

*На правах рукописи*

**ВАШАКМАДЗЕ**

**Нато Джумберовна**

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ  
С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ В ПОВЫШЕНИИ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

**14.01.08 — Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Екатеринбург—2019**

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

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН,

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**

**Официальные оппоненты:**

**Дегтярева Елена Александровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской кардиологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», профессор кафедры педиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

**Волгина Светлана Яковлевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Казанский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Моисеев Сергей Валентинович** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук

Защита состоится «\_\_\_» 2019 года в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 208.102.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г.Екатеринбург, ул. Репина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620109, РФ, обл. Свердловская, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, 5 А. На сайте [www.usma.ru/library](http://www.usma.ru/library).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета, д-р  
мед. наук, профессор

**Гришина  
Ирина Федоровна**

## Актуальность проблемы

Для достижения успехов в диагностике, лечении и профилактике инвалидизирующих и жизнеугрожающих состояний у детей и подростков необходимо комплексное использование современных медицинских технологий, инновационных научных достижений, ключевых клинических подходов, одновременно с учетом индивидуальных особенностей пациента, а также ряда наследственно обусловленных факторов. Мультидисциплинарный подход поможет оптимизировать оказание медицинской помощи детям с тяжелыми наследственными заболеваниями, характеризующимися прогрессирующим течением, системными клиническими проявлениями и значительными нарушениями функций различных органов и систем, что приводит к ухудшению качества жизни ребенка и его семьи, инвалидности и даже к летальному исходу уже в детском возрасте (Гинтер Е.К., 2006; Albuquerque R. M., 2010; Auffray C., 2010, Vots M. P., 2015; Герасименко Н.Ф., 2013; Ormondroyd E., 2017).

Одним из таких заболеваний из группы лизосомных болезней накопления являются мукополисахаридозы (МПС), обусловленные мутациями генов, кодирующих белки, участвующие в процессе внутрилизосомного гидролиза макромолекул, вследствие чего меняется катаболизм главных структурных элементов соединительной ткани – гликозаминогликанов (ГАГ). Снижение или отсутствие активности определенных ферментов приводит к накоплению ГАГ в лизосомах клеток, что в конечном итоге, обуславливает тотальное прогрессирующее нарушение функционирования различных органов и систем (Hayflick S., 1992; Muenzer J., 2004; Martins A. M., 2009). Суммарная частота встречаемости варьирует от 1:100 000-1:140 000 до 1:300 000 (Nelson et al., 1997; Nelson et al., 2003; Giugliani R., Federhen A. et al. 2012).

В настоящее время выделяют 11 типов МПС. Сохраняются трудности своевременной диагностики данной группы заболеваний из-за полиморфизма клинической картины. Среди врачей имеется малая информированность и низкая настороженность в силу редкости данной патологии.

Интерес к изучению МПС в мире возрос после появления ферментозаместительной терапии (ФЗТ), которая при условии ранней диагностики и своевременного начала лечения, улучшает качество жизни детей (Muenzer J., 2004; Nicolini F., 2008).

Все пациенты с МПС имеют выраженные фенотипические изменения, которые могут помочь в диагностике данной группы заболеваний: низкий рост, грубые черты лица, макроглоссия, короткая шея, изменения скелета в виде множественных дизостозов. У некоторых больных могут выявляться аномалии суставов, патология органов зрения, а также поражение центральной и периферической нервной систем - когнитивные нарушения, гиперактивность, гидроцефалия, снижение умственных способностей, синдром карпального канала, компрессионная миелопатия, судорожный синдром (Pelley C. J., 2007; Naran N. H., 2008; Beck M., Muenzer J. et al. 2010). Помимо этого, у пациентов с МПС часто (до 95%) выявляются патология сердечно-сосудистой системы (Jood K., 2008; Braunlin E. A., Harmatz P. R. et al., 2011), нарушения дыхания, синдром обструктивного апноэ сна (Rapport D. M., 1982;

Ragette R., 2002, Berger K.I., 2012, Johns M.C., 2008), патология свертывающей системы крови. Выраженные изменения в каждой из этих систем могут стать причиной летального исхода (Wraith J.E., 2014).

Научные исследования охватывают лишь отдельные аспекты заболевания. Наибольшее количество публикаций по теме МПС описывают поражение ЦНС (Muhlebach M. S., 2011; Parini R., 2013). На втором месте стоят работы, изучающие состояние дыхательной системы. Раннее выявление респираторных проблем и их своевременное лечение является важным мероприятием для профилактики тяжелых осложнений заболевания (Ragette R., 2002, Kenneth I., 2013). При некорректном лечении ночная гиповентиляция может привести к развитию легочной гипертензии, и в результате стать причиной смерти больного с МПС (Leighton S.E. 2001., John A., 2011., de Carvalho Lopes., 1016). Летальный исход при данной болезни в большинстве случаев обусловлен тяжелым поражением сердечно-сосудистой системы (Braunlin E. A., 2011)

Анализ научных работ за 1965–2017 гг. свидетельствуют о том, что патология сердечно-сосудистой системы в той или иной мере описывается при всех типах мукополисахаридозов, хотя в первых сообщениях о синдроме Гурлер и синдроме Хантера о поражении сердца вообще не упоминалось (Hunter C., 2017, Hurler, G., 1919). В 1940 – 50 гг. были опубликованы детальные патологоанатомические исследования сердца у лиц с клиническим диагнозом МПС, и эти первые морфологические описания появились задолго до того, как была открыта основа биохимических процессов при мукополисахаридозах (Chobanian A.V., 2003, Wraith J.E., 2008). Особенностью заболевания является неспецифичность клинических проявлений сердечной недостаточности у детей с МПС. Они долгое время могут оставаться незамеченными и даже маскироваться другими проявлениями основного заболевания, поэтому изучение ранних маркеров сердечной недостаточности для данной группы пациентов крайне актуально (Kampmann C., 2011). Известно, что распространенность и тяжесть поражений сердца у пациентов с МПС (особенно, МПС I, II и VI) достаточно высоки (Dangel J.H., 1998, Chen M.R., 2005, Pastores G.M., 2007, Martins A.M., 2009). Установлено, что нарушение функции клапанов сердца чаще возникает при синдромах, где изменен катаболизм дерматан сульфата (МПС I, II и VI) (Wippermann C.F., 1995, Braunlin E.A., 2006; Fesslová V., 2009). Согласно доступным литературным источникам, не проводилось комплексного изучения сердечно-сосудистой системы, показателей гемостаза, полиморфизмов генов, приводящих к нарушению фибринолитической активности крови, что и определило актуальность настоящего исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

До недавнего времени единственным методом лечения для многих типов МПС являлась трансплантация костного мозга. Разработанная в настоящее время ФЗТ для I, II, IV и VI типов МПС является важным фактором предупреждения инвалидизации, сохранения и улучшения качества жизни детей при условии ранней диагностики и своевременного начала патогенетического лечения (Muenzer J., 2004; Muenzer J., Wraith J.E. et al. 2006; Neufeld E. F., 2008). В значительной части исследования охватывают поражение центральной нервной системы у пациентов с МПС (Parini R.,

2013). Однако, поздняя диагностика патологии дыхательной, сердечно-сосудистой систем, а также нарушения в системе гемостаза могут приводить к тяжелым осложнениям и развитию летального исхода.

В настоящем исследовании проанализированы особенности диагностики и течения разных типов МПС, степень выраженности кардиоваскулярной патологии, дыхательных нарушениях, впервые проанализировано изменение показателей гемостаза.

### **Цель исследования**

Оптимизировать тактику ведения пациентов мукополисахаридозами с помощью мультидисциплинарного подхода, выявить факторы, приводящие к прогрессирующему ухудшению состояния пациентов, разработать методы профилактики развития тяжелых осложнений и повышения качества оказания медицинской помощи.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности диагностики и клинической картины мукополисахаридозов у детей в Российской Федерации на современном этапе
2. Определить частоту встречаемости и степень выраженности патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов детского возраста с различными типами мукополисахаридозов
3. Оценить информативность определения уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), как биомаркера сердечной недостаточности у детей с мукополисахаридозами
4. Изучить влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на частоту развития тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у детей с мукополисахаридозами
5. Определить степень риска и частоту развития тромботических осложнений у пациентов с мукополисахаридозами с учетом результатов молекулярно-генетического исследования полиморфных вариантов генов системы свертывания крови
6. Оценить влияние ферментозаместительной терапии и ее отмены на тяжесть клинических проявлений у детей с мукополисахаридозами
7. Создать инструмент оценки вероятности возникновения жизнеугрожающих состояний у детей с мукополисахаридозами

### **Научная новизна**

#### **Впервые в Российской Федерации**

- проведено комплексное обследование пациентов на репрезентативной выборке детей с различными типами МПС в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, включающее в себя инструментальную, лабораторную и молекулярно-генетическую диагностику.

- проведено масштабное исследование, включающие 1/3 от общего числа зарегистрированных в Российской Федерации пациентов с МПС (взрослых и детей), что позволило сделать выводы в целом об особенностях течения болезни в нашей стране.
- установлен средний возраст верификации диагноза среди детей с различными типами МПС.
- оценена распространенность кардиоваскулярных нарушений (от рождения до ближайшего зарегистрированного в истории болезни обследования), включая кардиомиопатию, патологию клапанного аппарата сердца, артериальную гипертензию, нарушений ритма сердца.
- проведена оценка результатов ферментозаместительной терапии на состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с МПС.
- изучены параметры ночного сна методом полисомнографии и установлено их изменение в зависимости от типа МПС.
- установлена частота патологии респираторной системы у пациентов с МПС; выявлены факторы, приводящие к гиповентиляции и синдрому обструктивного апноэ сна.

#### **Впервые в России и в мировой практике**

- проведено исследование уровня NT-proBNP как маркера сердечной недостаточности у пациентов с различными типами МПС. Пациенты с кардиомиопатией имели высокие значения NT-proBNP.
- проведено молекулярно-генетического исследование полиморфизмов генов системы свёртываемости крови и комплексное исследование показателей системы гемостаза, позволяющее спрогнозировать и предотвратить развитие тяжёлых тромботических осложнений у пациентов с МПС.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные данные помогут существенно улучшить качество медицинской помощи пациентам с заболеваниями из группы мукополисахаридозов: избежать развития жизнеугрожающих осложнений со стороны сердечно - сосудистой и дыхательной систем у детей, предотвратить развитие тяжелых дыхательных нарушений, связанных с синдромом обструктивного апноэ сна, существенно снизить риск развития тромбозов, улучшить качество жизни пациентов и их семей.

Использование количественных маркёров сердечной недостаточности позволит более точно проводить диагностику и улучшить исходы кардиологических осложнений у больных с мукополисахаридозом.

Необходимо проведение медико-генетического консультирования в семьях, имеющих детей, страдающих заболеваниями из группы мукополисахаридозов. Повышение информированности врачей и пациентов и их семей о типе наследования заболевания, возможностях пренатальной и предимплантационной генетической диагностики поможет избежать рождения больного ребёнка в семьях с отягощенным анамнезом. Раннее выявление поражённых родственников в отягощенных семьях позволит своевременно начать специфическую терапию и предотвратить развитие тяжелых осложнений, улучшить качество жизни ребёнка и всей семьи.

Необходимо создание программы селективного скрининга с целью ранней диагностики заболеваний из группы мукополисахаридозов у пациентов в возрасте до двух лет, находящихся в отделениях ЛОР, хирургии, педиатрии для детей младшего возраста в связи с частыми отитами, бронхитами, риносинуситами, рецидивирующими грыжами.

### **Внедрение результатов работы в клиническую практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящего исследования внедрены в практику консультативно-диагностического центра (КДЦ), а также используются в научной и клинической работе отделений НИИ педиатрии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Кроме того, материалы работы включены в лекционный курс кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

При выполнении работы был осуществлен тщательный анализ современных отечественных и зарубежных данных, касающихся вопросов патогенеза, проблем диагностики и терапии мукополисахаридозов у детей. Особое внимание уделяли оценке клинической, лабораторной, инструментальной, молекулярно-генетической диагностики у данного контингента больных. Определяли эффективность длительной терапии. В диссертационном исследовании использовали данные обследования 117 детей, страдающих мукополисахаридозом и 50 условно здоровых детей. Оценку медицинской документации проводили за период 8 лет, применяя методики описания и учета клинико-anamnestических, лабораторных и инструментально определяемых изменений, результаты анкетирования пациентов и их родителей. Анализ полученных данных проводили в соответствии с современными методами, включающими анализ вида распределений, описательные статистики, оценку достоверности, корреляционный анализ, вычисление операционных характеристик диагностического теста.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Появление эффективной патогенетической терапии улучшающей качество жизни пациентов способствовало раннему выявлению МПС в Российской Федерации включая редкие типы (в результате повышения информированности медицинских работников).

2. У пациентов с МПС имеет место высокая частота кардиоваскулярных осложнений, включая патологию клапанного аппарата сердца, артериальную гипертензию и кардиомиопатию, выявление которых является важным фактором прогноза тяжести течения заболевания при различных типах МПС.

3. Определение уровня натрийуретического пептида высоко информативно для диагностики сердечной недостаточности и оценки результатов лечения.

4. Определение тяжести нарушения дыхания при развитии у пациентов с МПС синдрома обструктивного апноэ сна необходимо для оценки степени вентиляционной недостаточности и коррекции терапии.

5. На основе взаимосвязи полиморфизмов генов системы свёртываемости крови и частоты тромботических осложнений у пациентов с МПС можно создать математическую модель прогнозирования артериальных, венозных и смешанных тромбозов.

6. Тяжесть клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем является прогностическим фактором состояния ребенка и развития жизнеугрожающих состояний. Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений. Они подтверждаются не только комплексным характером диссертационного исследования, но и достаточным количеством наблюдений, современными методами диагностики, соответствующими поставленным в работе целям и задачам и включающими в себя определение маркера сердечной недостаточности, исследование гемостаза, молекулярно-генетические исследования, визуализационные методики. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации доложены на XVI-XX Конгрессах педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2012-2018 гг); Всероссийских научно-практических конференциях «Фармакотерапия в педиатрии» (2013-2017 гг). XVII-XVIII Съезде педиатров России (Москва, 2013; 2017;) 5-м, 6-м, 7-м, 8-м Europaediatrics (Vienna, 2011, Glasgow, 2013, Florence, 2015, Bucharest, 2017); XXVII и XXVIII International Congress of Pediatrics (Melbourne, Australia, 2013 г., Vancouver, Canada, 2016 г.); 11,12 и 13-м Annual WORLD Symposium of Lysosomal Diseases (Florida, USA, 2015; San-Diego, USA, 2014 г., 2016 г.); Конференции специалистов по МПС, Санкт-Петербург, 2012; 2-ой Армянской конференции по редким болезням и Армяно-Российской конференции по МПС, Ереван, Армения, 2012; Конференция «Современные подходы к диагностике и лечению пациентов с МПС», Алма-Аты, Казахстан, 2013; Научно-практической конференции с международным участием, Харьков, Украина, 2013; 13th International Symposium on mucopolysaccharidosis and related diseases, 13-17 августа, San-Paulo, Brasil, 2014; VII Конгрессе Грузинской педиатрической ассоциации «Правильное клиническое решение в педиатрии,



Тбилиси, Грузия, 2015; Республиканской научно-практической конференций «Актуальные вопросы организации оказания медицинской помощи пациентам с редкими генетическими заболеваниями», Минск, Беларусь, 2016; Международном симпозиуме по редким заболеваниям «В зоне особого внимания», Москва, Россия, 2016; VII конгрессе с международным участием «Экология и здоровье человека на севере», Якутск, 2016. «Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism», Афины, Греция, 2018; Конференция «Актуальные вопросы педиатрии. Шаги к здоровью», Астрахань, Россия, 2018; Международная научно-практическая конференция «Илизаровские чтения», Курган, Россия, 2018; Конференции с международным участием «Актуальные вопросы неврологии и реабилитологии детского возраста», Тюмень, Россия, 2018; Совещание экспертов «Read The MPS I Code», Касабланка, Марокко, 2018; Экспертный совет «Организация медицинской помощи пациентам с лизосомными болезнями накопления», Москва, Россия, 2018.

