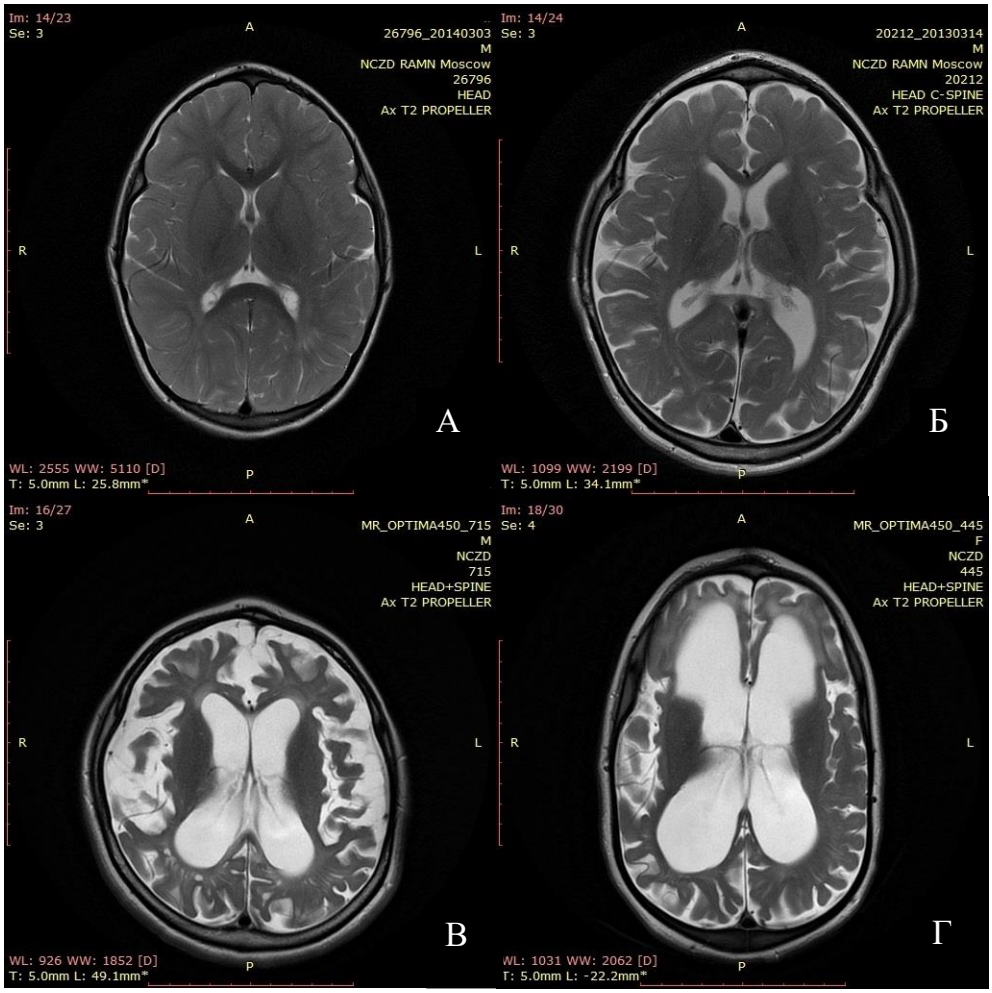


Рисунок 2. Вентрикулярный угол и диаметр фронтального рога. А. 99% и 0,19 см – у пациента с тяжёлой формой МПС II. Б. 94% и 0,74 см – у пациента с тяжёлой формой МПС II. В. 98% и 1,6 см – у пациента с тяжёлой формой МПС II. Г. 22% и 2,89 – у пациентки с МПС IГ.

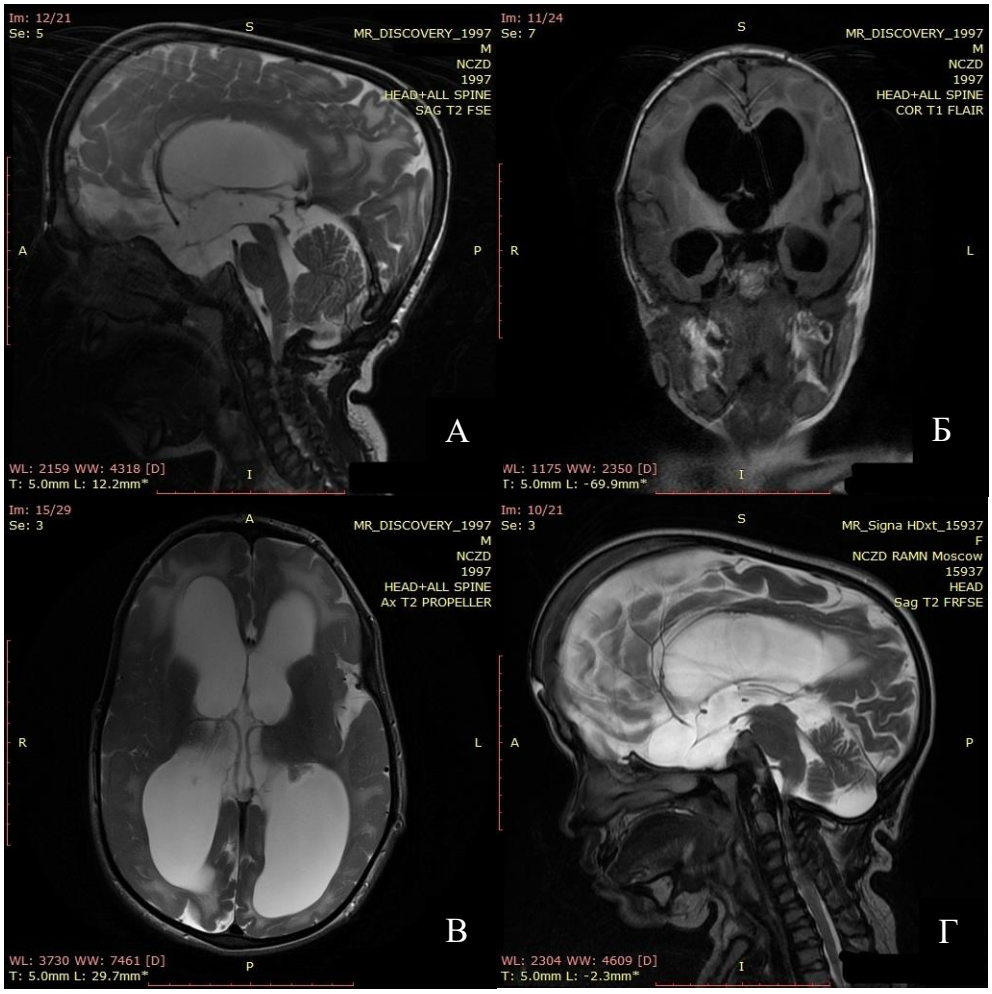


Рисунок 3. Бинарные признаки гидроцефалии. А. Расширение переднего кармана III желудочка у пациента с МПС IГ. Б. Соответственное расширению боковых желудочков расширение височных рогов у пациента с МПС IГ. В. Сглаженность кортикальных борозд у пациента с МПС IГ. Г. Уменьшение мамиллопонтинной дистанции у пациентки с МПС VI.