### **Публикации**

Результаты исследования опубликованы в 46 работах (из них 22 статей в рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ журналах), включая 23 публикации в международных изданиях; главы в монографии.

### **Личное участие автора в выполнении исследования**

Автором лично проведены все клинические этапы исследования. Разработка идеи, определение цели диссертационного исследования и задач, выбор методов и материала для проведения научного исследования организация и исполнение всех этапов исследования, статистическая обработка материала, анализ и интерпретация полученных результатов выполнены автором лично. Автором проанализирована современная зарубежная и отечественная литература по теме диссертации, проведен статистический анализ данных, сформулированы результаты и выводы. Автор самостоятельно или в соавторстве подготовил материалы по диссертационной работе к публикациям в рецензируемых журналах.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 306 страницах машинописного текста. Работа включает разделы: введение, обзор литературы, объем и методы исследования, 7 глав собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, состоящий из 18 отечественных и 382 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 112 таблицами, 20 рисунками.

### **Материалы и методы исследования**

Работа проводилась на базе федерального государственного автономного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор – профессор, д.м.н.

А.П.Фисенко. В исследование было включено 117 пациентов: (30 девочек и 87 мальчиков) с различными типами мукополисахаридозов в возрасте от 6 месяцев до 17 лет: 23 (19,6 %) ребенка с МПС I типа, 55 (47 %) пациентов - с МПС II типа, 24 (20,5 %) – с МПС III типа, 7 (6%) детей - с МПС IV типа и 8 (7%) пациентов с МПС VI типа (рисунок 1).

<p>Исследуемая группа 167 детей (117 пациентов с МПС + 50 условно здоровых детей)  МПС I типа = 23 пациента, МПС II типа = 55 пациента, МПС III типа = 24 пациента, МПС IV типа = 7 пациента, МПС VI типа = 8 пациента  Верификация диагноза в соответствии международными рекомендациями: определение ГАГ, энзимодиагностика, молекулярно-генетическое подтверждение.</p>
<p style="text-align: center;"><b>Этап I</b></p> <p>Изучение патологии сердечно-сосудистой системы (ЭхоКГ, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, СМАД, рентгенография грудной клетки) для определения тактики терапии и контроля выявленных нарушений сердечно-сосудистой системы. (N=117)</p>
<p style="text-align: center;"><b>Этап II</b></p> <p>Изучение системы гемостаза и влияния полиморфизмов генов системы свертываемости крови на развитие тромботических осложнений у пациентов с МПС (N=113). Группа сравнения: условно здоровые дети (N=50).</p>
<p style="text-align: center;"><b>Этап III</b></p> <p>Изучение кардиореспираторных нарушений и частоты развития синдрома обструктивного апноэ во сне у пациентов с различными типами МПС (N = 51).</p>
<p style="text-align: center;"><b>Этап IV</b></p> <p>Анализ взаимосвязи нарушений сердечно-сосудистых, дыхательной и нервной системы. Создание инструмента прогноза течения МПС.</p>

Рисунок 1 — Дизайн исследования

Всем пациентам с подозрением на МПС осуществлялось клинико-инструментальное и лабораторное обследование, направленное на верификацию диагноза и осуществление динамического наблюдения. Количественное определение ГАГ с мочой проводилось в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (заведующий - д.м.н. Маянский Н.А.). Энзимодиагностика осуществлялась методом определения активности лизосомных ферментов в сухих пятнах крови методом тандемной масс – спектрометрии и определение активности ферментов в лейкоцитах периферической крови. С целью окончательного подтверждения диагноза проводилось молекулярно-генетическое исследование: поиск мутаций в генах методом прямого автоматического секвенирования (лаборатория молекулярной генетики и клеточной биологии, заведующий - к.б.н. Савостьянов К.В.).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, надпочечников, щитовидной железы, было проведено на приборе Voluson E8 Expert (GE, США) линейным и конвексным мультислотными датчиками по стандартной

методике в отделе ультразвуковой диагностики (заведующий отделом - к.м.н. Ревуненков Г.В.).

При госпитализации в клинику всем пациентом проводилась Эхо-КГ на аппарате Vivid E9, VividE9 (GE Healthcare, США). Использовался аппарат с секторными датчиками, работающими по методикам в соответствии с отечественными и зарубежными руководствами и рекомендациями. Измеряли конечно-диастолическую толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см), конечно-систолический (КСР, см) и конечно-диастолический (КДР, см) размеры левого желудочка, конечно-диастолическую толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, см), диаметр полости левого предсердия (ЛП, см) и рассчитывали конечно-систолический (КСО ЛЖ, мл), конечно-диастолический (КДО ЛЖ, мл) и ударный объемы левого желудочка по уравнениям L. Teichholz и Simpson. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле  $ММЛЖ = 0,8 [1,04(ТМЖП + КДР + ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3] + 0,6$ . (Devereux R. B. и Alonso D.R). Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывался относительно площади поверхности тела:  $ИММЛЖ = ММЛЖ / ППТ$ . Диастолическую функцию оценивали по результатам исследования трансмитрального кровотока в импульсном доплерографическом режиме. Определяли: 1. Максимальную скорость раннего пика диастолического наполнения (Е); 2. Максимальную скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия (А); 3. Площадь под кривой (интеграл скорости) раннего диастолического наполнения (Е) и предсердной систолы (А); 4. Время изоволюметрического расслабления ЛЖ. Учитывая детский возраст и зависимость от роста – весовых параметров, оценка эхографических параметров сердца проводилась в относительных Z единицах. В норме показатель не должен превышать 2 допустимых отклонений выше среднего (Z-score 2). В соответствии с современными рекомендациями, диагноз легочная гипертензия устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерий  $\geq 25$  мм. рт. ст., в покое по данным манометрии проведенной во время катетеризации правых отделов сердца. Стратегия диагностики предлагает проведение комплексного обследования с целью установления диагностических критериев ЛГ. Золотой стандарт постановки диагноза – катетеризация правых отделов сердца у наших пациентов не проводилось из-за тяжести состояния пациентов. Однако, правильность измерения правых отделов сердца является важной и неотъемлемой задачей ЭхоКГ и входит в стандарт обследования ЛГ. Сердечную недостаточность оценивали по международной шкале Ross. Для каждого возраста (0-3 мес., 4-12 мес., 1-3 года, 4-8 лет, 9-18 лет) шкала включает 10 пунктов, количество итоговых набранных баллов от 0 до 20, где 0-5 соответствует I функциональному классу (ФК) по Ross, 6-10 – II ФК по Ross, 11-15 баллов – III ФК по Ross, 16-20 баллов – IV ФК по Ross. Регистрация ЭКГ, холтеровское мониторирование (ХМ ЭКГ) и суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществлялись в отделении функциональной диагностики (зав. – д.м.н. Кожевникова О.В.) с помощью трехканального прибора Schiller AR4/Oxford Medilog Exel-3 (США). I этап.

Компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, суставов, позвоночника проводилась в отделении компьютерной томографии, магнитно-резонансная томография головного мозга, позвоночника в отделении лучевой диагностики (зав. отделением – к.м.н. Аникин А.В.). II этап.

В лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии (заведующий – к.б.н. К.В.Савостьянов) методом полимеразной цепной реакции в группе детей с МПС в режиме реального времени были определены полиморфизмы генов системы свертываемости крови с.1691G>A гена F5, кодирующего коагуляционный фактор F, с.20210G>A гена F5, кодирующего коагуляционный фактор F5, с.1565T>C гена ITGB3, кодирующего субъединицу интегрин тромбоцитов, 5G(- 675)4G гена PLAH1, кодирующего ингибитор активатора плазминогена, типа 1, G(-455)A гена FGB, кодирующего бета-фибриноген, с.677C>T гена MTHFR, кодирующего редуктазу 5, 10–метилентетрагидрофолата). Исследование показателей свертывания крови (оценка внутреннего пути свертываемости крови, плазменного гемостаза, тромбоцитарного звена, агрегации тромбоцитов) на анализаторе Multiplate, (Германия) в клинико-диагностической лаборатории (зав. лаб. – д.м.н. Е.Л. Семикина). Для сбора и хранения образцов крови использовали стерильные вакуумные пробирки BD Vacutainer Univac (Becton, Dickinson and Company, США). При анализе частоты тромботических событий учитывались случаи внутрисердечного / внутрисосудистого тромбообразования, диагностированные во время госпитализаций, а также данные медицинской документации о тромбозах различной локализации, зафиксированных при наблюдении в стационаре по месту жительства. III этап.

Полисомнографию проводили в условиях консультативно - диагностического центра в специально оборудованном помещении на приборе экспертного класса Embla S7000 (США) (Зав. отд. д.м.н. Кожевникова О.В.). Полисомнографическая запись производилась в течение всего времени ночного сна. Для оценки тяжести дыхательных нарушений в течение сна нами использовались следующие основные понятия мониторинга ночного сна: 1) Апноэ – остановка дыхания с полным прекращением потока воздуха в дыхательных путях не менее 10 с. 2) Гипопноэ – уменьшение потока дыхания на 50% или более, сопровождающееся понижением насыщения крови кислородом на 4% и более. 3) Индекс апноэ/гипопноэ - число эпизодов значимого апноэ/гипопноэ в течение 1 часа сна. 4) Индекс десатурации - число эпизодов снижения насыщения оксигемоглобина крови кислородом более чем на 4%, связанных с эпизодами расстройств дыхания за 1 час сна. Степень тяжести синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) оценивалась по индексу апноэ-гипопноэ (ИАГ). Выделялись три степени тяжести СОАС: легкая форма при ИАГ 1,5-5/ч, умеренная форма 5-10/ч, и тяжелая форма при ИАГ более 10/ч.

### **Статистическая обработка материала**

Статистический анализ результатов был проведен с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2013 и IBM SPSS Statistics v.21 (IBM Software, США). Расчет проводился для качественных и количественных величин. Для количественных показателей были рассчитаны минимальные и максимальные значения, среднее значение, ошибка среднего, стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й перцентили; для качественных показателей были созданы таблицы сопряженности. В работе использованы следующие статистические методы: непараметрический критерий  $\chi^2$  Пирсона – для сравнения качественных показателей; параметрический метод оценки гипотез t – критерий Стьюдента – для сравнения

количественных показателей; для выявления зависимости между показателями применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r). Также в работе были использованы такие статистические приемы, как доверительное отношение шансов – для определения влияния фактора на исход; логистическая регрессия - для предсказания вероятности возникновения некоего события, анализ выживаемости по Каплан-Майер. Статистически значимыми считались различия между показателями при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В исследование было включено 117 детей с верифицированным диагнозом — мукополисахаридоз, который был установлен на основании клинической картины заболевания, количественного определения уровня ГАГ в моче, активности лизосомных ферментов в сухих пятнах крови или в лейкоцитах периферической крови и результатов молекулярно-генетического обследования.

Таблица 1 — Характеристика пациентов с мукополисахаридозом, включенных в исследование

Типы МПС	Мальчики (абс и %)	Девочки (абс и %)	Возраст, годы Me (25;75)	Длительность заболевания годы Me (25;75)
МПС I типа n=23	12 (52%)	11 (48%)	6 (2; 11)	5 (0; 7)
МПС II типа n=55	55 (100%)	0 (0%)	7 (4; 9)	4 (1; 7)
МПС III типа n=24	12 (50%)	12 (50%)	6 (4; 9)	2 (1; 5)
МПС IV типа n=7	6 (86%)	1 (14%)	7 (7; 9)	3 (2; 3)
МПС VI типа n=8	2 (25%)	6 (75%)	8,5 (7,25; 14,75)	3 (0,25; 9,25)
Все типы МПС n=117	87 (74%)	30 (26%)	7 (4; 9,5)	3 (1; 7)

В группе пациентов с МПС I типа, синдром Гурлер был диагностирован у 14 детей (61%), у 6 (26%) - синдром Гурлер-Шейе, 3 пациента (13%) имели клинико-лабораторные проявления синдрома Шейе. С диагнозом МПС II типа (синдром Хантера) наблюдались 55 человек. МПС III типа (синдром Санфилиппо) был выявлен у 24 детей, из них у 4-х детей (16,6%) - МПС IIIВ, у остальных 20 (83,4%) – МПС IIIА. Всего у 7 пациентов подтвержден МПС IVA типа (Синдром Моркио). МПС VI типа (синдром Марото-Лами) был у 8 детей. Медиана возраста пациентов на момент включения составила 7 лет (4; 9,5), длительность болезни 3 (1; 7) года.

Надо отметить, что в настоящее время в России по данным регистра диагностированы около 350 пациентов с различными типами МПС. На 1 января 2018 г., по оценке Росстата, в России было зарегистрировано 146 877 088 постоянных граждан, таким образом, предположительная ориентировочная распространенность

заболевания составляет 1:419 649 жителей, то есть в России данная группа заболеваний встречается значительно реже, чем в Европейских странах, что может быть связано с недостаточной информированностью врачебного сообщества о проблемах мукополисахаридозов. Средний возраст постановки диагноза для пациентов МПС в России составил  $46,61 \pm 2,99$  мес. (3 года 10 мес.).

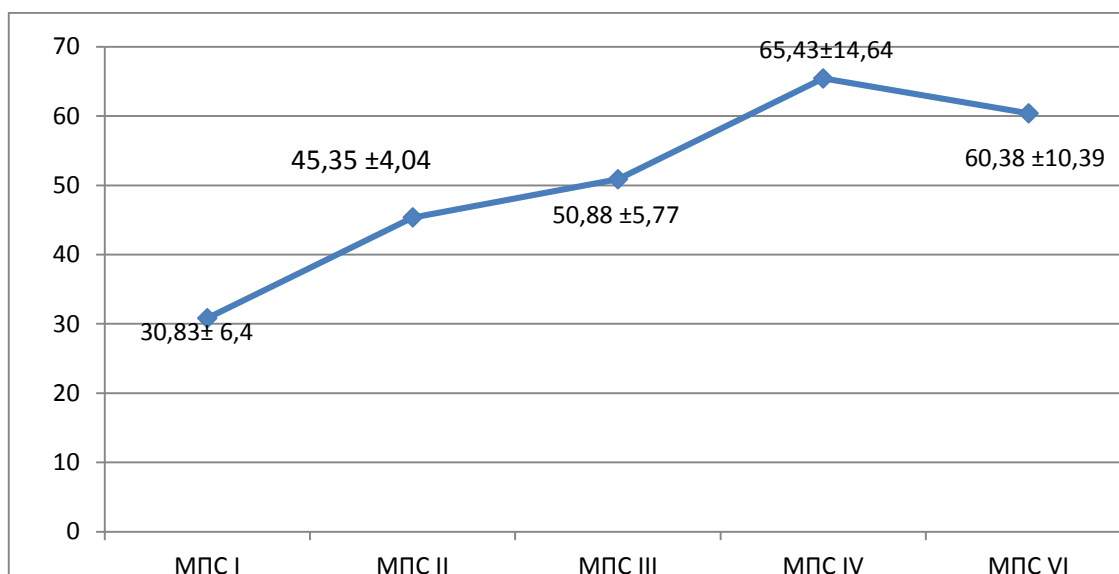


Рисунок 2 — Средний возраст постановки диагноза для пациентов с различными типами МПС

Как видно из данных, представленных на рис. № 2, МПС III, IV и VI диагностируются значительно позже по сравнению с другими типами МПС в связи более поздним возрастом манифестации заболевания, схожестью ранних симптомов с другими заболеваниями и низкой информированностью врачей о редких типах МПС.

В «НМИЦ здоровья детей» наблюдались 26 детей из Москвы, 11 детей - из Московской области, 80 пациентов - из разных регионов РФ. Средний возраст при первой госпитализации в клинику был примерно одинаковый: пациенты из Москвы впервые поступали в клинику в  $86,65 \pm 10,57$  мес. (7 лет 2 мес.), из МО - в  $72,09 \pm 14,84$  мес. (6 лет), из других регионов - в  $86,64 \pm 5,46$  мес. (7 лет 1 мес.) ( $P > 0,05$ ).

При сравнении возраста постановки диагноза в Москве, МО и других субъектах РФ отмечено, что он не имеет статистически достоверной зависимости от места проживания ребенка и составляет в Москве —  $44,65 \pm 6,32$  мес (3 года 7 мес), в МО —  $33,82 \pm 8,01$  мес (2 года 8 мес), в регионах —  $48,8 \pm 3,59$  мес (4 года) ( $P > 0,05$ ).

Ранняя диагностика заболеваний из группы мукополисахаридозов является одной из актуальных проблем современной педиатрии. К сожалению, не редки случаи, когда пациента наблюдает ряд узких специалистов, которые не взаимодействуют между собой. При анализе медицинской документации 113 пациентов было выявлено, что чаще всего диагноз наследственного заболевания был заподозрен врачом неврологом (26%), обращает на себя внимание тот факт, что в 20% случаев на медико-генетическом консультировании настаивали родители, особенно в случаях прогрессирующего течения заболевания и отягощенной родословной.

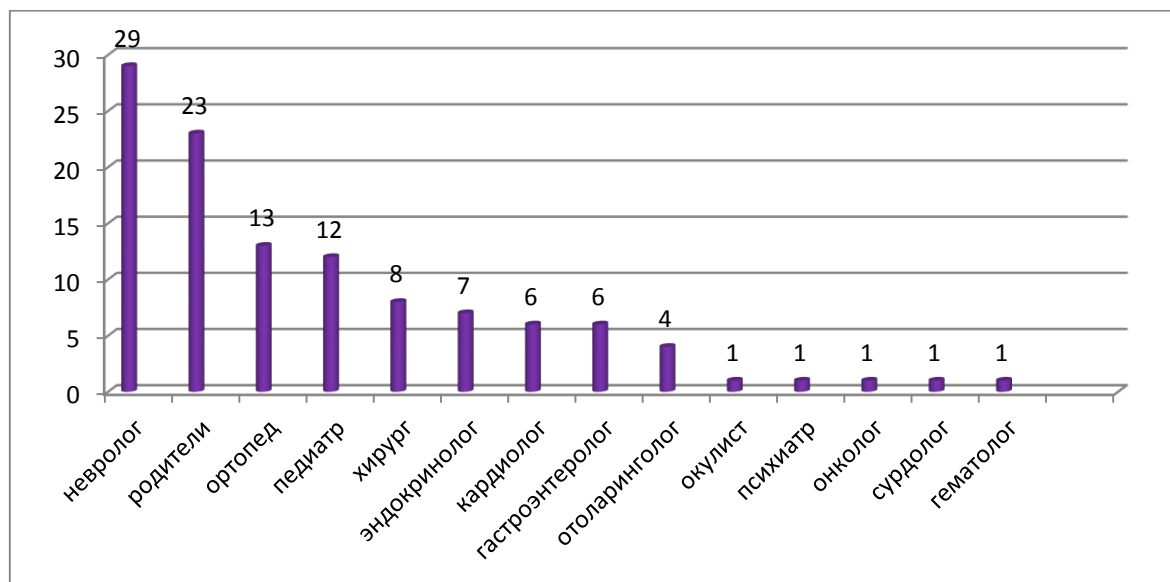


Рисунок 3 — Пациенты с МПС, направленные на медико-генетическое консультирование узкими специалистами

Среди обследованных пациентов достаточно часто выявлялись случаи с отягощенным семейным анамнезом, однако, в 71% случаев заболевание не было зафиксировано ни у кого из родственников пациента. Наиболее часто отягощенный анамнез семьи встречался у пациентов с МПС II типа: 22 случая (40%) из 55 семей. В 6 семьях из 24 среди пациентов с МПС III типа имелись случаи деторождений sibсов с данным заболеванием, также выявлен один случай двух пораженных детей в одной семье с МПС IV типа и у 4-х пациентов с МПС I типа. Следует отметить, что нами не выявлено статистически достоверных различий между возрастом постановки диагноза у детей с отягощенным ( $43,42 \pm 6,02$  мес) и неотягощенным ( $47,69 \pm 3,34$  мес) семейным анамнезом. Это связано с низкой информированностью семей о типах наследования заболевания, недостаточном использовании возможностей дородовой и пренатальной генетической диагностики, психологическими факторами, а также поздним выявлением диагноза у старших братьев и сестер при заболеваниях с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Таблица 2 — Средний возраст (мес.) постановки диагноза у пациентов с МПС в РФ до и после 2008 г.

Типы МПС*		N	Среднее	Стд. ошибка среднего	t-критерий	Средний ранг	критерий Манна-Уитни
МПС I n=23	до 2008	11	47,455	10,677	0,009	16,182	0,005
	после 2008	12	15,583	4,218		8,167	
МПС II n=52	до 2008	33	56,697	5,243	0,000	33,742	0,000
	после 2008	19	22,211	2,864		13,921	
МПС III n=24	до 2008	14	65,786	8,846	0,011	15,143	0,030
	после 2008	10	37,200	4,923		8,800	
МПС IV n=7	до 2008	4	87,500	18,910	0,073	5,500	0,034
	после 2008	3	36,000	5,196		2,000	

Прим.: \*в исследование были включены только дети, рожденные в РФ.

Появление на территории РФ в 2008 г. ферментозаместительной терапии повысило интерес к заболеваниям из группы мукополисахаридозов у врачей различных специальностей, что, в свою очередь, привело более к раннему выявлению пациентов с этим диагнозом. Выявлены статистически значимые различия по возрасту постановки диагноза среди детей, рожденных до и после 2008 г. при I, II и III типах МПС (при IV типе по критерию Манна-Уитни и при I, II и III типе по t-критерию Стьюдента) (табл. №2).

Возраст начала ФЗТ в МО составил  $48,5 \pm 13,83$  мес. (4 года), в Москве  $74,38 \pm 11,41$  мес. (6 лет 2 мес.), на остальной территории РФ  $82,62 \pm 8,32$  мес. (6 лет 8 мес.). На момент первой госпитализации не получали ФЗТ, в основном дети, проживающие в регионах ( $p=0,044$ ). Они поступали в клинику для подтверждения диагноза, обследования и инициации ФЗТ.

Повышение информированности врачей, появление настороженности в отношении заболеваний данной группы способствует ранней диагностике и возможности начать лечение пациента в стадии минимальных клинических проявлений, что предотвращает тяжелую инвалидизацию пациента.

### **Ферментозаместительная терапия при различных типах МПС**

Нами были обследованы 17 детей с МПС I типа, получавшие ларонидазу, минимальный возраст начала ФЗТ составил 3 мес., максимальный 206 мес. Средний возраст постановки диагноза в этой группе пациентов составил 65,76 мес. (5 лет 6 мес.). Временной отрезок с момента постановки диагноза до начала терапии составил 30,13 мес. (2 года 5 мес.). Пациенты с МПС II типа (46 человек) начали получать терапию идурсульфатазой в 73,83 мес. (6 лет 1 мес.), средний возраст постановки диагноза – 3 года 9 мес. Пациенты с МПС VI типа (7 человек) начали получать ФЗТ препаратом гальсульфаза в среднем с 121,71 мес. (10 лет 1 мес.), средний возраст постановки диагноза у этих детей составил 66,43 мес. (5,5 мес.). Было установлено статистически достоверные различия временного интервала с момента постановки диагноза и начала ФЗТ у пациентов с МПС I типа и МПС VI типа. U — критерий Манна-Уитни 0,049 (98%).

Продолжительный временной отрезок между возрастом постановки диагноза и началом ФЗТ был связан с трудностями получения препаратов, недостаточной осведомленностью врачей и семей пациентов об эффективности ФЗТ и о последствиях позднего начала патогенетической терапии.

К сожалению, не все пациенты получают ФЗТ непрерывно, что было связано, как правило, с экономическими и организационными факторами. Перерывы в лечении от 1 до 7 месяцев были у 3 детей с МПС VI типа, 12 детей с МПС II типа и 4 больных с МПС I типа. При отсутствии специфического лечения у всех пациентов (100%) выявлены ухудшения в состоянии: нарушение сна диагностировано у 5 детей, быстрая утомляемость и нарастание слабости у 13 детей, нарушение походки у 9 детей, утратили навыки ходьбы 2 ребенка, пропала речь у 3 детей, псевдобульбарный синдром появился у 3 пациентов.



Таблица 3 — ФЗТ у пациентов с различными типами МПС

Типы МПС		Дети, получавшие ФЗТ (n=70)		
		Возраст начала ФЗТ (мес.)	Дети, получавшие ФЗТ нерегулярно	
			Возраст отмены ФЗТ (мес.)	Перерыв ФЗТ (мес.)
I	N	17	4	4
	Среднее значение	65,76	120,75	2,00
	Стандартное отклонение	55,92	70,70	0,82
	Минимум	6,00	59,00	1,00
	Максимум	206,00	207,00	3,00
II	N	46	12	12
	Среднее значение	73,83	97,42	3,08
	Стандартное отклонение	46,69	47,26	1,68
	Минимум	6,00	24,00	1,00
	Максимум	197,00	158,00	6,00
VI	N	7	3	3
	Среднее значение	121,71	158,67	3,00
	Стандартное отклонение	61,01	65,65	1,00
	Минимум	35,00	99,00	2,00
	Максимум	202,00	229,00	4,00
Всего	N	70	19	19
	Среднее значение	76,66	112,00	2,84
	Стандартное отклонение	52,07	56,56	1,46
	Минимум	6,00	24,00	1,00
	Максимум	206,00	229,00	6,00

### Основные клинические проявления МПС

Пациенты с мукополисахаридозом рождаются, как правило, без каких-либо клинических проявлений заболевания. Однако, уже на первом году 56 детей из 117 (48%) имеют характерные признаки: паховые и/или пупочные грыжи в сочетании с частыми респираторными заболеваниями (риниты, отиты, бронхиты), задержку моторного развития, изменения со стороны костной системы: тугоподвижность в суставах, нарушение осанки, деформацию грудной клетки, висцеромегалию, «гурлерподобный фенотип» (Рис. 4). Интересен тот факт, что больных с МПС VI типа

37,5% случаев в дебюте заболевания имели поражение сердечно-сосудистой системы в виде недостаточности клапанов.

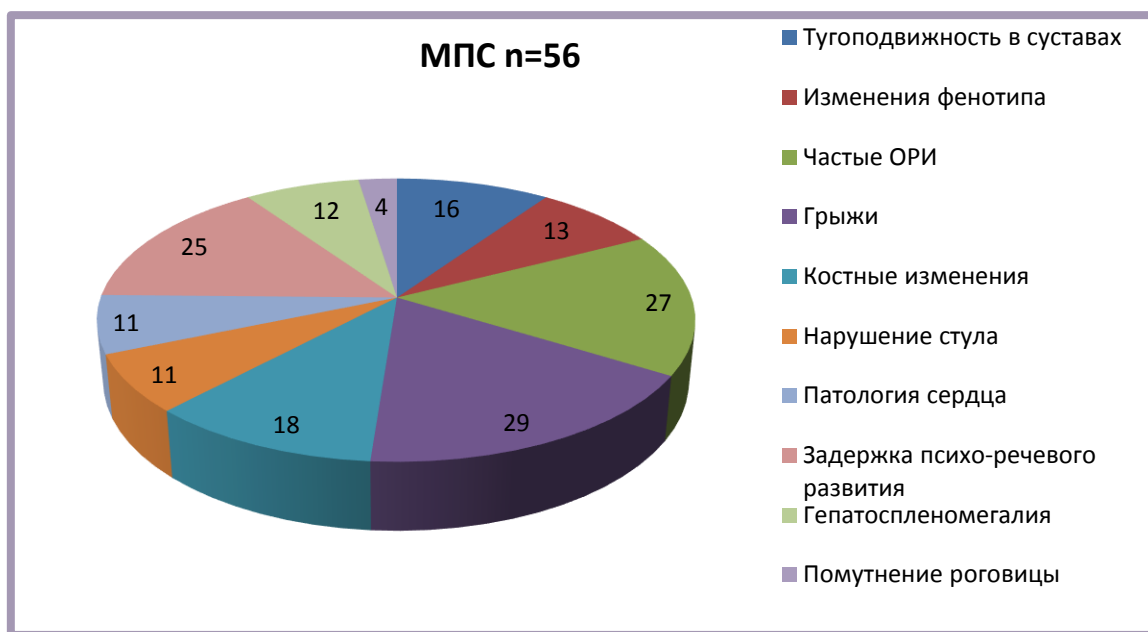


Рисунок 4 — Клинические проявления МПС у детей на первом году жизни

На втором году жизни еще у 24% детей были впервые выявлены грыжи, особенности фенотипа, рецидивирующие отиты, а также другие изменения (рис. 5).