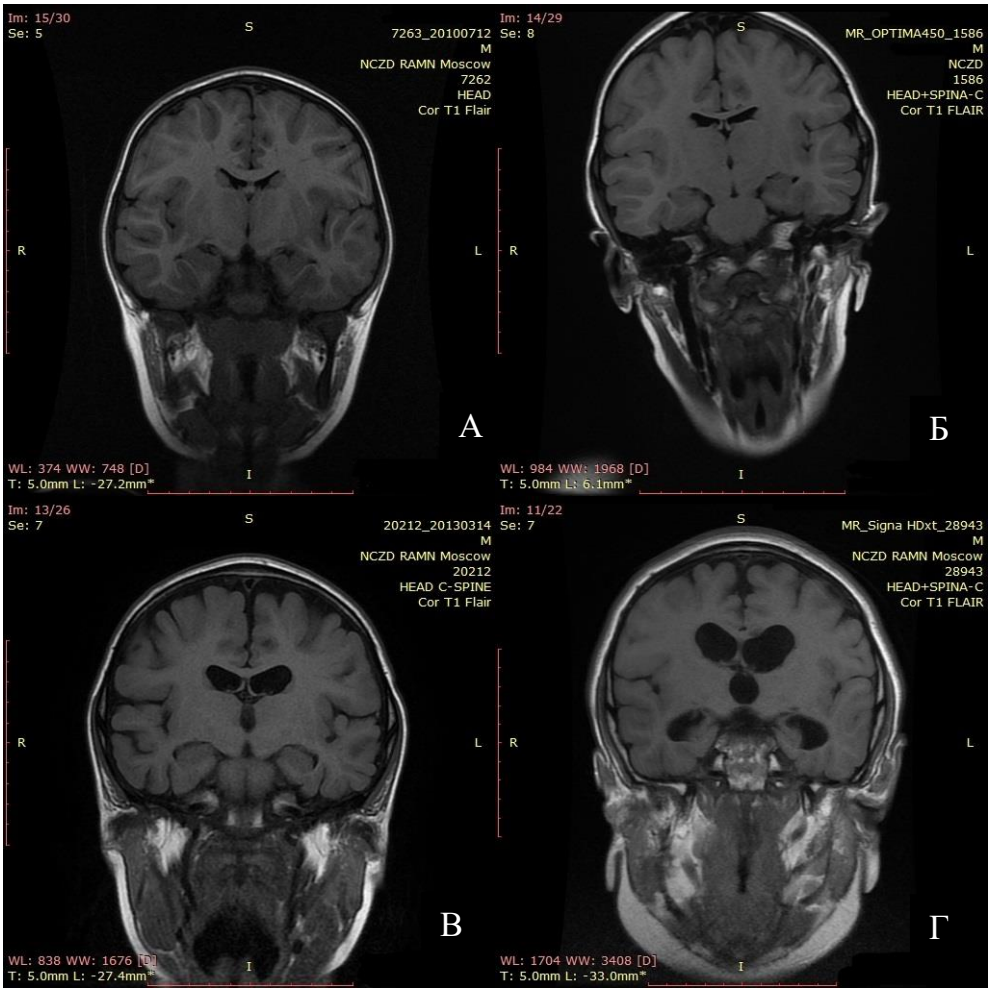


Рисунок 4. Расширение III желудочка. А. 0-й степени – у пациента с лёгкой формой МПС II. Б. 1-й степени – у пациента с лёгкой формой МПС II. В. 2-й степени – у пациента с тяжёлой формой МПС II. Г. 3-й степени – у пациента с МПС IГ/Ш.

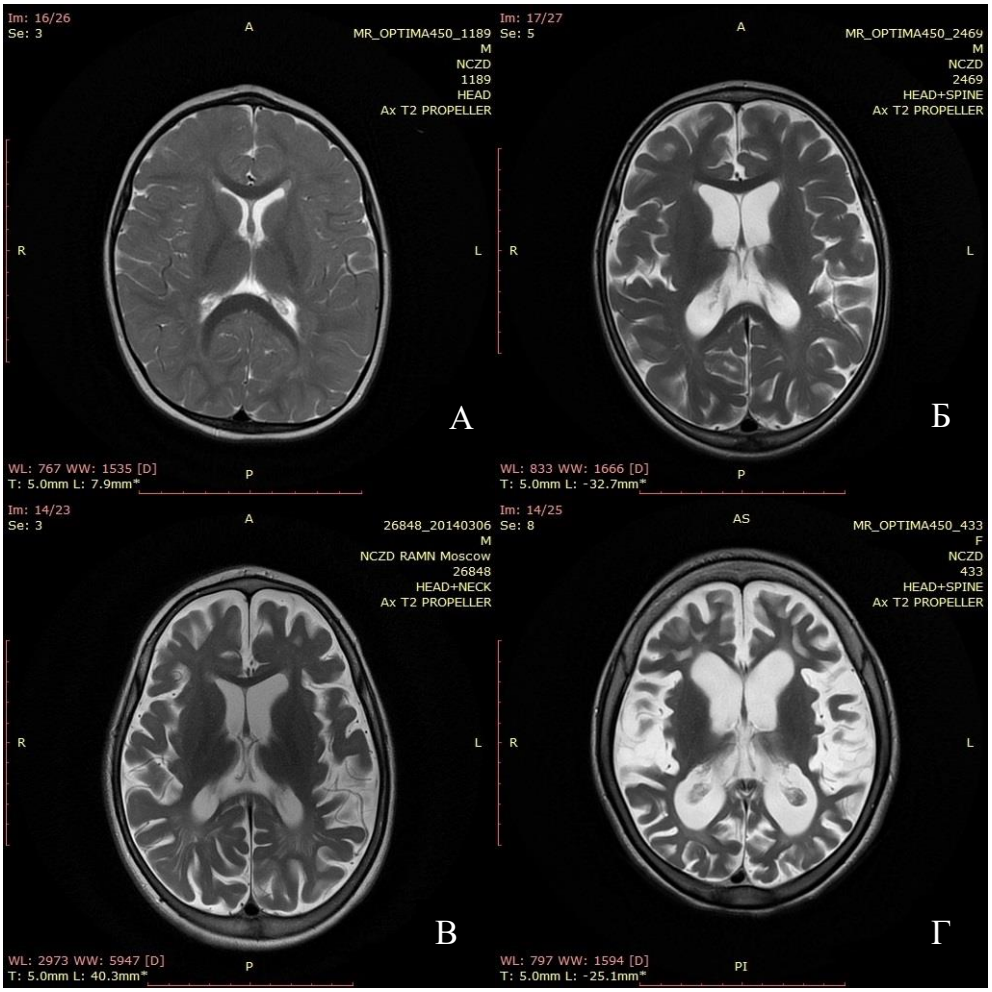


Рисунок 5. Расширение САП. А. 0-й степени – у пациента с лёгкой формой МПС II. Б. 1-й степени – у пациента с МПС IIIA. В. 2-й степени – у пациента с МПС IIIB. 3-й степени – у пациентки с МПС IIIA.

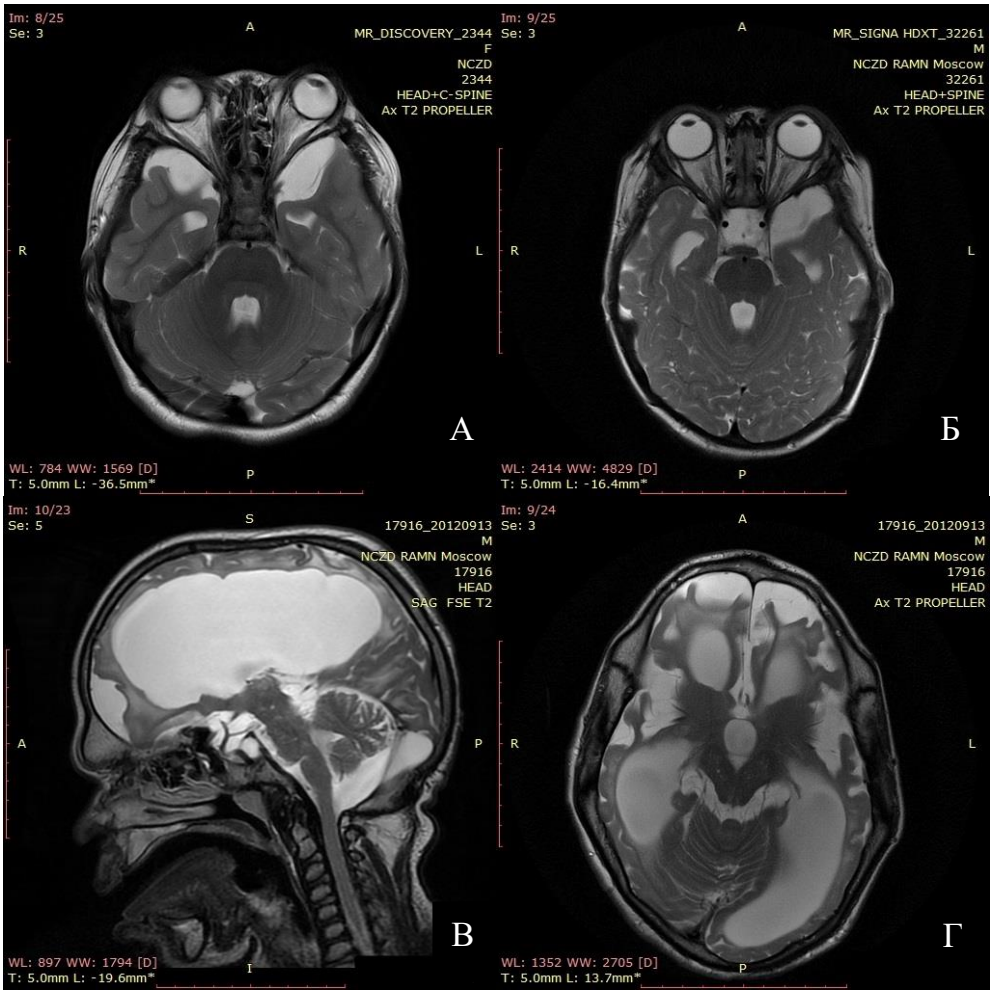


Рисунок 6. Арахноидальные кисты. А. Височной билатеральной локализации у пациентки с МПС VI. Б. Височной монолатеральной локализации у пациента с МПС IГ. В, Г. Лобной билатеральной локализации у пациента с тяжёлой формой МПС II.

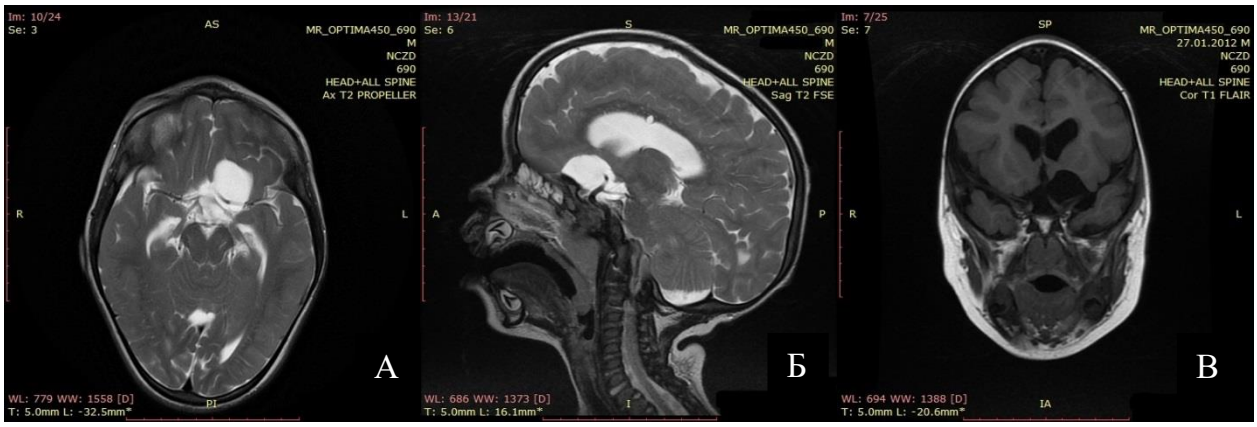


Рисунок 7. Арахноидальная киста базальных отделов лобно-височных долей слева у пациента с МПС IГ. А. Аксиальная проекция. Б. Сагиттальная проекция. В. Коронарная проекция.

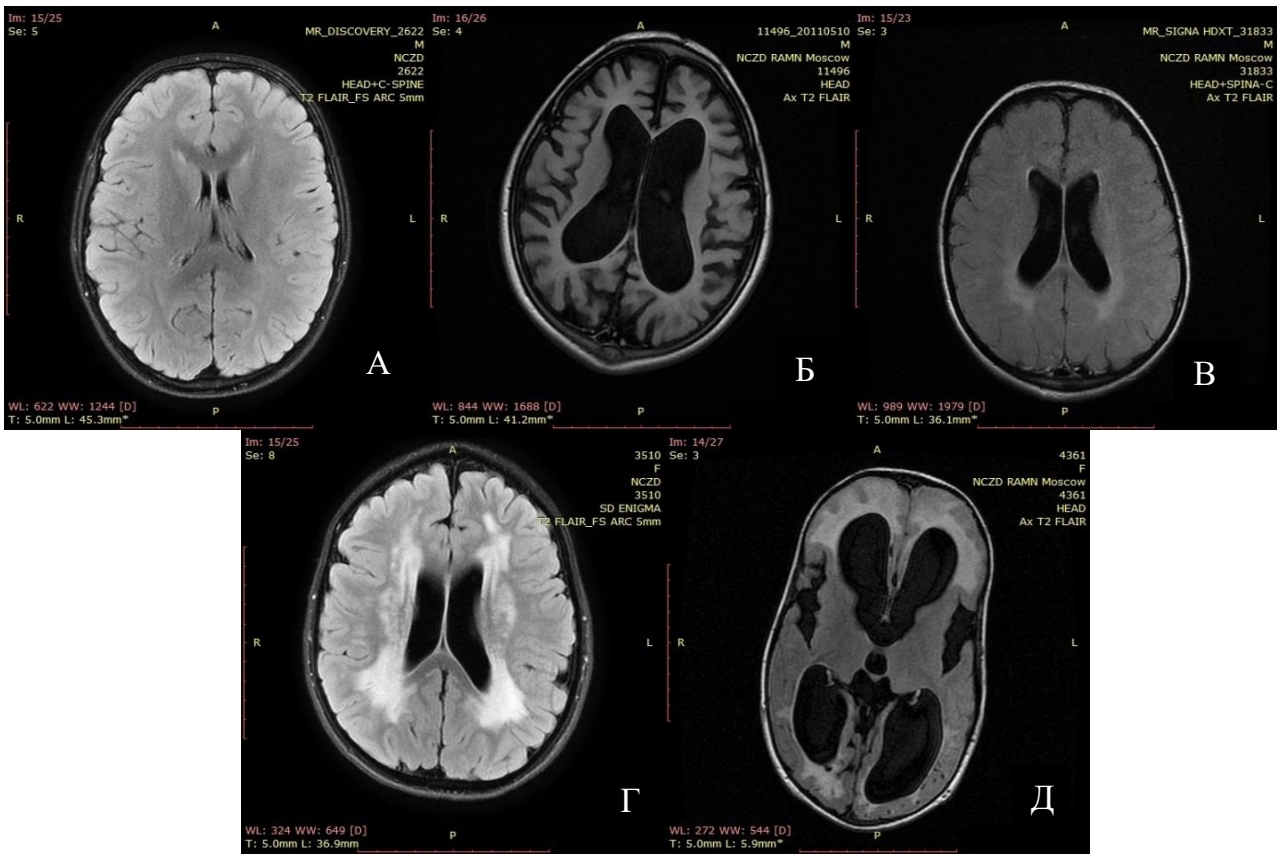


Рисунок 8. Изменение сигнала от белого вещества во FLAIR режиме. А. 0-й степени – у пациента с лёгкой формой МПС II. Б. 1-й степени – у пациента с тяжёлой формой МПС II. В. 2-й степени – у пациента с тяжёлой формой МПС II. Г. 3-й степени – у пациентки с МПС IГ/Ш. Д. 3-й степени – у пациентки с МПС VI.