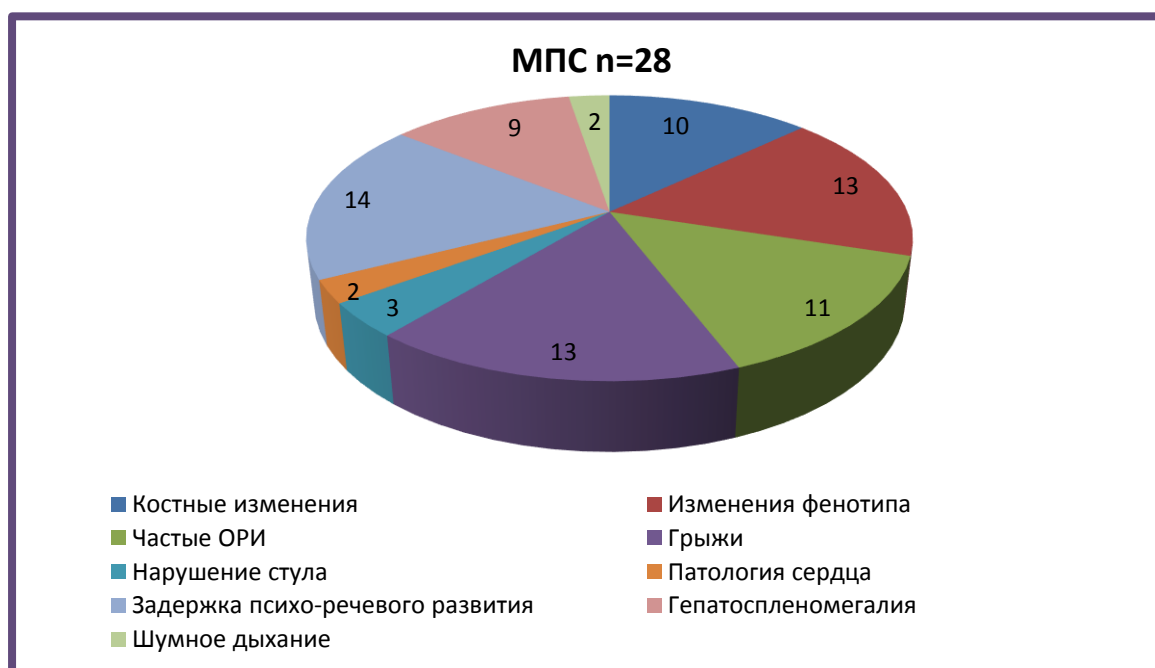


Рисунок 5 — Клинические проявления МПС у детей на втором году жизни

Возраст постановки диагноза варьировал от нескольких месяцев жизни при тяжелом течении МПС (у всех пациентов синдромом Гурлера, а также у части пациентов с МПС II типа) и до 10 и более лет жизни – при легких формах заболевания (при МПС I типа-синдроме Гурлера-Шейе, Шейе, МПС IV и МПС VI типов).

Отсутствие настороженности у врачей первичного звена, невозможность быстрого проведения необходимых обследований, включая определение гликозаминогликанов (ГАГ) в моче, удлиняют срок постановки диагноза заболевания из группы мукополисахаридозов, соответственно, задерживается лечение.

Становится актуальным выявление пациентов с мукополисахаридозами на первом году жизни. Для ранней диагностики мукополисахаридозов необходимо проведение селективного скрининга среди детей в возрасте до двух лет, обращающихся в стационары в связи с частыми отитами, бронхитами, риносинуситами, рецидивирующими грыжами. Для оказания качественной и эффективной медицинской помощи ребенку необходим мультидисциплинарный подход и сотрудничество врачей различных специальностей. Обращает на себя внимание низкая осведомленность врачей первичного звена о данной группе заболеваний, лишь в 11% случаев дети с подозрением на МПС были отправлены педиатрами на консультацию к генетику. Необходимо проводить работу с семьями, имеющими отягощенный семейный анамнез. У 30% обследованных нами пациентов, имелись близкие родственники, страдающие аналогичным заболеванием.

### **Патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными типами МПС**

Учитывая прогрессирующее течение МПС оценка состояния сердечно-сосудистой системы проводилась дважды: на момент первичной и повторной госпитализации пациентов.

На I этапе была изучена патология кардиоваскулярной системы, которая встречалась у подавляющего большинства больных с МПС, именно она наиболее часто приводит к тяжелым осложнениям и снижению продолжительности жизни. Ретроспективный анализ кардиоваскулярных нарушений был проведен у всех пациентов с МПС. Семейный анамнез по заболеваниям сердечно - сосудистой системы был отягощен у 10% больных. У 1% детей выявлены врожденные пороки сердца: у 2-х - дефект межпредсердной перегородки, у одного - дефект межжелудочковой перегородки, также были обнаружены: коарктация аорты и открытый артериальный проток.

Таблица 4 — Характеристика больных с патологией сердечно-сосудистой системы

Характеристика	Мальчики N=87	Девочки N=30	P
Возраст (мес.)	83,53±48,23 (3-207) 5,17	90,33±54,46 (6-223) 9,94	0,521
Рост (см)	109,85±18,08 (63-167) 1,94	110,83±19,07 (63-146) 3,48	0,801
Масса тела (кг)	23,76±9,12 (6-67) 0,98	22,3±7,41 (6-40) 1,35	0,431
ППТ (м2)	0,85±0,22 (0,32-1,76) 0,02	0,82±0,20 (0,32-1,18) 0,04	0,641
ИМТ (кг/м2)	19,12±3,22 (12,07-31,24) 0,35	17,84±3,01 (11,26-25,2) 0,55	0,058

Мы изучали распространенность кардиоваскулярных признаков и симптомов, включая сердечную недостаточность, патологию клапанного аппарата сердца, кардиомиопатию, нарушения ритма сердца, системную гипертензию. Функциональные шумы не рассматривались как признаки сердечно-сосудистой

патологии, их включение в анализ привело бы к переоценке распространенности нарушений в данной популяции.

На момент поступления в клинику жалобы со стороны родителей пациентов включали в себя одышку (22 %), слабость и утомляемость (41%), отставание в физическом развитии (22%), сердцебиение (14%), наличие перорального цианоза (5%), деформацию грудной клетки (31%). Следует отметить, что не всегда эти жалобы можно отнести исключительно к патологии сердечно-сосудистой системы, они могут быть проявлением поражения различных органов и тканей нерасщепленным субстратом.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы выявлены у 100 детей из 117 (85%). У всех 100% детей с МПС VI типа и МПС I типа, 89% пациентов с МПС II типа, 71% детей с МПС III типа и лишь у 43% пациентов с МПС IV типа. Средний возраст дебюта патологии сердца составил  $5,04 \pm 0,37$  лет. У пациентов с МПС I типа -  $4,61 \pm 0,82$  лет, с МПС II типа -  $4,45 \pm 0,47$  лет, больных с МПС VI, III и IV типа соответственно - в  $5,88 \pm 1,69$  лет,  $6,61 \pm 0,94$  лет и  $7,00 \pm 0$  лет.

Таблица 5 — Средний возраст выявления изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными типами МПС

Возраст дебюта (лет)	МПС n=117	МПС I n=23	МПС II n=55	МПС III n=24	МПС IV n=7	МПС VI n=8
Нет изменений в сердце	17	0	6	7	4	0
Изменения в сердце	100	23	49	17	3	8
M±m	$5,04 \pm 0,37$	$4,61 \pm 0,82$	$4,45 \pm 0,47$	$6,61 \pm 0,94$	$7,00 \pm 0$	$5,88 \pm 1,69$
Среднее значение (M)	5,04	4,61	4,45	6,59	7	5,88
Стандартная ошибка среднего значения (m)	0,37	0,82	0,47	0,94	0	1,69

У одной из пациенток с синдромом Гурлер поражение сердца диагностировано в 5 месяцев. Дети с этим синдромом имеют наиболее тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы в раннем возрасте. Доказано статистически достоверное различие между возрастом манифестации кардиоваскулярных нарушений ( $p=0,003$ ) у больных с синдромом Гурлер по сравнению с другими пациентами с МПС, эти же пациенты достоверно раньше ( $p=0,008$ ) поступали в медицинское учреждение для обследования и лечения.

Наиболее часто сердечно-сосудистая патология у пациентов с МПС была представлена клапанными нарушениями, проявляющимися регургитацией (недостаточностью) и/или стенозом, что можно легко идентифицировать при помощи 2D эхокардиографии и доплеровского исследования.

Изучена частота возникновения и степень тяжести поражения митрального, аортального, трикуспидального и легочного клапанов, утолщение корня аорты, а также сочетание стеноза и недостаточности митрального и аортального клапанов у

пациентов с различными типами МПС при первичном и повторном обследовании на фоне проведения ФЗТ.

Из 117 пациентов у 86 (73,5%) чаще ( $p=0,006$ ) выявлялась дисфункция митрального клапана в виде регургитации (недостаточности), реже встречалась недостаточность аортального (45%) и трикуспидального клапанов (38%), дисфункция легочного клапана диагностирована у 14% пациентов (табл 6). Митральная регургитация 2 степени наблюдалась у 32% больных, 3-4 степень митральной регургитации - у 7% пациентов ( $p<0,05$ ).

Таблица 6 — Патология клапанного аппарата сердца при МПС

Типы МПС	MP (абс %)	AP (абс %)	TP (абс %)	LP (абс %)	MP+MC (абс %)	AP+AC (абс %)	Дилатация аорты (абс %)	Р MP, AP, TP, LP
МПС I n=23	23 (100%)	10 (40%)	10 (40%)	4 (17%)	2 (8,5%)	0	4 (17%)	1-2 <b><u>0,024</u></b> 1-3 <b><u>0,024</u></b> 1-4 <b><u>0</u></b>
МПС II n=55	44 (80%)	31 (56%)	23 (42%)	10 (18%)	1 (2%)	2 (4%)	7 (13%)	1-3 <b><u>0,014</u></b> 1-4 <b><u>0</u></b> 2-4 <b><u>0,001</u></b> 3-4 <b><u>0,024</u></b>
МПС III n=24	11 (46%)	7 (29%)	4 (17%)	0	0	0	6 (25%)	$p>0,05$
МПС IV n=7	2 (28,5%)	1 (14%)	1 (14%)	0	0	0	0	-
МПС VI n=8	6 (75%)	4 (50%)	6 (75%)	2 (25%)	0	0	2 (25%)	$p>0,05$
МПС n=117	86 (73%)	53 (45%)	44 (38%)	16 (14%)	3 (2,6%)	2 (2%)	19 (16%)	1-2 <b><u>0,006</u></b> 1-3 <b><u>0</u></b> 1-4 <b><u>0</u></b> 2-4 <b><u>0</u></b> 3-4 <b><u>0</u></b>

Прим.: MP (1) - регургитация на митральном клапана, AP(2)- Регургитация на аортальном клапана, TP(3)- Регургитация на трикуспидальном клапане, LP(4)- Регургитация на легочном клапане, MC--стеноз митрального клапана, AC- стеноз аортального клапана.

Регургитация на аортальном клапане первой степени (у 30% больных) наблюдалась чаще, чем недостаточность 2 и 3 степени (у 12 и 2,6% детей, соответственно) ( $p<0,05$ ). Только у одного мальчика с синдромом Хантера выявлена недостаточность 4 степени. Трикуспидальная недостаточность с умеренной

дилатацией ПЖ диагностирована у 37% пациентов с МПС, из них: у пациентов с МПС I - 43%, с МПС II - 42% и с МПС VI - 75%. Регургитация на трикуспидальном клапане 1 степени достоверно чаще встречалась в обследованной группе пациентов - у 23 % больных, по сравнению с недостаточностью 2 степени - у 13 %, и недостаточностью 3 степени, которая была выявлена лишь у двух детей ( $p < 0,05$ ). Патология легочного клапана диагностирована лишь у 14 % больных. Регургитация на легочном клапане 1 степени выявлялась достоверно чаще по сравнению с недостаточностью 2 степени (у 12% и у 2%-х соответственно) ( $P = 0,003$ ).

Длительное бессимптомное течение заболевания наблюдалось у пациентов при сочетании регургитации на митральном и аортальном клапанах со стенозом. Для определения функционального класса была показана нагрузочная проба, однако, это было не всегда возможно из-за ограничения двигательной активности у пациентов. Умеренный стеноз митрального клапана в сочетании с недостаточностью 2 степени выявлен у 3-х больных, недостаточность аортального клапана 1 и 2 степени с умеренным стенозом - у двоих детей. Дилатация аорты ( $Z$ -score варьировал от 2,5 до 4,5), вследствие значительного снижения эластичности аорты выявлена у 19 детей (16%) при всех типах МПС.

Таким образом, первым симптомом поражения сердца при мукополисахаридозе является прогрессирующая патология клапанов (стеноз и/или недостаточность). Болезнь затрагивает все клапаны сердца, наиболее часто митральный и аортальный клапаны. Состояние больных с регургитациями на клапанах долго может оставаться компенсированным. Наиболее типичная жалоба при клапанной недостаточности: одышка наблюдалась у пациентов при наличии 3 степени регургитации на митральном и аортальном клапанах. Утомляемость при наличии выраженной регургитации на митральном клапане возникала вследствие систолической дисфункции ЛЖ, из-за снижения эффективного сердечного выброса. При аортальной регургитации 3-4 степени мы наблюдали увеличение пульсового давления за счет повышения систолического и уменьшения диастолического давления в аорте, тахикардию и тахипноэ. Несмотря на высокую распространенность клапанной дисфункции, всего 14% пациентов (12 из 83) имели сниженную фракцию выброса, 10 % пациентов - выраженные признаки сердечной недостаточности.

Нами было проведено сравнение клапанных изменений при первичной и повторной госпитализации у 46 пациентов (средний возраст  $81,54 \pm 50,24$  мес) с разными типами мукополисахаридозов, получавших ФЗТ или имевших в анамнезе трансплантацию гемопоэтическими стволовыми клетками, а также пациентов с МПС III и IV типа, не получавших на момент исследования патогенетическую терапию. Интервал между первой и последней госпитализацией составил от 12 месяцев до 7 лет. Оценивали наличие и степень недостаточности, стеноза или утолщения створок клапанов. У 9 пациентов отмечено небольшое увеличение степени недостаточности на митральном и аортальном клапане, однако это не было статистически достоверно.

Таким образом, отмечено стабильное состояние кардиоваскулярной системы на фоне проводимой ФЗТ и симптоматической терапии.

Средняя ЧСС составила у мальчиков  $99,13 \pm 4,13$  уд/мин, у девочек  $104,77 \pm 5,43$  уд/мин. Тахикардия была диагностирована у 49 мальчиков и 22 девочек (всего у 61% детей). Повышение ЧСС отмечалось у 87,5% детей с синдромом Марото-Лами, у 65% детей с МПС I типа, каждого второго ребенка синдромом Хантера, 66,6% и 57% больных с МПС III и IV типов соответственно ( $P < 0,05$ ).

Системную гипертензию в анамнезе при поступлении имели всего 4 (3%) пациента. Однако при обследовании в клинике АГ выявлена у 14,5% детей с различными типами МПС у 13 мальчиков ( $137,31 \pm 6,65$  мм. рт. ст.) и 4-х девочек ( $135,0 \pm 10,8$  мм. рт. ст.). Из-за гиперактивности, нарушения поведения, сна, интеллектуального дефицита не всем пациентам было возможно проведение суточного мониторинга артериального давления (СМАД), Разовые измерения давления не всегда давали возможность объективно оценить АД.

В ходе исследования не выявлено достоверных различий в наличии артериальной гипертензии при разных типах МПС. Однако надо отметить, что повышение АД наиболее часто наблюдалось у детей с МПС I (26% случаев) и чуть реже II и VI типов (16% и 14% соответственно). Не зафиксированы случаи повышения АД у больных с МПС IV типа.

По поводу артериальной гипертензии и тахикардии в динамике наблюдались 44 ребенка находившихся на ФЗТ. Статистически значимое улучшение/ухудшение показателей АД и ЧСС не было найдено, состояние пациентов оставалось стабильным.