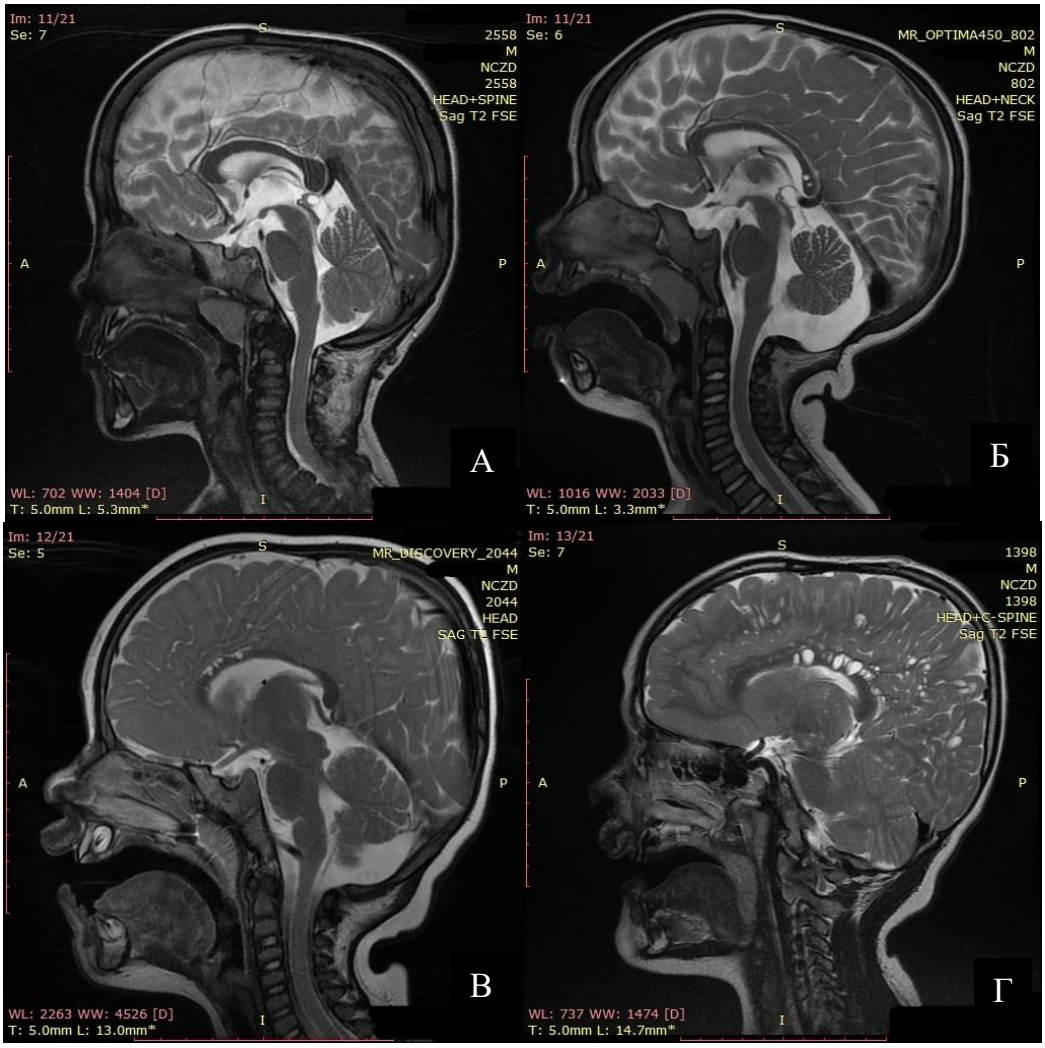


Рисунок 9. Расширение ПВП внутри мозолистого тела. А. 0-й степени – у пациента с МПС IVA. Б. 1-й степени – у пациента с МПС IIIA. В. 2-й степени – у пациента с тяжёлой формой МПС II. Г. 3-й степени – у пациента с тяжёлой формой МПС II.

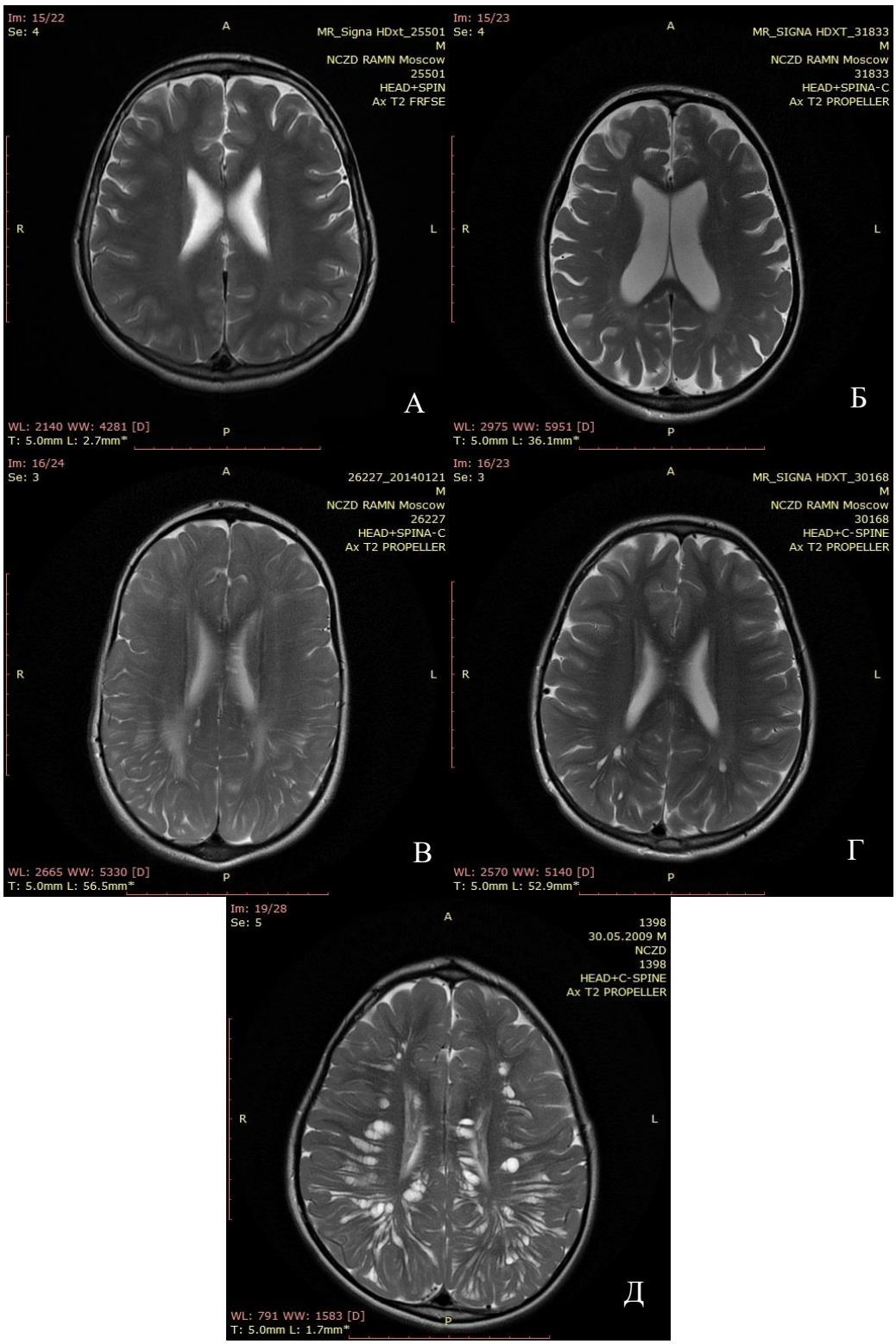


Рисунок 10. Расширение ПВП в супратенториальном белом веществе. А. 0-й степени – у пациента с МПС IVA. Б. 1-й степени – у пациента с тяжёлой формой МПС II. В. 2-й степен – у пациента с тяжёлой формой МПС II. Г. 3-й степени – у пациента с лёгкой формой МПС II. Д. 4-й степени – у пациента с тяжёлой формой МПС II.

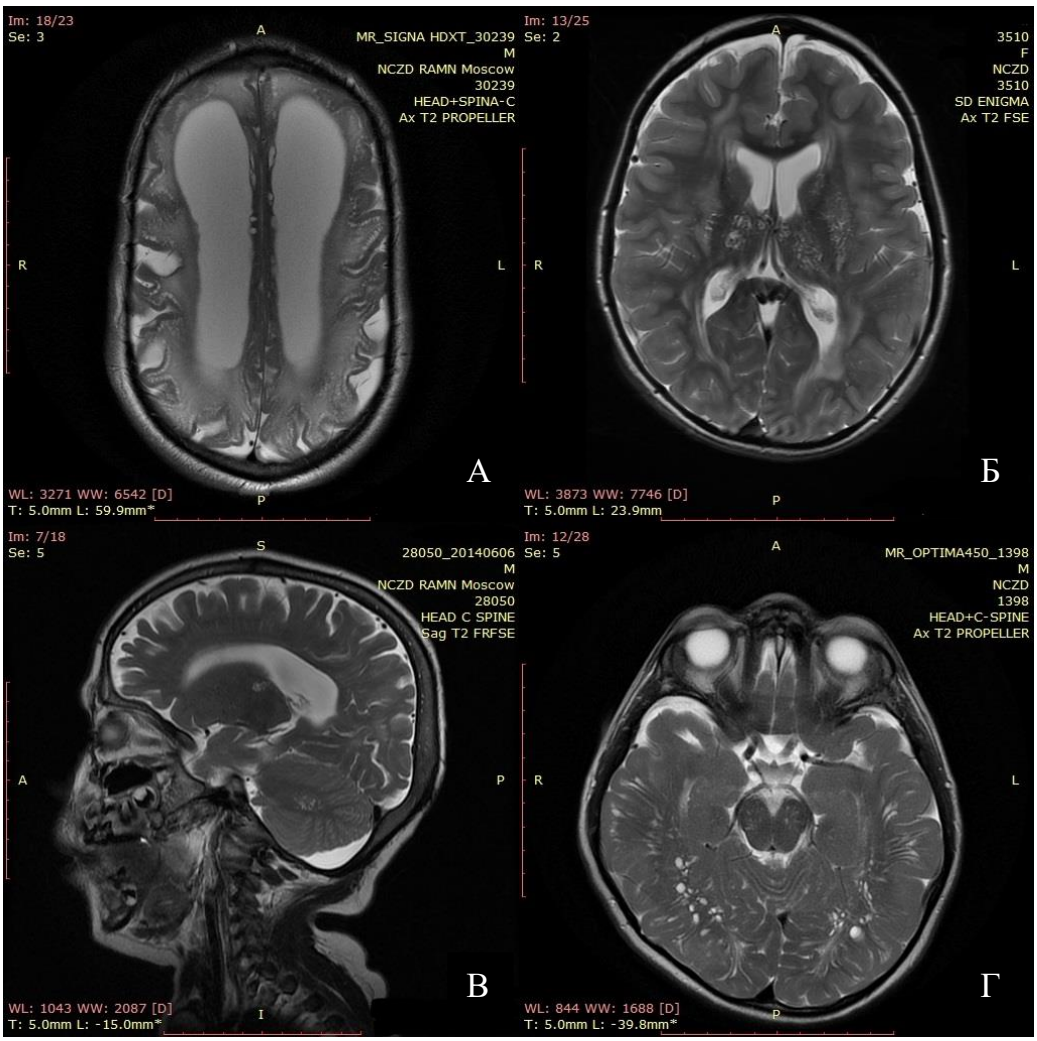


Рисунок 11. Расширение ПВП. А. На границе коры и подкоркового белого вещества – у пациента с тяжёлой формой МПС II. Б. В области таламусов и базальных ганглиев – у пациентки с МПС IГ/Ш. В. В мозжечке – у пациента с тяжёлой формой МПС II. Г. В стволе – у пациента с тяжёлой формой МПС II.

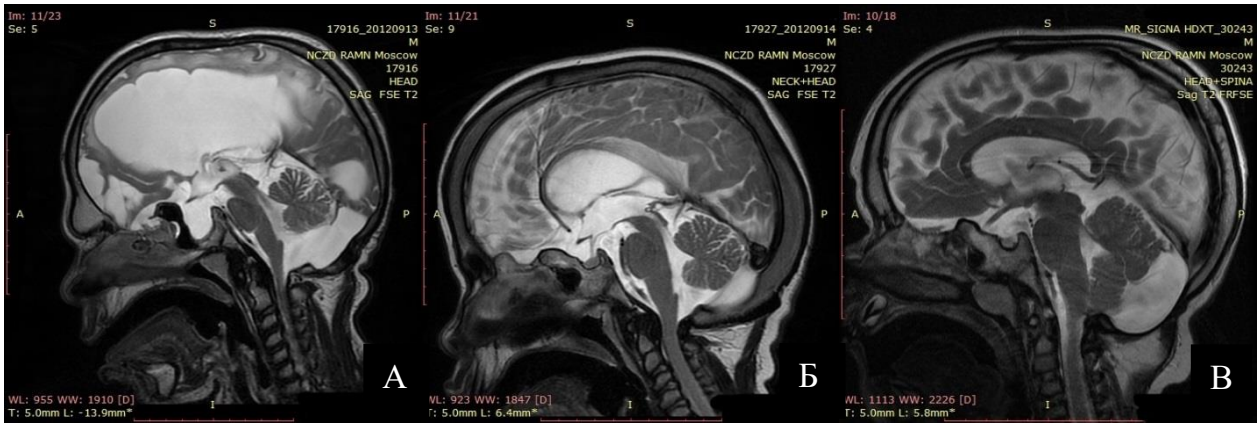


Рисунок 12. Аномалии турецкого седла. А. Увеличение турецкого седла у пациента с тяжёлой формой МПС II. Б. J-форма турецкого седла у пациента с тяжёлой формой МПС II. В. W-форма турецкого седла у пациента с тяжёлой формой МПС II.

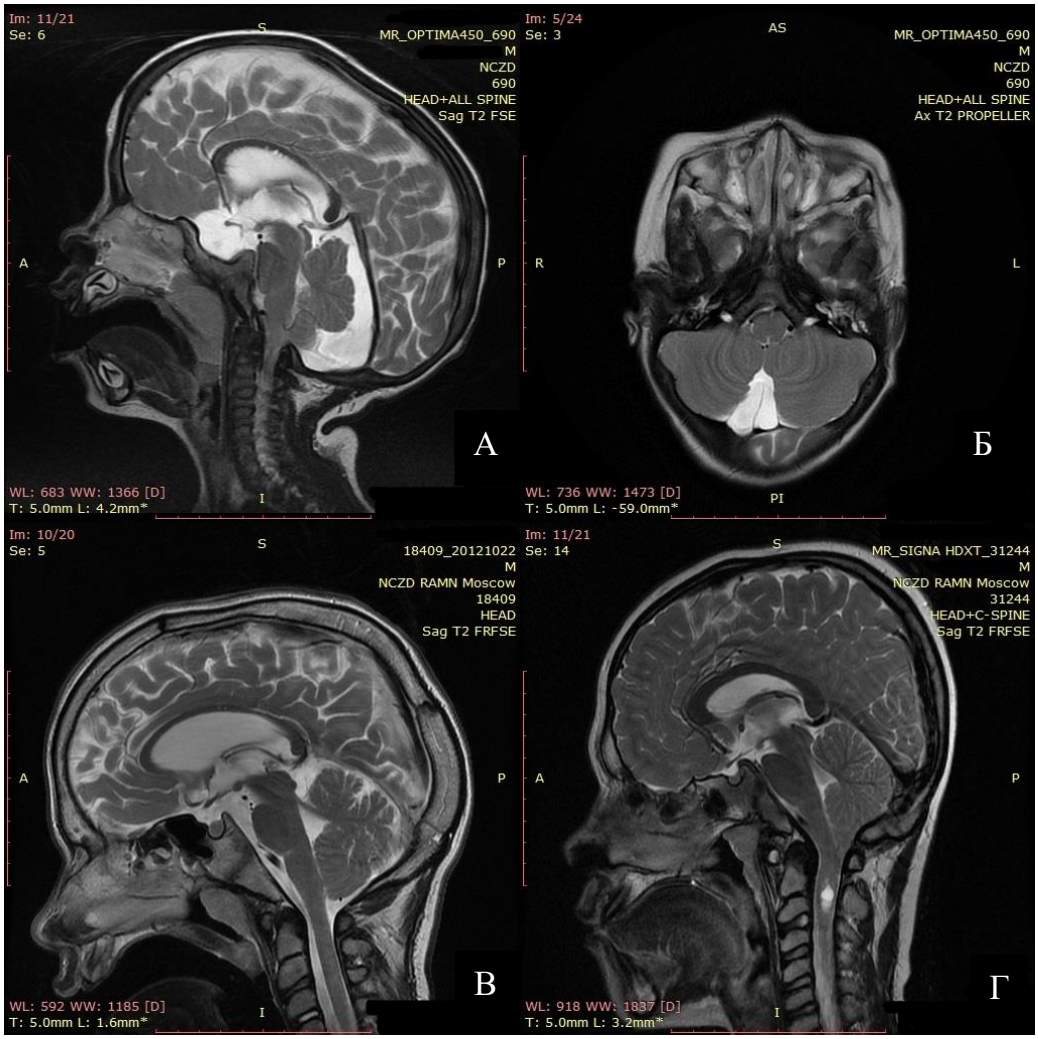


Рисунок 13. А, Б. Mega cisterna magna у пациента с МПС IГ. В. Гиперостоз свода черепа у пациента с МПС IIIA. Г. Мальформация Киари I, стеноз позвоночного канала, сирингомиелическая киста на уровне C1-C2 позвонков, уменьшение мамиллопонтинной дистанции у пациента с лёгкой формой МПС II.