Кардиомиопатия (КМП) часто встречается при различных метаболических заболеваниях, приводящих к отложению продуктов метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов. В нашем исследовании КМП диагностирована у 25 из 117 пациентов (21%), прошедших хотя бы одно ЭхоКГ исследование. Клиническая картина при этом была вариабельна и определялась тяжестью нарушения кровообращения на момент обследования. Аускультативная картина отличалась полиморфностью и неспецифичностью. Среди жалоб преобладала одышка, утомляемость. У всех пациентов по результатам эхокардиографии отмечалось увеличение стенки ЛЖ. Из обследованных 84 пациентов с различными типами МПС 40% имели увеличение индекса массы левого желудочка, особенно часто при МПС VI, II, I типов. Диагноз был подтвержден на основании наличия гипертрофии, снижения показателя сократимости левого желудочка – фракции выброса и расширения камер сердца с увеличением конечно-систолического и/или конечно-диастолического размеров и/или объемов левого желудочка. Достоверно чаще КМП отмечалась у пациентов МПС I, МПС II и МПС VI типов. Наиболее ранним проявлением нарушений функции миокарда является диастолическая дисфункция одного или обоих желудочков. Диастолическая дисфункция выявлена у 14 мальчиков из 117 (12%).

Таблица 7 — Показатели ЭхоКГ при различных типах МПС

M±σ (min; max)	МПС I n=23	МПС II n=55	МПС III n=24	МПС IV n=7	МПС VI n=8
ПЖ Z-score	-0,3±1,13 (-1,93; 1,7)	1,03±0,86 (-1,01; 1,68)	-0,65±0,75 (-1,6; 1,3)	-0,1±0,51 (-0,6; 1,1)	-0,23±1,06 (-1,6; 1,34)
ЛЖ Z-score	2,44±0,79 (0,9; 4,0)	2,25±1,32 (0,05; 4,6)	0,61±1,47 (-1,45; 3,55)	0,91±1,61 (-0,71; 2,5)	2,7±1,29 (1,11; 4,75)
МЖП Z-score	2,17±1,37 (0,03; 4,61)	1,48±1,32 (-0,3; 4,1)	0,54±0,86 (-1,1; 2,15)	1,2±1,53 (-0,32; 3,19)	3,1±0,58 (2,51; 3,89)
ЗСЛЖ Z-score	2,1±1,47 (-0,48; 4,31)	1,73±1,24 (0,03; 5,04)	0,54±1,23 (-1,01; 2,1)	0,92±0,86 (0,2; 2,01)	2,69±0,52 (2,1; 3,03)
КДР	86,86±28,85 44,10-135,8	75,58±29,35 45,38-180,4	66,83±21,80 41,56-134,8	80,48±29,24 52,79-115,0	89,03±23,60 68,59-114,8
КСР	37,09±6,78 28,00-52,62	37,22±6,30 22,65-50,00	37,27±4,82 31,00-51,00	36,09±3,41 32,00-42,00	37,99±5,38 30,30-45,64
ИММЛЖ	22,36±4,84 16,00-32,27	23,52±4,92 13,15-35,00	22,93±4,11 13,83-35,00	21,34±3,64 16,40-28,00	22,95±4,86 15,20-28,00
ФВ Тейхольц %	62,69±3,48 (55; 67)	65,3±3,93 (60; 74)	67,67±5,39 (58; 80)	72,6±7,01 (66; 85)	62,6±3,13 (58; 66)

Прим.: ПЖ - правый желудочек, ЛЖ - левый желудочек, МЖП - межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ - фракция выброса

Важно подчеркнуть, что для пациентов с МПС толщина стенки не обязательно является показателем гипертрофии. Инфильтративные расстройства с накоплением нерасщепленных макромолекул в миоцитах или интерстиции миокарда могут привести к увеличению толщины стенки без фактической гипертрофии миоцитов. В связи с этим, термин - инфильтративная кардиомиопатия, которая характеризуется отложением «субстрата» в толщину стенки ЛЖ, более приемлем для пациентов с МПС. Инфильтрация гликозаминогликанами сердца может стать причиной развития осложнений, и соответственно - ранних летальных исходов.

Легочная гипертензия (ЛГ), вероятно ассоциированная с МПС, была выявлена у 8 пациентов (7%) - 6 мальчиков и 2 девочки. Среднее давление в легочной артерии составило 38±6 мм. рт.ст. У всех детей ЛГ диагностирована случайно при проведении ЭхоКГ. Золотой стандарт постановки диагноза – кататеризация правых отделов сердца у наших пациентов не проводилось из за тяжести состояния пациентов. Однако, правильность измерения правых отделов сердца является важной и неотъемлемой задачей ЭхоКГ и входит в стандарт обследования ЛГ. Симптомы болезни: одышка при нагрузке, утомляемость, сердцебиение, головокружения и предсинкопальные состояния были маловыражены. Данные жалобы являются неспецифичными и могут быть проявлением поражения других органов и систем. Характерный аускультативный признак- акцент II тона над легочной артерией, являющийся наиболее ранним и часто выявляемым покателем ЛГ, выслушивался лишь у 5-х пациентов. ЭКГ признаки, указывающие на наличие ЛГ, не выявлялись.



Однако отсутствие ЭКГ-признаков не исключает наличие ЛГ. Значимо часто ЛГ наблюдалась у детей с МПС I и МПС II ( $p < 0,05$ ).

В клинической практике для определения степени тяжести сердечной недостаточности у детей используют классификацию Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA) в модификации Ross, основанную на функциональном принципе оценки тяжести состояния больного. Среди наблюдавшихся нами пациентов с МПС на момент первой госпитализации наиболее часто имел место I функциональный класс - 55,5% случаев. ФК II был выявлен у 40 детей из 117 детей (34 %). ФК III диагностирован у 12 пациентов (10 %), по сравнению с ФК I различия высоко значимы ( $P=0$ ). Наиболее часто дети, имеющие тяжелое поражение кардиоваскулярной системы, встречались среди больных с синдромом Марото-Лами (25%) и синдромом Хантера (13%). При болезни Моркио преобладали дети с первым классом ФК, и был выявлен лишь один пациент с ФК II. Практически при всех типах МПС статистически достоверно чаще встречались дети с первым функциональным классом ( $p=0,005$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,002$ ). Следует отметить, что дети со ФК II и ФК III функциональным классом составили 44% от общего количества пациентов с МПС, подобные результаты могут свидетельствовать в пользу среднетяжелого состояния детей на момент первой госпитализации. Проведенный анализ показал, что параллельно увеличению функционального класса наблюдалось статистически значимое уменьшение количества пациентов по исследуемым типам МПС, кроме пациентов МПС IV типа (так как в этой группе пациенты не имели выраженной сердечной недостаточности) и среди пациентов с МПС VI они были относительно равномерно перераспределены по ФК ( $p=0,015$ ,  $p=0$ ).

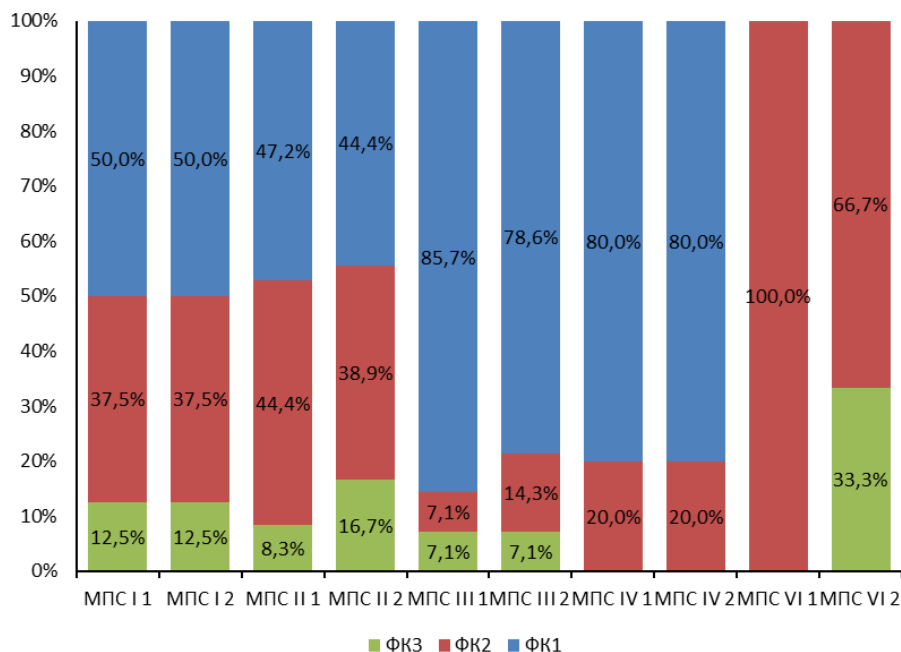


Рисунок 6 — Частота встречаемости пациентов с МПС с различными функциональными классами при первой и повторной госпитализации

Анализ данных функциональных классов сердечной недостаточности по Ross при повторной госпитализации у 66 пациентов (средний возраст  $83,30 \pm 47,08$  мес) с

разными типами МПС показал, что у 59 (89%) детей состояние по кардиоваскулярным проявлениям было стабильным ( $P=0$ ).

Диагностика сердечной недостаточности при начальных стадиях важна для своевременного назначения адекватной терапии с целью улучшения гемодинамики и предотвращения дальнейшего ее прогрессирования. В настоящее время NT-proBNP является наиболее информативным маркером сердечной недостаточности. Это биохимический показатель используется для определения, как тяжести сердечной недостаточности, так и прогноза заболевания. Был оценен уровень NT-proBNP у 30 пациентов с МПС (23 мальчика и 7 девочек, средний возраст  $67,23 \pm 41,92$  мес). Референсными значениями для мальчиков считали  $\leq 62$  пг/мл, для девочек  $\leq 83$  пг/мл. Дети с МПС IV типа в обследовании не участвовали. Средний уровень NT-proBNP составил  $81,63 \pm 8,90$  ( $24,53-216,0$ ) пг/мл. Наиболее часто (66,6% случаев) повышение показателя выявлено у детей с болезнью Марото-Лами ( $144,7 \pm 42,6$  ( $102,1-187,3$ ) пг/мл). При МПС I типа у 43% больных было повышение концентрации NT-proBNP, у пациентов с синдромом Хантера - в 53% случаев. В исследуемых группах оценили связь между уровнем в крови NT-proBNP с ФК. Дети с первым ФК достоверно чаще имели нормальный уровень NT-proBNP в сыворотке крови ( $p=0,05$ ). У всех 4 мальчиков с третьим функциональным классом содержание N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в крови пациентов было повышено и составило  $127,93 \pm 33,12$  ( $67,71-216,0$ ) пг/мл. При оценке взаимосвязи уровня NT-proBNP с выраженностью КМП отмечено, что пациенты с КМП сердца имели более высокие значения пептида ( $p = 0,028$ ).

Таблица 8 — Показатели NT-proBNP у пациентов с различной кардиоваскулярной патологией: функциональным классом (ФК), легочной гипертензией (ЛГ), артериальной гипертензией (АГ), кардиомиопатией (КМП)

NT-proBNP		ФК	ЛГ	АГ	КМП
Качественный анализ	r	<b><u>0,576</u></b>	0,286	0,299	<b><u>0,478</u></b>
	p	<b><u>0,001</u></b>	0,126	0,109	<b><u>0,008</u></b>
	N	30	30	30	30
Количественный анализ	r	<b><u>0,518</u></b>	0,124	0,176	<b><u>0,553</u></b>
	p	<b><u>0,003</u></b>	0,515	0,353	<b><u>0,002</u></b>
	N	30	30	30	30

С помощью корреляционного анализа Спирмена нами было показано, что уровень NT-pro-BNP в крови имеет прямую связь с функциональным классом сердечной недостаточности у детей с МПС ( $r = 0,576$ ,  $p = 0,001$ ) Следует отметить, что были выявлена также связь повышения уровня NT-proBNP с наличием КМП ( $r = 0,478$ ,  $p = 0,008$ ).

Пациенты с МПС I, II и VI типа получали ферментозаместительную терапию. Проведенная патогенетическая терапия не способствовала предотвращению утолщения створок и дисфункции клапанного аппарата сердца у пациентов с МПС I, II и VI типа, однако темпы прогрессирования существенно замедлялись. За 7 лет наблюдения за пациентами статистически достоверно отмечалась стабилизация

сердечно-сосудистых проявлений при правильно подобранной кардиотропной терапии.

Оценку эффективности терапии у пациентов проводили при повторном поступлении в клинику. Бессимптомная легкая и умеренная митральная и аортальная недостаточность не требовала лечения. Эффективность длительного приема вазодилататоров оказывала благоприятное влияние на состояние ЛЖ при средней и тяжелой митральной и аортальной недостаточности  $\beta$ -блокаторы — препараты первой линии в лечении пациентов с МПС. Из группы  $\beta$ -блокаторов приоритет отдавали кардиоселективным (бисопролол) препаратам, которые подтвердили свою эффективность в большинстве исследований. Статистически достоверного ухудшения состояния на фоне проводимой терапии у пациентов с МПС не выявлено. При отсутствии побочных эффектов назначали прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) с постепенным титрованием дозы.

Методом эффективной терапии пациентов с синдромом Гурлер является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Данный метод терапии значительно увеличивает продолжительность жизни пациентов. После проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у девочки с синдромом Гурлер отмечалось значительное улучшение сердечной функции и регрессии гипертрофии сердца, у остальных 4-х пациентов за время наблюдения сердечная недостаточность не прогрессировала.

При сравнении пациентов с одним и тем же типом МПС можно сделать вывод, что сердечная патология развивается раньше у больных с быстро прогрессирующими формами МПС (при синдроме Гурлер) и наоборот, может быть отсрочена при медленно прогрессирующих формах (например, при синдроме Гурлер-Шейе и синдроме Шейе).

Впервые в России у пациентов с различными типами МПС была проведена оценка уровня NT-proBNP, как показателя тяжести сердечной недостаточности.

Несмотря на то, что патология сердечно-сосудистой системы достаточно распространена среди пациентов с МПС, отсутствие явной клинической картины у большинства больных может привести к недооценке их важности медицинским персоналом и привести к жизнеугрожающим состояниям. Только рано начатая ФЗТ и симптоматическая терапия могут привести к стабилизации кардиоваскулярных изменений.

### **Исследование системы гемостаза у пациентов с МПС**

На II этапе показатели гемостаза были исследованы у 113 пациентов с МПС. Возраст пациентов при первой госпитализации варьировал от 73 до 116 месяцев, при повторной госпитализации - от 98 до 138 мес. Группу сравнения составили 50 здоровых детей.

Проводилась оценка показателей плазменного звена гемостаза. Для оценки внутреннего пути свертывания проводилась оценка показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Тенденцию к гиперкоагуляции по внутреннему пути отмечался у каждого второго пациента при МПС III, IV, VI типов и у каждого третьего при МПС I и II типов.

Изменения во внешнем пути свертывания крови чаще наблюдались как по типу гипокоагуляции, так и по типу гиперкоагуляции, что выражалась изменением уровня протромбина по Квику %. Гипокоагуляция встречалась при МПС III типа и II типа в 24 % и 16 % случаев соответственно, МПС I типа - в 9% случаев. Изменения по типу гиперкоагуляции наблюдалась чаще всего у детей с МПС I типа (19% случаев). Для изучения конечного этапа каскада свертывания использовали результаты тромбинового времени (ТВ, сек) и уровня фибриногена (Ф, г/л).