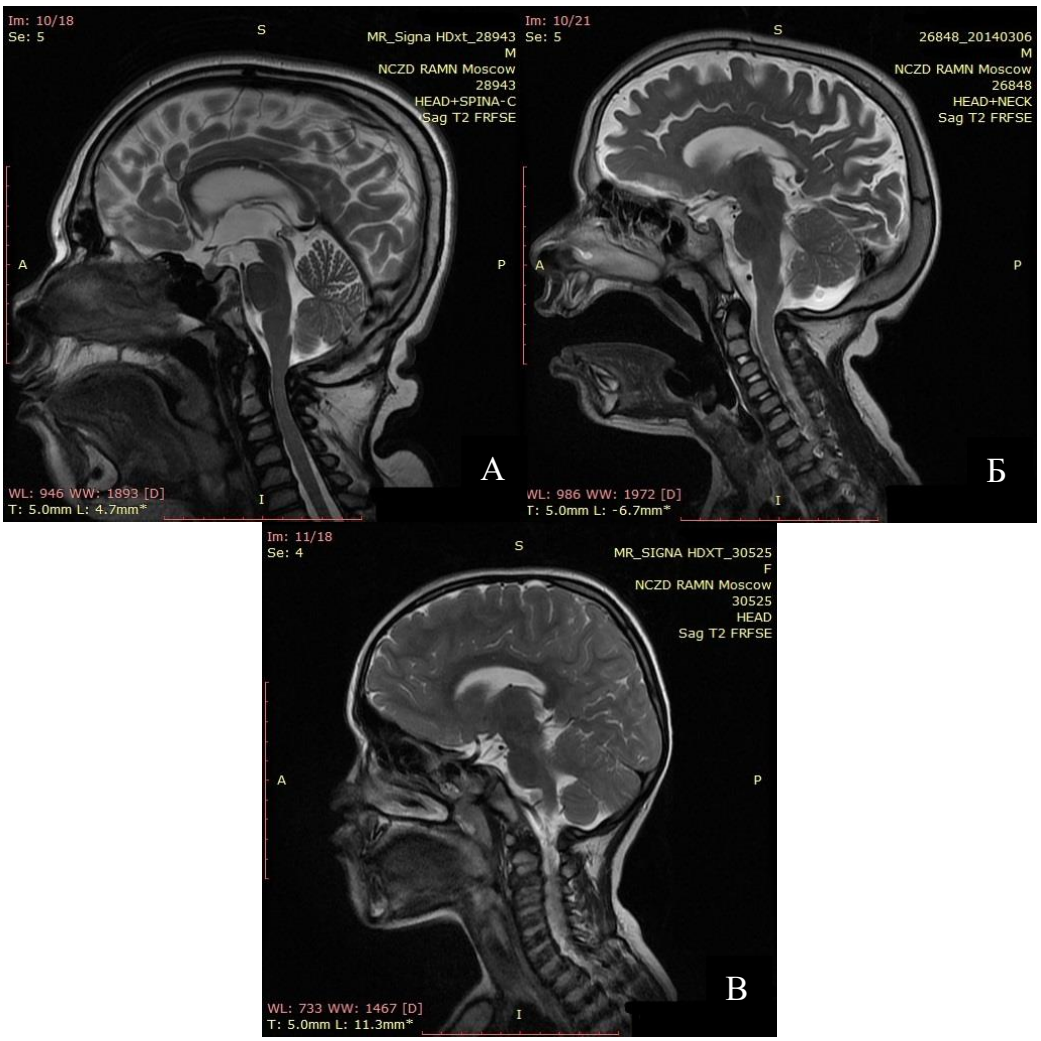


Рисунок 14. Дисплазия зубовидного отростка. А. 0-й степени – у пациента с МПС IГ/Ш. Б. 1-й степени – у пациента с МПС IIIВ. В. 2-й степени – у пациентки с МПС IVA.

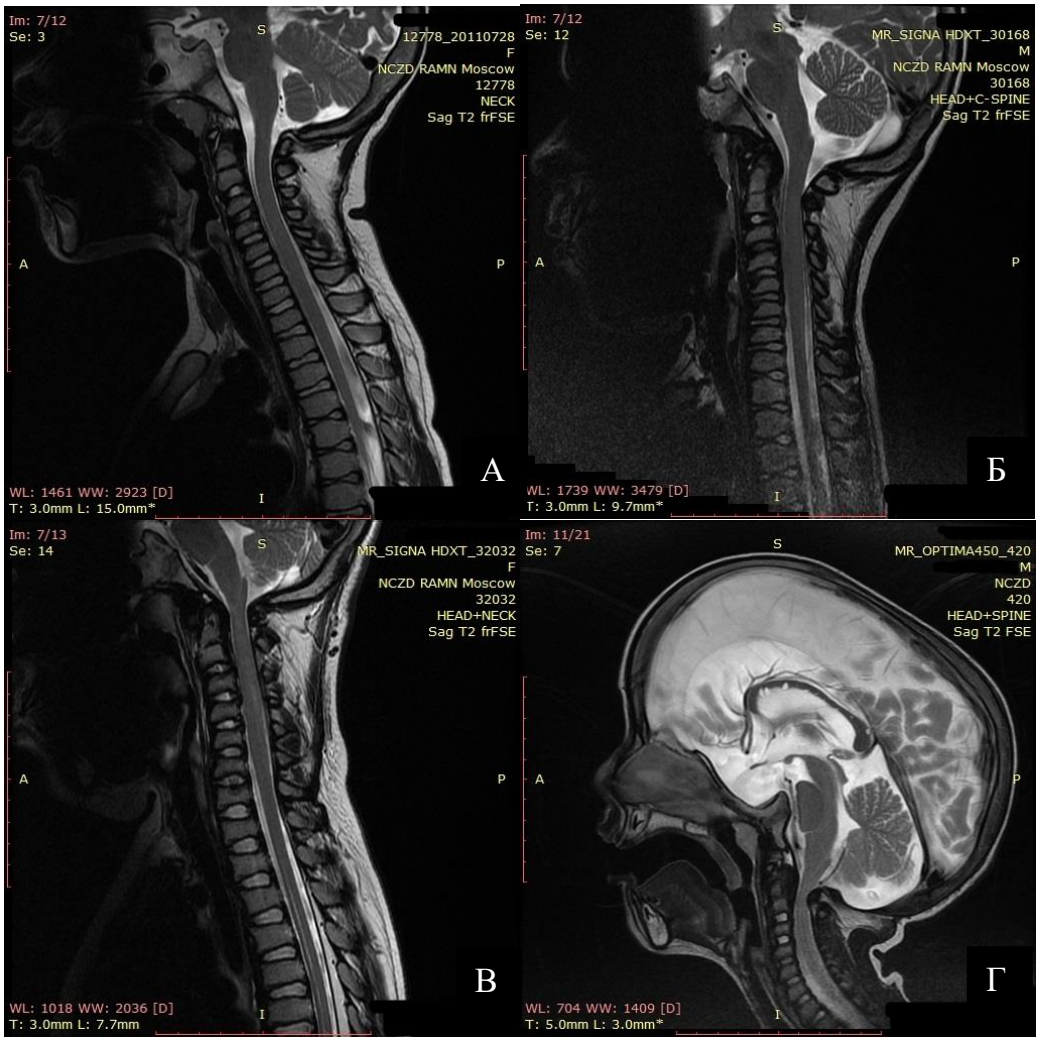


Рисунок 15. Стеноз спинального канала. А. Стеноз 0-й степени, платиспондилия, уменьшение высоты межпозвонковых дисков у пациентки с МПС IIIA. Б. Стеноз 1-й степени, платиспондилия, уменьшение высоты межпозвонковых дисков у пациента с лёгкой формой МПС II. В. Стеноз 2-й степени, платиспондилия у пациентки с МПС VI. Г. Стеноз 3-й степени у пациента с МПС VI.

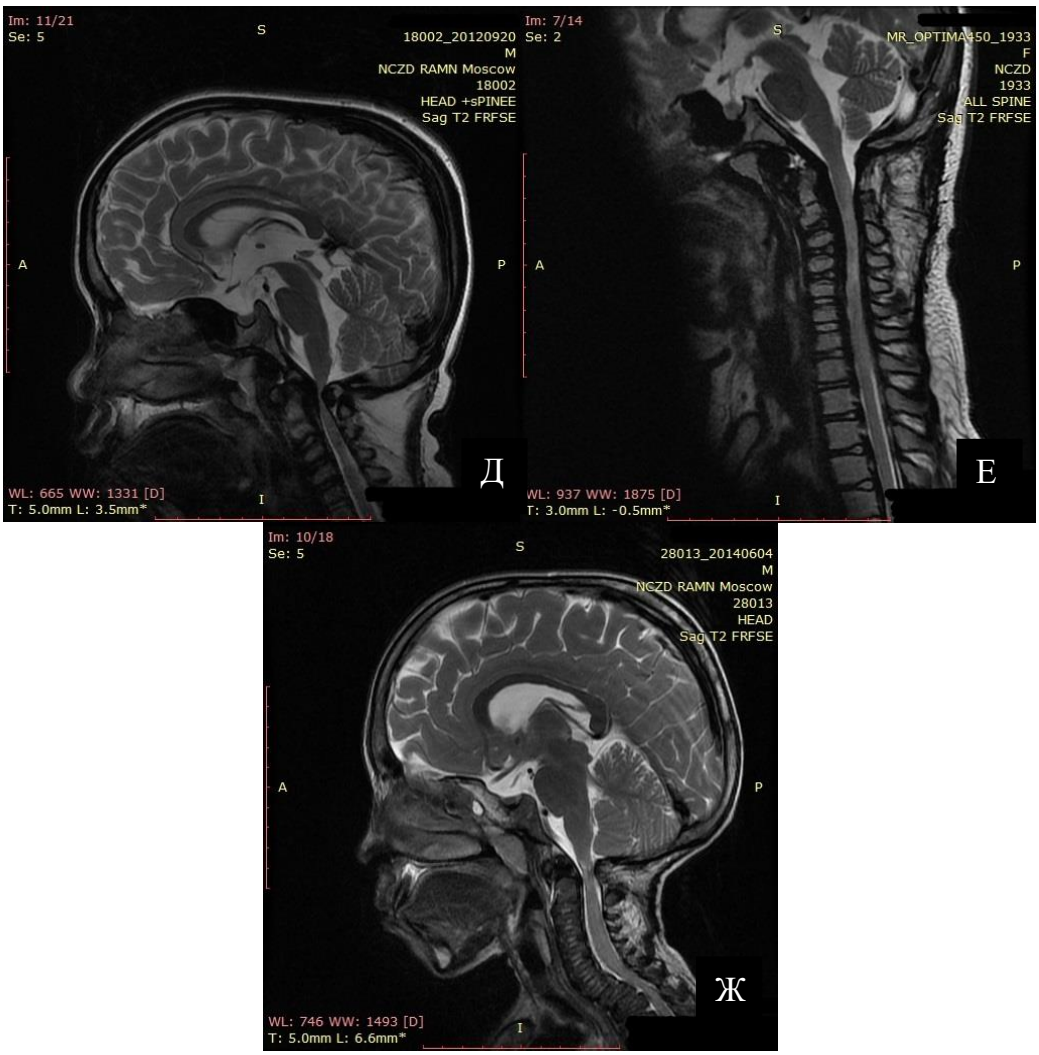


Рисунок 15 (продолжение). Стеноз спинального канала. Д. Стеноз 4-й степени и миелопатия 1-й степени у пациента с МПС VI. Е. Стеноз 5-й степени и миелопатия 1-й степени, платиспондилия, уменьшение высоты межпозвонковых дисков у пациентки с МПС IГ/Ш. Ж. Стеноз 5-й степени и миелопатия 2-й степени, гипертрофия межпозвонковых дисков у пациента с МПС IVA.

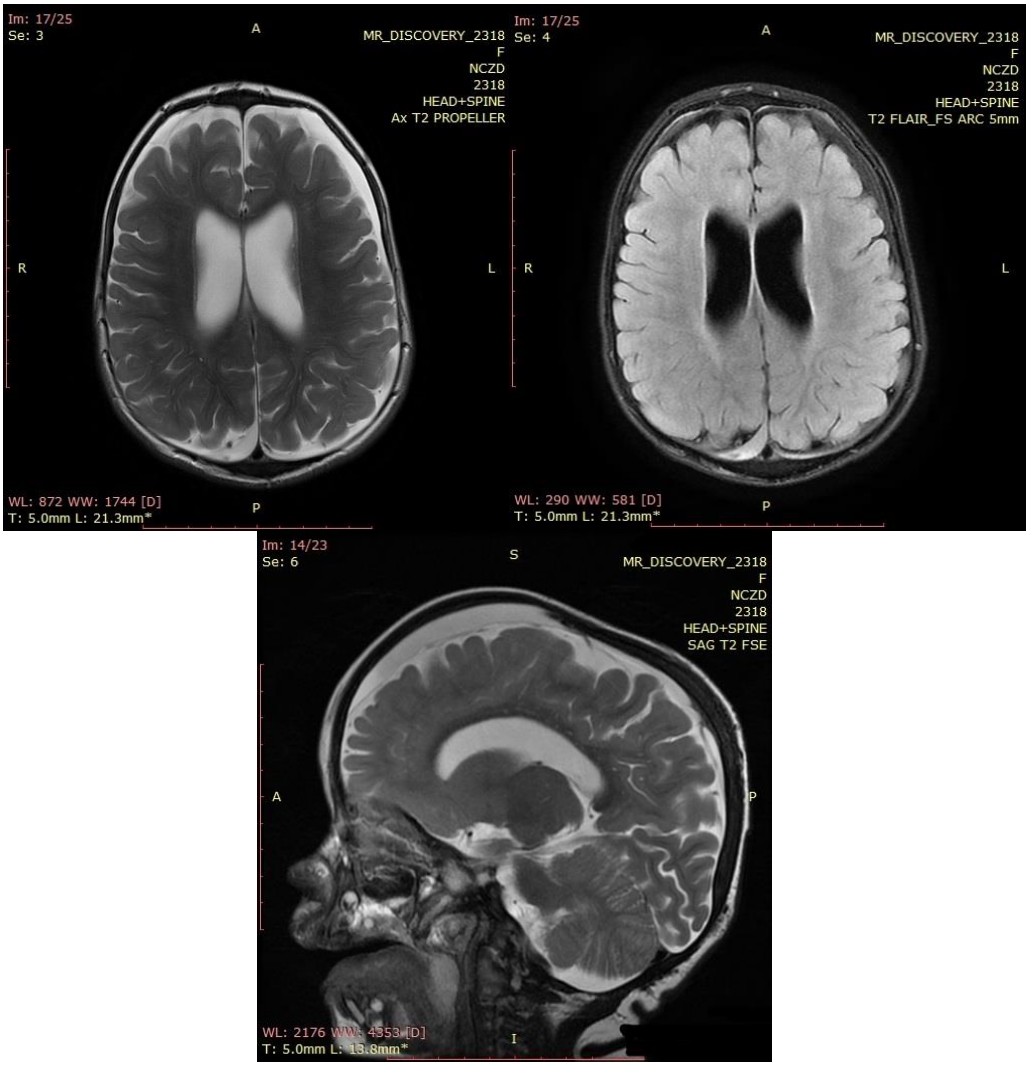


Рисунок 16. Субдуральные гигромы в лобно-теменных отделах с двух сторон и парасагиттально в области правой затылочной доли у пациентки с МПС IГ.