Таблица 9 — Общая характеристика показателей плазменного гемостаза

Показатели плазменного звена M±m (95% ДИ)	МПС I n=21	МПС II n=53	МПС III n=24	МПС IV n=5	МПС VI n=8
Мальчики/ девочки	12/11	55/0	12/12	6/1	2/6
Средний возраст при первой госпитализации	73,67±11,4 (49,8-97,53)	82,94±6,80 (69,3-96,6)	80,13±8,64 (62,24-98,0)	100,7±12,7 (67,9-133)	116,4±21,4 (65,6-167)
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	248,1±19,1 (208-287,9)	239,5±11,0 (217,4-261,6)	198,8±14,3 (169,1-228,4)	256,8±22,2 (199-314)	230,7±22,2 (178-283,3)
АЧТВ (с)	35,72±0,9 (33,8-37,6)	35,06±0,82 (33,9-37,2)	33,86±0,92 (31,96-35,76)	29,46±3,41 (12,0-38,9)	31,34±1,79 (27,1-35,5)
ПВ (с)	13,71±0,41 (12,8-14,5)	13,63±0,13 (13,4-13,9)	13,89±0,18 (13,5-14,2)	13,78±0,31 (13,0-14,6)	13,13±0,42 (12,1-14,2)
ТВ (с)	22,44±1,9 (18,3-26,6)	22,01±2,33 (22,3-31,7)	19,55±1,3 (16,8-22,2)	18,4±2,45 (12,1-4,7)	17,08±1,40 (13,7-20,4)
Фибриноген (г)	2,71±0,16 (2,39-3,04)	2,62±0,08 (2,4-2,7)	2,09±0,13 (1,8-2,3)	2,84±0,27 (2,1-3,5)	2,66±0,22 (2,1-3,2)
Д димер (нг/мл)	0,25±0,02 (0,19-0,31)	0,68±0,37 (0-1,47)	1,35±0,61 (0-2,76)	0,5	-

Выявленные нарушения отражают активность факторов свёртывания плазменного звена гемостаза. При первой госпитализации у пациентов чаще всего наблюдалось состояние гипокоагуляции, однако, при обследовании их в динамике на фоне ферментозаместительной терапии отмечалась нормализация показателей плазменного звена гемостаза. При отсутствии патогенетической терапии возникали тромбозы. На фоне ФЗТ отмечалась нормализация показателей плазменного звена гемостаза, что было связано с улучшением функции печени, приводящим к повышению активности факторов свертывания и снижению риска развития кровотечений на фоне ферментозаместительной терапии.

Следует отметить, что гипокоагуляция развивалась обычно у больных с синдромом Хантера. Интересен тот факт, что у этих пациентов в 42% случаев был выявлен дефицит XII фактора (фактора Хагемана) свертывания крови (у 5 из 12 обследованных детей). При этом в двух случаях имелся сочетанный дефицит фактора

Хагемана и VIII фактора свертывания крови, из них в одном случае – выявлен тройной дефицит (XII, VIII и IX фактора).

Изменения, наблюдаемые у таких пациентов, могут свидетельствовать о нарушениях в системе гемостаза (возможно генетически детерминированных) при различных типах МПС. Возможность сочетания синдрома Хантера с другими наследственными заболеваниями представляет определенный интерес как в плане возникновения сочетанной редкой патологии, так и с точки зрения изучения возможности ген-генного взаимодействия. Синдром Хантера это редкое наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, а болезнь Хагемана является редким нарушением гемостаза (его частота не превышает 1:100 000), с аутосомно-рецессивным типом наследования. При болезни Хагемана нарушается синтез XII фактора свертывания крови, который контролируется двумя аутосомными генами (бимодальный тип наследования).

Интересен факт нарушений агрегационной функции тромбоцитов при МПС. Так, гипоагрегация с АДФ наблюдалась при всех типах заболевания, но частота встречаемости была выше при МПС I, II, III типов (у 2/3 пациентов при каждом типе МПС).

Гипоагрегация с арахидоновой кислотой наблюдалась при МПС I -у 75% и МПС II типа - у 90%, при МПС III типа - у всех 100% пациентов. Гиперагрегация тромбоцитов при активации рецепторов тромбина наблюдалась в единичных случаях при МПС II типа. Гипоагрегация с тромбином встречалась у каждого четвертого пациента при МПС I типа и у каждого второго пациента при МПС II типа.

Таблица 10 — Показатели агрегационной функции тромбоцитов у пациентов с МПС

<норма/норма/> нормы	МПС I	МПС II	МПС III	МПС IV	МПС VI
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л) (m± m)	248,1±19,11 1/19/1	248,1±19,11 1/19/1	198,79±14,34 6/18/0	256,83±22,20 0/6/0	230,75±22,23 0/8/0
Агрегация АДФ (%) 15/4/0	3/1/0	9/2/0	3/1/0	-	-
Агрегация с арахидоновой кислотой (%) 16/2/0	3/1/0	9/1/0	4/0/0	-	-
Агрегация тромбином (%) 6/10/1	1/3/0	5/4/1	0/3/0	-	-

Далее был проведен молекулярно-генетический анализ полиморфизмов генов системы свертываемости крови у пациентов с различными типами мукополисахаридозов.

Как видно из таблицы 11, выявлена достоверно высокая частота встречаемости полиморфизмов генов PAI-1 и FGB у пациентов с МПС по сравнению со здоровыми детьми ( $p=0,017$ ) ( $p=0,041$ ).

Таблица 11 — Сравнение результатов молекулярно-генетического обследования в группе детей с МПС и здоровыми детьми

ГЕН	1 - дети с МПС 2 - условно здоровые дети	нет мутации	гетерозигота	гомозигота		Всего	p
PAI-1	1	22 (23,7%)	36 (38,7%)	35 (37,6%)		93 (100%)	<u>0,017</u>
	2	32 (43,8%)	24 (32,9%)	17 (23,3%)		73 (100%)	
ITGBb	1	72 (77,4%)	21 (22,6%)	-		93 (100%)	0,594
	2	59 (80,8%)	14 (19,2%)	-		73 (100%)	
MTHFR	1	60 (65,9%)	26 (28,6%)	5 (5,5%)		91 (100%)	0,795 <5
	2	46 (63%)	24 (32,9%)	3 (4,1%)		73 (100%)	
MTRR	1	21 (22,6%)	45 (48,4%)	27 (29%)		93 (100%)	0,167
	2	25 (34,2%)	26 (35,6%)	22 (30,1%)		73 (100%)	
F2	1	90 (96,8%)	3 (3,2%)	-		93 (100%)	0,631
	2	72 (98,6%)	1 (1,4%)	-		73 (100%)	
F5	1	86 (93,5%)	6 (6,5%)	-		92 (100%)	1
	2	69 (94,5%)	4 (5,5%)	-		73 (100%)	
FGB	1	54 (58,1%)	33 (35,5%)	6 (6,5%)		93 (100%)	<u>0,041</u>
	2	52 (71,2%)	21 (28,8%)	0 (0%)		73 (100%)	
MTR	1	51 (52%)	41 (41,8%)	6 (6,1%)		98 (100%)	0,269
	2	47 (64,4%)	23 (31,5%)	3 (4,1%)		73 (100%)	

Наиболее значимыми среди полиморфизмов генов системы гемостаза являются изменения в генах F2 и F5 (фактора 2 и фактора 5), как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии. В исследуемой группе больных с МПС полиморфные варианты данных генов в гомозиготном состоянии выявлены не были. Гетерозиготное носительство данных полиморфизмов встречалось в единичных случаях у пациентов с МПС II, III и VI типов. Чаще всего у детей обследованной группы встречались изменения в генах плазминогена и фолатного цикла, как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии ( $p=0,017$ ,  $p=0,041$ ).

Учитывая развитие тромботических осложнений у некоторых пациентов был проведен анализ «случай - полиморфизм». При сопоставлении данных о полиморфизмах в генах системы гемостаза и клинических признаков нарушений в данной системе использовали точный тест Фишера (F-критерий Фишера). В группе наблюдения прослеживается зависимость между наличием патологических полиморфных вариантов в гене PLAIN1 5G(-675)4G и венозными тромбозами ( $p=0,004$ ). С помощью анализа точного критерия Фишера было установлено, что как тромбоз в целом, так и венозный тромбоз возникают статистически значимо чаще при

наличии полиморфизмов в гене PLANH1 5G(-675)4G. Смешанный тромбоз развивается чаще при полиморфных изменениях в гене F5 G1691A ( $p=0,005$ ), а также в генах ITGB3 ( $p=0,04$ ) и MTHFR C677T ( $p=0,05$ ).

Таблица 12 — Полиморфизмы генов системы свертываемости крови и клинические признаки нарушения гемостаза

ГЕН	PLANH1 5G(- 675)4G		ITGB3 Leu33Pro		MTHFR C677T		MTRR A66G		F2 G20210A		F5 G1691A		FGB G (-455) A		MTR A2756G		
	нет	мутация	нет	мутация	нет	мутация	нет	мутация	нет	мутация	нет	мутация	нет	Мутация	нет	мутация	
n	32	41	59	14	46	27	25	48	72	1	69	4	52	21	47	26	
тромбоз	-	29	26	46	9	36	19	21	34	55	0	52	3	42	13	34	21
	+	3	15	13	5	10	8	4	14	17	1	17	1	10	8	13	5
	p	<b>0,007</b>		0,312		0,450		0,216		0,247		1,000		0,090		0,424	
кровоте чение	-	30	29	51	8	40	19	24	35	58	1	58	1	44	15	38	21
	+	2	12	8	6	6	8	1	13	14	0	11	3	8	6	9	5
	p	<b>0,013</b>		<b>0,022</b>		0,082		<b>0,026</b>		1,000		<b>0,021</b>		0,207		1,000	
Вен. тромбоз	-	31	29	49	11	39	21	22	38	60	0	57	3	45	15	39	21
	+	1	12	10	3	7	6	3	10	12	1	12	1	7	6	8	5
	p	<b>0,004</b>		0,705		0,532		0,522		0,178		0,552		0,176		1,000	
Арт. тромбоз	-	30	38	56	12	42	28	24	44	67	1	64	4	49	19	43	25
	+	2	3	3	2	4	1	1	4	5	0	5	0	3	2	4	1
	p	1,000		0,242		0,645		0,655		1,000		1,000		0,621		0,649	
Смеш. тромбоз	-	31	33	54	10	43	21	24	40	63	1	63	1	47	17	41	23
	+	1	8	5	4	3	6	1	8	9	0	6	3	5	4	6	3
	p	0,068		0,062		0,068		0,152		1,000		<b>0,005</b>		0,269		1,000	

При проведении корреляционного анализа Спирмена была выявлена прямая зависимость между наличием полиморфизмов в гене плазминогена и развитием таких осложнений, как артериальные, венозные и смешанные тромбозы ( $r < 0,313$ ;  $r < 0,339$ ;  $r < 0,247$ ).

Полиморфизмы в гене тромбоцитарных рецепторов могут приводить к смешанным тромбозам. При наличии мутаций в генах фолатного цикла также можно предположить развитие тромбозов смешанного типа.

Полиморфизмы в гене F2 могут способствовать развитию венозных тромбозов ( $r < 0,253$ ), а в гене фактора 5 - как артериальных, так и венозных тромбозов ( $r < 0,459$ ). Наличие полиморфизмов в гене MTHFR: 677 C>T в сочетании с гипергомоцистеинемией является важным для прогностической оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений ( $r < 0,231$ ).

С учетом того, что пациенты с МПС проходили различные лечебные и диагностические процедуры, их состояние периодически ухудшалось, был проведен расчет риска тромботических осложнений с помощью бинарной логистической

регрессии. Учитывались такие критерии как катетеризация периферических вен, длительная иммобилизация пациентов и факт хирургической операции. Было выявлено, что при наличии полиморфизмов в генах плазминогена в сочетании с катетеризацией периферических вен вероятность развития тромбоза составила более 70%. В случае присоединения такого фактора риска как хирургическая операция, вероятность тромбоза возрастает до 87%.

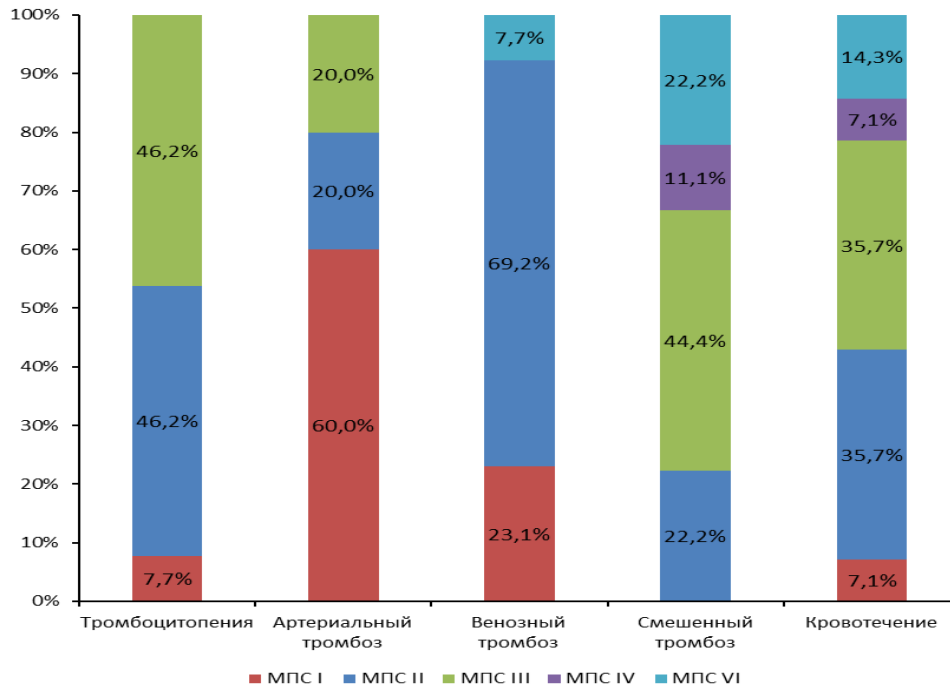


Рисунок 7 — Клинические проявления нарушений гемостаза у пациентов с МФС

Смешанный тип тромбоза (артериальный и венозный) чаще развивается при наличии мутаций в гене тромбоцитарных рецепторов ITGB3 Leu33Pro и наличия у пациента факторов риска, таких как малоподвижный образ жизни, наличие периферического катетера. Вероятность развития тромбоза в данном случае может составить 95%. Следует отметить, что хирургическая операция также увеличивает риск развития тромбоза.

Интересен факт, что не выявлено зависимости риска развития тромбоза от типа МФС, то есть осложнения в виде тромбоза могут развиваться при любом типе МФС при наличии факторов риска.

Нарушения в плазменном звене гемостаза вероятнее всего связаны с происходящими при мукополисахаридозах изменениями функции печени и эндотелия сосудов, что отражается на синтезе факторов всех звеньев гемостаза.

Всем пациентам с мукополисахаридозами (вне зависимости от типа), находящимся в стационаре, должна проводиться профилактика тромбоэмболических осложнений при постановке периферического катетера, иммобилизации пациента и проведении хирургической операции. При амбулаторном наблюдении за больными МФС должны проводиться контрольные исследования функции тромбоцитов.

Впервые в мировой и отечественной практике нами было проведено обследование показателей плазменного и тромбоцитарного звена системы



свертываемости крови и молекулярно-генетическая диагностика полиморфизмов генов системы свертываемости крови у пациентов с различными типами МПС.

Исследование нарушений системы гемостаза, в особенности факторов наследственной предрасположенности, является перспективным направлением для дальнейшего изучения не только у пациентов с мукополисахаридозами, но и при других наследственных заболеваниях.