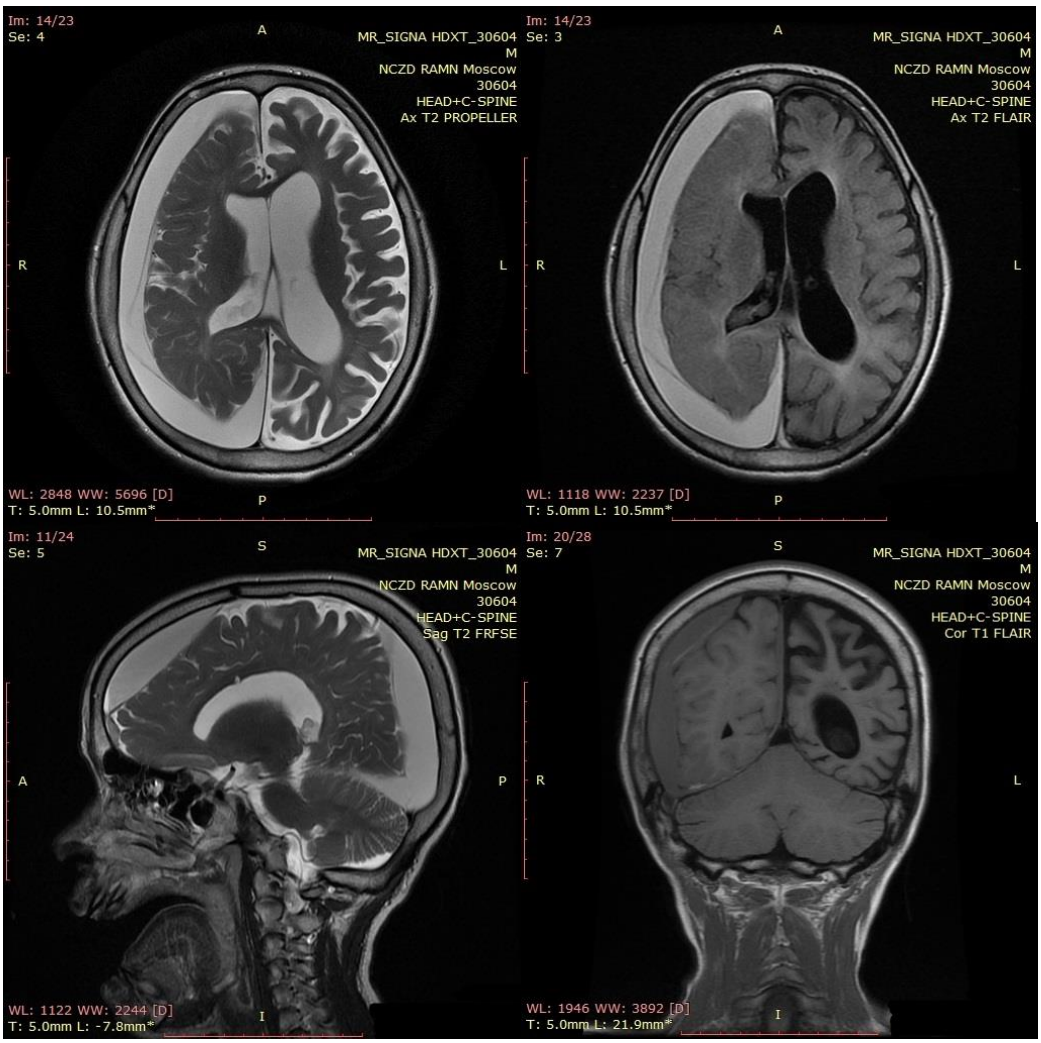


Рисунок 17. Подострая/хроническая субдуральная гематома правой гемисферы, компримирующая правое полушарие и правый боковой желудочек у пациента с МПС IIIB.

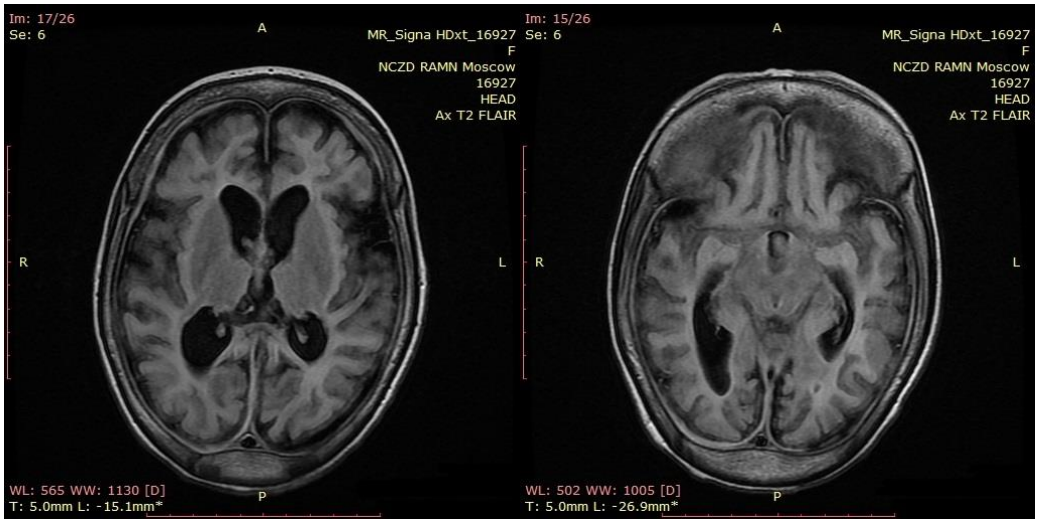


Рисунок 18. Пахименингеальная гиперинтенсивность в супратенториальной конвекситальной области, парасагиттально серпу головного мозга и области очень тонкой субдуральной эффузии в лобных и затылочных областях в режиме FLAIR у пациентки с МПС IIIA.

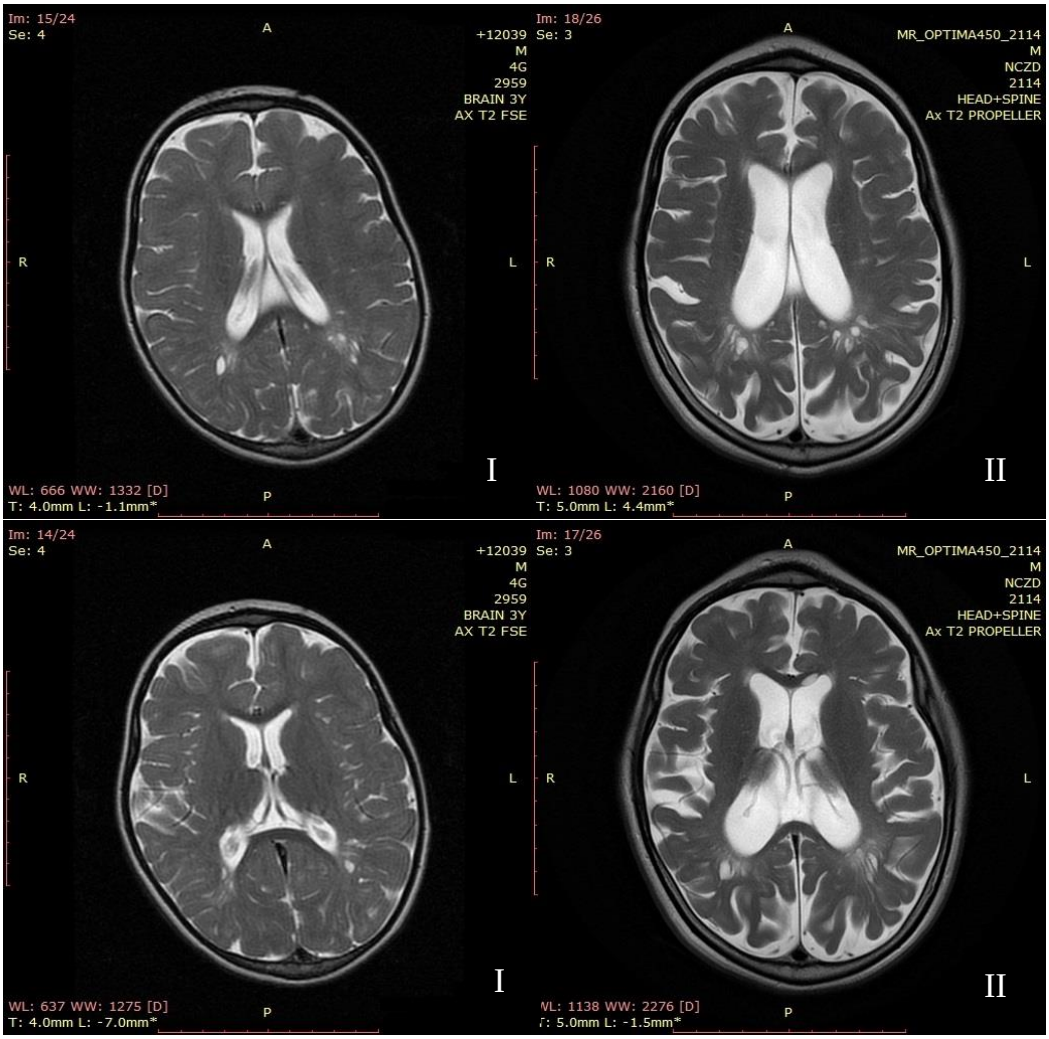


Рисунок 19. Наблюдение пациента с тяжёлой формой МПС II, возраст на рисунке I – 37 месяцев, II – 69 месяцев. Продолжительность ФЗТ на момент II наблюдения 26 месяцев. Отмечается нарастание вентрикулярного индекса с 26 до 35%, диаметра фронтального рога с 0,51 до 0,86 см, расширения САП с 1-й до 2-й степени.



Рисунок 20. Наблюдение пациентки с МПС VI, возраст на рисунке I – 86 месяцев, II – 117 месяцев. Продолжительность ФЗТ на момент II наблюдения 31 месяц. Отмечается нарастание стеноза позвоночного канала с 0-й до 2-й степени, уменьшение дисплазии зубовидного отростка со 2-й до 0-й степени.