### Изучение состояния дыхательной системы у пациентов с МПС

III этап. Патология дыхательной системы встречается у большинства пациентов из группы мукополисахаридозов. На первом году жизни у ребенка отмечаются частые отиты и бронхиты. С возрастом заболевание прогрессирует - у детей развиваются более тяжелые состояния, наиболее грозным из которых является синдром обструктивного апноэ сна.

Патология верхних дыхательных путей у пациентов с МПС представлена на рисунке 8. При первой госпитализации родители 44% пациентов жаловались на частые респираторные заболевания. Аденомотомия к этому времени была проведена у 20% детей. На фоне проводимой ФЗТ, частота патологических изменений верхних дыхательных путей снизилась у пациентов с МПС I, II и VI типов ( $p=0,012$ ). Выявлено также достоверное снижение частоты пневмоний и бронхитов у пациентов на фоне ФЗТ, в особенности, у пациентов с МПС II типа ( $p=0,039$ ).

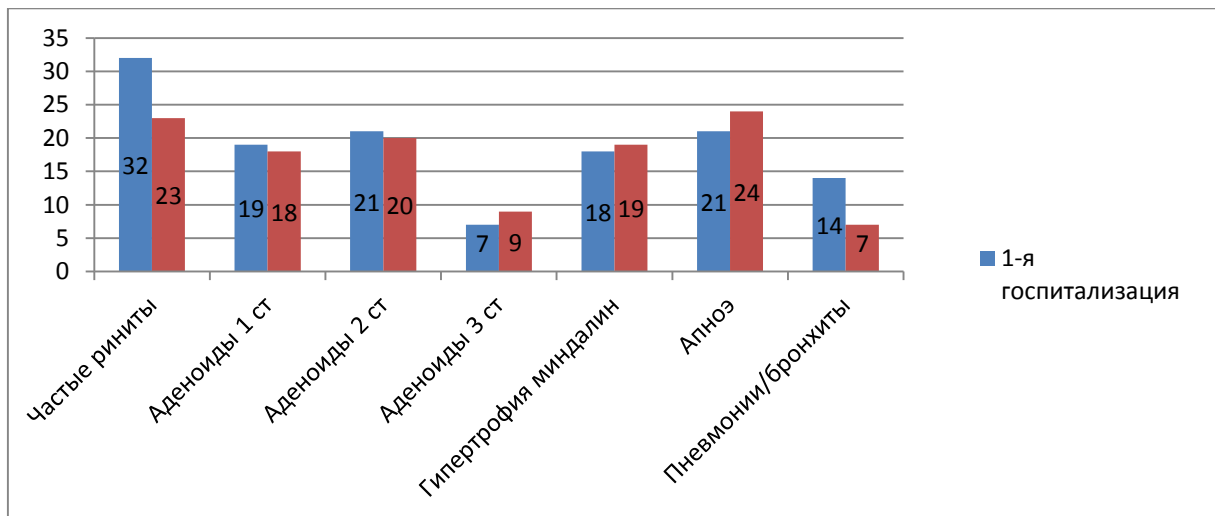


Рисунок 8 — Патология верхних дыхательных путей при первичной и повторной госпитализации пациентов с разными типами МПС

Нарушение дыхательной функции - одна из главных причин ухудшения состояния, приводящая к летальному исходу. В обследованной нами выборке детей, каждый второй ребенок при поступлении имел шумное дыхание (51% случаев). При этом синдром апноэ диагностирован у 65% обследованных больных. Наиболее редко апноэ наблюдалось у детей с МПС IV типа.

Патология дыхательной системы может приводить к развитию тяжелых жизнеугрожающих состояний у пациентов с различными типами МПС, в том числе к синдрому обструктивного апноэ сна.

### Синдром обструктивного апноэ сна

На III этапе проводилось исследование синдрома обструктивного апноэ сна у 51 пациента с МПС (9 девочек и 42 мальчиков). Из них 15 детей в возрасте до трех лет. Распределение детей по тяжести течения заболевания представлено в таблице 13.

Таблица 13 — Клиническая характеристика пациентов с МПС направленных на ПСТ

Признаки	Клинические формы МПС		
	Легкая n=4	Средней тяжести n=13	Тяжелая n=34
Степень тяжести n=51			
Возраст (лет)	4,25±1,44	5,77±1,19	6,41±0,64
1-3 года	2	5	8
4-7 лет	1	4	13
> 7 лет	1	4	13
Девочки/мальчики	0/4	5/8	4/30
МПС I тип	0	3	6
МПС II тип	3	6	21
МПС III тип	0	1	7
МПС IV тип	1	3	0
Гипертрофия миндалин (да/нет)	1/3	3/10	17/17
Гипертрофия аденоидов (нет/1ст/2и3 ст.)	2/2/2	2/11/6	4/30/23
Макроглоссия (да/нет)	0/4	9/4	23/11
Хронический кашель, бронхит, пневмонии, обструкции (да/нет)	0/4	1/12	10/24
Шумное дыхание (да/нет)	0/4	5/8	23/11
Апноэ (да/нет)	0/4	3/10	20/14
Костные изменения (Кифоз-сколиоз, Деформация грудной клетки) (да/нет)	1/3	7/6	24/10
Нарушение сна (да/нет)	0/4	5/8	27/7
Фк 1	4	8	16
Фк 2	0	5	14
Фк 3	0	0	4

Показатели ИАГ, SpO<sub>2</sub> были изучены у 51 детей и ИД у 44 пациентов с МПС I, II, III и VI типов. Синдром обструктивного апноэ сна (ИАГ > 1,5) диагностирован у 65 % пациентов: легкой степени тяжести (ИАГ 1,5-5) - у 27%, средней тяжести (ИАГ 5-10) – у 6%, тяжелый (ИАГ > 10) – 29%.

Мы оценивали ИАГ, SpO<sub>2</sub> у 30 детей с мукополисахаридозом II типа (синдромом Хантера). Синдром обструктивного апноэ во сне (ИАГ > 1,5) диагностирован у каждого второго ребенка. СОАС легкой степени тяжести (ИАГ 1,5-5) - у 7 пациентов (23,3%), средней тяжести (ИАГ 5-10) – у 2-х (6,6%), тяжелой степени (ИАГ > 10) – у 6 (20%).

Ухудшение течения СОАС с возрастом было связано с прогрессированием клинической картины заболевания. Среди всех пациентов с МПС СОАС не был выявлен у 40% детей от 1 до 3 лет и у 28% больных старше 7 лет. Отмечено умеренное и значительное повышение частоты СОАС с возрастом: у 26% в возрастном диапазоне 1-3 года, у 38% в 4-7 лет, и у 44% после 7 лет. Среди больных с синдромом Хантера СОАС отсутствовал у 66,6% детей в возрасте от 1 до 3 лет, в этой возрастной группе не зафиксировано значительного повышения ИАГ. В возрастной группе детей от 4 лет и старше СОАС отсутствовал у 42% пациентов, 33% имели тяжелую степень нарушения дыхания. Индекс десатурации в 1-3 года в среднем составил  $9,86 \pm 5,49$ , в 4-7 лет -  $29,85 \pm 11,63$  и старше 7 лет -  $25,14 \pm 8,17$ . Учитывая ухудшение показателей с возрастом, диагностика СОАС остается важной для пациентов. Поэтому целесообразно ежегодное проведение оценки респираторной функции.

Были проанализированы уровни ИАГ, ИД и  $SpO_2$  у пациентов с легкой, среднетяжелой и тяжелой формами МПС. При среднетяжелом и тяжелом течении болезни преобладали пациенты, имеющие СОАС (61,5 и 68 % соответственно), из них 34% детей имели выраженные проявления обструктивного апноэ во сне. Пациенты со среднетяжелой формой МПС достоверно чаще имели нарушение ИД ( $p=0,02$ ).

Респираторные нарушения являются основной причиной обструктивного апноэ во сне и встречаются в различной степени выраженности при всех типах МПС. Система классификации для оценки патологии челюстно-лицевой системы и нарушений верхних дыхательных путей при МПС включает в себя модифицированную классификацию Маллампати, основанную на визуальном осмотре миндалин, небной дужки, язычка и мягкого неба, а также гипертрофии миндалин. Помимо этого, проводились КТ, фиброскопия, ФВД. Пациенты с гипертрофией аденоидов 3 степени имели достоверно высокие ( $p=0,004$ ) значения ИАГ  $20,23 \pm 4,51$  (0,4-94). В этой же группе у 77% больных ( $p=0,038$ ) был выявлен СОАС.

Выявлены высокие показатели ИД  $32,08 \pm 7,65$  (0,5-98) ( $p=0,011$ ) и снижение сатурации у пациентов с гипертрофией аденоидов. ( $p=0,008$ ). У 28 пациентов с синдромом Хантера, имеющих гипертрофию миндалин 2-3 степени, отмечалось достоверное снижение сатурации по сравнению с пациентами без патологии верхних дыхательных путей ( $p=0,041$ ). Обструкции дыхания способствует увеличение языка. Макроглоссия наблюдалась, преимущественно, у пациентов МПС I, II, VI типов (63%). Сравнение средних показателей ИАГ выявило влияние макроглоссии на степень выраженности расстройств дыхания во время сна. У 69 % пациентов (22 из 32) наблюдалось повышение ИАГ. Тяжелые формы СОАС диагностированы у 41 % пациентов (13 из 32) с макроглоссией и у 16 % больных (3 из 19) без увеличения языка. Выявлены достоверно высокие цифры ИАГ у больных с макроглоссией  $16,78 \pm 4,04$ . Среди этих пациентов значение индекса апноэ/гипопноэ составило  $16,78 \pm 4,04$  (0,4-94), что статистически достоверно выше ( $p=0,05$ ) чем у детей без увеличения языка. СОАС диагностирован у 37,5% детей без увеличения языка и у 54,5% с макроглоссией. Были определены средние значения  $SpO_2$ , ИД в каждой группе:  $96,87 \pm 0,42$  % и  $12,49 \pm 7,34$ /час,  $95,62 \pm 0,81$ % и  $27,68 \pm 6,71$  час (с/без макроглоссии соответственно).

Нами был проведен анализ средних показателей ИАГ,  $SpO_2$ , ИД у детей с патологией нижних дыхательных путей (хронический бронхит, повторные

пневмония, в том числе аспирационные). Поражение трахеобронхиального тракта, легких создает коллапс акта дыхания и приводит к значительному ухудшению состояния пациентов. При определении средних показателей  $SpO_2$ , ИД у детей с патологией нижних дыхательных путей и без, выявлена достоверная разница между этими группами. Средний показатель  $SpO_2$  у 11 больных с МПС с дыхательными нарушениями был достоверно ниже ( $SpO_2 = 93,06 \pm 1,88$ ) (73,5-98,5), чем у детей без нарушения дыхания ( $96,79 \pm 0,26$ ) (91,7-99,2) ( $p = 0,002$ ).

При синдроме Хантера также выявлено снижение уровня  $SpO_2$  у пациентов с ФК III -  $94,03 \pm 1,97$  (90,1-96) по сравнению с пациентами с ФК I -  $97,26 \pm 0,41$  (91,7-99,2) ( $p = 0,017$ ). Средние значения ИД не отличались в этих группах, хотя средние показатели ИД были выше у пациентов с ФК II  $18,47 \pm 9,65$  (0,5-58) и ФК III  $19,33 \pm 16,37$  (1-52) по сравнению с пациентами с ФК I  $3,25 \pm 1,13$  (0,5-14,8).

Нарушение осанки, низкий рост, изменения скелета, деформация грудной клетки часто встречающиеся у детей с МПС, приводят к снижению жизненной емкости легких и нарушению вентиляционной способности. Из 51 ребенка 32 (73%) имели значительную деформацию грудной клетки и/или нарушение осанки. В этой группе пациентов чаще встречался СОАС (ИАГ= $20,81 \pm 4,38$  ( $p = 0,014$ )) и снижение сатурации ( $p = 0,002$ ).

Таким образом, сочетание выраженных костных деформаций с аномалиями респираторного тракта приводит к развитию дыхательной недостаточности. Лечение дыхательных нарушений при наличии респираторной инфекции включает применение ингаляционных стероидных препаратов для уменьшения степени воспаления. Обосновано назначение низкочастотной кислородотерапии. Достаточно часто необходимо проведение адено- и/или тонзилэктомии, за исключением детей, находящихся в тяжелом состоянии в связи с возможностью развития осложнения после анестезии и хирургического вмешательства. Нарушение дыхания во сне тяжелой степени можно лечить путем применения постоянного положительного давления (CPAP), при котором воздух подается под высоким давлением с использованием маски, при этом предотвращается коллапс дыхательных путей во время вдоха, улучшается качество сна, уменьшается одышка и нормализуется концентрация газов крови. Проведение полисомнографии или кардиореспираторного мониторинга является необходимым для выявления детей со среднетяжелым и тяжелым течением СОАС с последующей профилактикой жизнеугрожающих состояний, возникновение которых возможно при различных типах МПС.

### **Взаимосвязь между нарушениями дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы и ЦНС и нервной системы у пациентов различными типами МПС**

Наиболее частым симптомом поражения ЦНС при МПС является нарушение когнитивных функций. Различный по степени выраженности интеллектуальный дефицит был диагностирован с помощью нейропсихологического обследования у 67% пациентов. Все пациенты с синдромом Шейе, МПС IV и VI типов, имели сохранный интеллект. Дети с синдромом Гурлера всегда имели тяжелую задержку развития с первого года жизни с последующей утратой приобретенных навыков. Карпальный туннельный синдром был выявлен у 30 (26%) детей. Из-за

интеллектуального дефицита пациенты часто не жалуются на болевые ощущения, что существенно затрудняет диагностику данной патологии. Клиническая картина шейной миелопатии, возникающей вследствие сдавления шейного отдела спинного мозга утолщенной твердой мозговой оболочкой или нестабильности атлантоаксиального сустава была выявлена у 21 (18 %) детей. Самостоятельная ходьба отсутствовала у 23 детей из 110 (21%). По мере прогрессирования заболевания у пациентов манифестировал псевдобульбарный синдром ( $p=0,001$ ). Симптоматическая эпилепсия была диагностирована у 17 (14,5%) пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. У пациентов с легким течением заболевания она не встречались.

В настоящее время в литературе практически не встречаются работы по оценке тяжести и расчету прогноза течения заболеваний из группы МПС. Мы проанализировали обследованную нами выборку пациентов и выявили, что наиболее часто к тяжелым, жизнеугрожающим осложнениям приводит поражение со стороны сердечно-сосудистой, затем - дыхательной систем и ЦНС. Нами были отобраны клинические проявления, которые представляли наибольшую опасность для пациента и приводили к развитию тяжелых осложнений у обследованных больных с различными типами мукополисахаридозов. Тяжесть клинической симптоматики оценивалась в зависимости от выраженности признака и количества пораженных систем. Каждому выделенному клиническому проявлению были присвоены баллы: по степени выраженности нарушений (1, 2, 3) и наличию/отсутствию признака или симптома (1 или 2).

Проанализировав изученные параметры, мы создали инструмент оценки клинических проявлений у пациентов с различными типами мукополисахаридозов, приводящих к развитию жизнеугрожающих осложнений, основанный на балльной оценке наиболее значимых симптомов заболевания.

Оценка риска возникновения жизнеугрожающих осложнений у пациентов с различными типами МПС, основанная на тяжести поражения сердечно-сосудистой, дыхательной и ЦНС, производится по формуле: Общее количество баллов=  $X+Y+Z$ , где  $X$  – количество баллов, набранных по тяжести состояния со стороны дыхательной системы.  $Y$  - количество баллов, набранных по тяжести состояния со стороны сердечно-сосудистой системы.  $Z$  - количество баллов, набранных по тяжести состояния со стороны нервной системы.

Пациенты, имеющие минимальный риск возникновения жизнеугрожающих осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы и ЦНС, набирают менее 13 баллов (то есть, кто не имели ни одного из вышеперечисленных признаков).

Пациенты, набирающие 14 -26 баллов (больные, у которых выявлен хотя бы один признак умеренной степени тяжести в одной из систем - до наличия всех признаков во всех системах в умеренной степени выраженности), имеют умеренный риск возникновения жизнеугрожающих осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы и ЦНС.

Пациенты, имеющие высокий риск возникновения жизнеугрожающих осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы и ЦНС – 27-34 баллов (дети, у которых выявлен хотя бы один признак в максимальной степени

тяжести в одной из систем - до наличия всех признаков в тяжелой степени во всех системах).

Применив разработанный инструмент к собственным группам пациентов, мы провели оценку распределения детей с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания по риску развития жизнеугрожающих осложнений.

Таблица 14 — Основные клинические проявления со стороны сердечно-сосудистой (ССС), дыхательной (ДС) и нервной системы (НС), приводящие к развитию жизнеугрожающих состояний и их оценка в баллах

Клинические проявления		Оценка в баллах
ДС	Дыхательная система (сочетанное поражение верхних и нижних дыхательных путей)	1-нет, 2-умеренное нарушение, 3-тяжелое нарушение
	Хронический бронхит	1-нет, 2- да
	Пневмонии	1-нет, 2- да
	Синдром абструктивного апноэ сна	1-нет, 2-умеренная степень, 3-тяжелая степень
СС	Нарушения ритма сердца	1-нет, 2-умеренные нарушения ритма, 3- АВ-блокада 3-4ст
	Клапанные нарушения	1-нет, 2-2ст, 3-34ст
	Сочетанная патология сердца (клапанные нарушения, ЛГ, КМП)	1-нет, 2-умеренные, 3-выраженные
	КМП	1 - нет, 2 – да
	ЛГ	1 - нет, 2 – да
НС	Компрессия спинного мозга	1-отсутствие компрессии спинного мозга 2-компрессия спинного мозга (отсутствие визуализации ЦСЖ во всех направлениях) 3- признаки миелопатии
	Спастический тетрапарез	1 - нет, 2 – да
	Судорожный синдром	1- нет, 2-редкие, 3-частые
	Карпальный туннельный синдром	1-нет, 2-средней тяжести, 3-тяжелые нарушения

Прим.: ЦСЖ-цереброспинальная жидкость; ЛГ-легочная гипертензия; КМП-кардиомиопатия.

Таблица 15 — Распределение пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением МПС в зависимости балльной оценки тяжести течения заболевания

Пациенты с МПС	Всего	27 - 34 баллов	14-26 балла	Менее 13 баллов
Пациенты с тяжелым течением	72	45 (62%)	17 (24%)	10 (14 %)
Пациенты со среднетяжелым течением	37	9 (24 %)	14 (38 %)	14 (38%)

Большинство пациентов с тяжелой степенью заболевания – 45 человек из 72 (62%) входили в группу высокого риска по развитию жизнеугрожающих осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и ЦНС. Отдельно необходимо отметить группу детей с тяжелым течением заболевания, у которых оценка по балльной системе была менее 13 баллов - 10 человек. Практически у всех пациентов из данной группы тяжесть течения заболевания была обусловлена поражением со стороны центральной нервной системы, а также сопутствующей патологией (но не сердечно-сосудистой и дыхательных систем). У 8 пациентов течение заболевание было легкой степени. В данной группе не выявлено ни одного пациента с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений.

Таблица 16 — Летальные исходы у пациентов с тяжелой и среднетяжелой степенью заболевания

Летальные исходы	Всего	27- 34 баллов	14-26 балла	Менее 13 баллов
Пациенты с тяжелым течением	9	9	0	0
Пациенты со среднетяжелым течением	2	1	1	0

Закономерно, что большинство летальных исходов произошло у пациентов с тяжелым течением заболевания. Все они относились к группе высокого риска по развитию жизнеугрожающих осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и ЦНС. Из двух детей со средней степенью тяжести течения заболевания, один ребёнок также имел высокий риск развития жизнеугрожающих осложнений заболевания.

Для оценки взаимосвязи между поражением сердечно-сосудистой, дыхательной и ЦНС в соответствии с показателями, указанными в таблице 16, был рассчитан суммарный балл нарушений сердечно-сосудистой, дыхательной систем и ЦНС. Для оценки величины связи между суммарными показателями нарушений систем использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена для групп пациентов со степенью тяжести 3 и 2.

Таблица 17 — Взаимосвязь поражения дыхательной системы, нервной системы, сердечно-сосудистой системы с тяжестью клинической картины заболевания пациентов с различными типами МПС

Системы	МПС тяжелой степени тяжести			МПС средней степени тяжести		
	Число больных	Коэффициент корреляции Спирмена	P	Число больных	Коэффициент корреляции Спирмена	P
ДС-СС	72	<b>0,295</b>	<b>0,012</b>	37	<b>0,370</b>	<b>&lt;0,05</b>
ДС-НС	72	<b>0,404</b>	<b>&lt;0,001</b>	37	0,258	>0,05
СС-НС	72	<b>0,412</b>	<b>&lt;0,001</b>	37	0,240	>0,05

Прим.: ДС - дыхательная система; СС - сердечно-сосудистая система; НС - нервная система.

В группе пациентов с МПС с тяжелой степенью течения заболевания отмечена значимая связь между нарушениями дыхательной системы и сердечно-сосудистой системы ( $r=0,295$ ,  $p=0,012$ ), высоко значимая связь между дыхательной системой и центральной нервной системой ( $r=0,404$ ,  $p<0,001$ ) и сердечно-сосудистой системой и центральной нервной системой ( $r=0,412$ ,  $p<0,001$ ). В группе пациентов со среднетяжелым течением МПС отмечена значимая связь только между нарушениями ДС и СС ( $r=0,370$ ,  $p<0,05$ ).

Нами было показано, что комбинированное поражение сердечно-сосудистой и дыхательной систем, приводящее к тяжелому течению заболевания, не зависит от типа мукополисахаридоза. У пациентов со среднетяжелым течением заболевания выявлена статистически значимая связь между тяжестью клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что говорит о необходимости комплексной оценки состояния ребенка и подбора необходимой терапии в связи с высоким риском ухудшения состояния ребенка.

Мукополисахаридозы – группа заболеваний, имеющих прогрессирующее течение. С возрастом заболевание неуклонно прогрессирует, нередко приводя к летальному исходу. ФЗТ применяется лишь с 2008 года, и большая часть детей начала получать специфическую терапию в возрасте старше 10 лет, уже имея тяжелые клинические проявления заболевания.

Летальный исход произошел в 11 случаях (9,4%), из них у детей с МПС I - 1 (4,3%, от общего числа больных с МПС I), с МПС II – 6 (10,9%), с МПС III - 2 (8,3%), МПС VI - 2 (25%), среди пациентов с МПС IV типа летальных исходов не было.

Изучили частоту летального исхода у пациентов с различными типами МПС в зависимости от длительности заболевания с момента постановки диагноза. Для этого был использован анализ выживаемости с применением метода Каплана – Майера.

В наблюдаемой группе на момент наступления летального исхода самому старшему пациенту было 20 лет, самому младшему – 10 месяцев. В исследовании мы использовали временные интервалы, кратные 5 годам – 5, 10, 15 и более 15 лет.

Большинство летальных исходов регистрировалось у пациентов в возрасте 10-15 лет. Все пациенты имели тяжёлое течение заболевания. Тяжесть состояния пациентов была обусловлена поражением сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной систем.



Наибольшее количество летальных исходов приходилось на пациентов с тяжелым течением заболевания, имеющих ФК II, ФК III, независимо от типа мукополисахаридоза. Среди пациентов с легким течением заболевания летальных исходов не отмечено, выживаемость составила 100%.

Среди пациентов, не получавших ФЗТ, выявлены 2 летальных исхода в возрасте 9 лет, что приводит к спаду на кривые дожития от 100% дожития до 78%. При наличии терапии имеет место постепенное увеличение выживаемости. Не выявлено статистически значимого влияния ФЗТ относительно выживаемости пациентов ( $p > 0,05$ ), что вероятнее всего объясняется тем, что ФЗТ была разработана достаточно недавно и её инициация у большей части пациентов происходила в возрасте старше 5-7 лет.

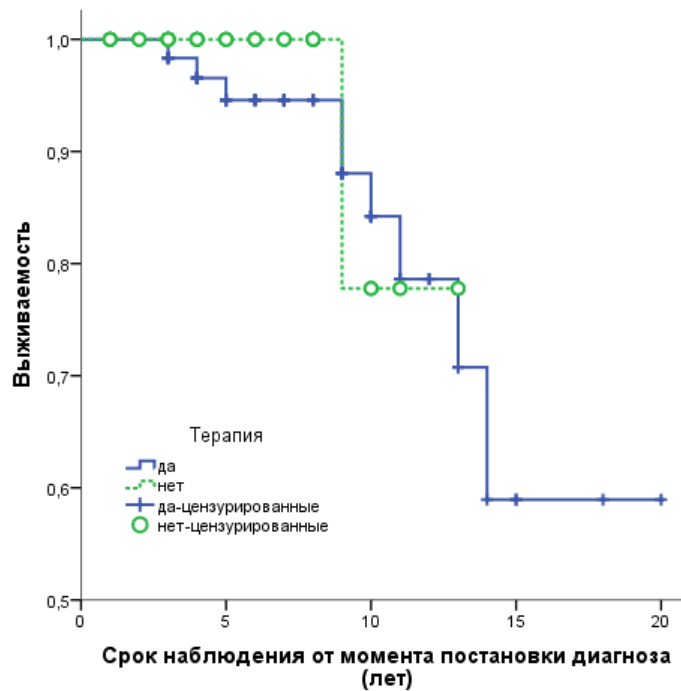


Рисунок 9 — График функции дожития пациентов с МПС в зависимости от ФК (да – пациенты с мукополисахаридозом, получавшие ферментозаместительную терапию; нет - пациенты с мукополисахаридозом, не получавшие ферментозаместительную терапию)

У пациентов с ФК 2 происходит плавное снижение кривой дожития к возрасту 15 лет, у детей с ФК 3, напротив, происходит резкое снижение кривой дожития начиная с возраста 10 лет и заканчивая 14 годами. Это связано с неуклонным ухудшением состояния здоровья пациентов, имеющих тяжелую форму заболевания, которая в первую очередь проявляется тяжелым поражением сердечно-сосудистой системы в сочетании с поражением ЦНС и дыхательной системы.

Следует отметить, что время дожития при ФК 3 статистически значимо ниже, чем при ФК 1 и ФК 2 ( $p < 0,05$ ).

При тяжелой степени МПС летальность выше, чем при легкой и средней, однако эти различия не имеют статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

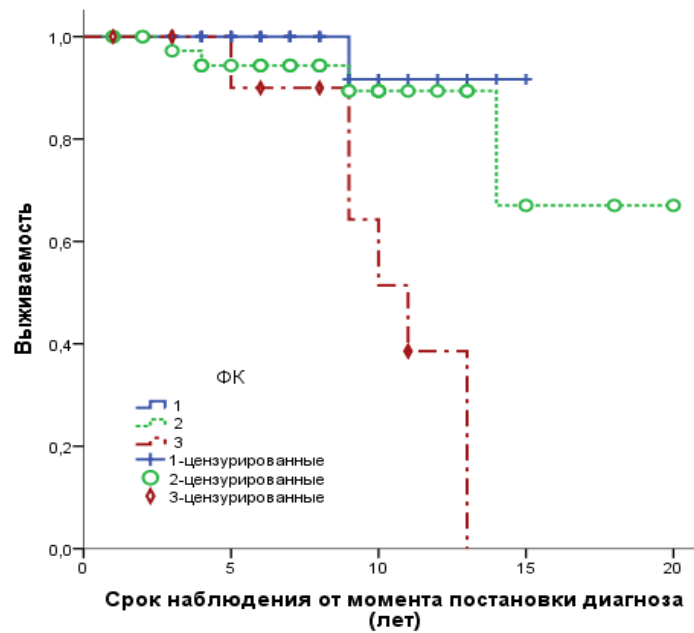


Рисунок 10 — График функции дожития пациентов с МПС в зависимости от степени тяжести заболевания (1 – пациенты с первым функциональным классом; 2 – пациенты со вторым функциональным классом; 3- пациенты с третьим функциональным классом)

Объективная и многофакторная оценка состояния пациента поможет не только определить оптимальную тактику его ведения, но и рассчитать вероятность выживания. При этом, ранняя диагностика болезни и своевременное начало специфической терапии МПС позволяют избежать формирования патологии сердечно-сосудистой системы, что неминуемо увеличивает коэффициент выживаемости у пациентов с МПС.

Повышение информированности врачей о мукополисахаридозах постепенно приведёт к более ранней диагностике других лизосомных болезней накопления, в частности – альфа- и бета-маннозидозов, сиалидозов, фукозидоза, множественной сульфатазной недостаточности, муколипидозов, болезни Фарбера. А поскольку для лечения части этих заболеваний на ранних сроках используется ТГСК или разрабатывается ферментозаместительная терапия, то выявление заболеваний данной группы на первом году жизни становится актуальным и перспективным направлением современной медицины. Профилактика развития инвалидизирующих осложнений у пациентов, страдающих прогрессирующими наследственными заболеваниями из группы лизосомных болезней накопления, поможет сохранить жизнь и здоровье детей, которые потом станут активными участниками современного общества

Изучение молекулярно-генетических характеристик российских пациентов с лизосомными болезнями накопления, особенностей течения клинической картины заболевания, возможностей патогенетической и симптоматической терапии поможет не только оказать всестороннюю помощь пациентам, но и вывести современные научные разработки на новый качественный уровень.

## ВЫВОДЫ

1. До настоящего времени имеет место отсроченная диагностика мукополисахаридоза в Российской Федерации. Так, средний возраст постановки диагноза для пациентов всех типов мукополисахаридоза в России составляет  $46,61 \pm 2,99$  мес (3 года 10 мес), несмотря на то, что каждый второй ребенок с МПС на первом году жизни уже имеет характерные клинические проявления. При этом редкие типы болезни диагностируются позже, чем более частые: МПС IV -  $65,43 \pm 14,64$  (5 лет 5 мес), МПС VI -  $60,38 \pm 10,39$  (5 лет), МПС III -  $50,36 \pm 5,95$  (4 года 2 мес.). МПС II в  $47,11 \pm 4,34$  мес (3 года 11 мес) и МПС I -  $30,83 \pm 6,4$  мес (2,5 года).

2. Выявление МПС (независимо от типа) значительно улучшилось после 2008 г: возраст детей на момент постановки диагноза МПС, рожденных до 2008 г составил 47,45 мес. для МПС I, 56,7 мес – МПС II, 65,8 мес.- МПС III, а после 2008 г. соответственно 15,6 мес., 22,2 мес, 37,2 мес (t-критерий Стьюдента 0,009; 0,011, U критерии Манна-Уитни  $U=0,005$ ,  $U=0,030$ ), что может быть следствием улучшения информированности медицинских работников после появления ферментозаместительной терапии.

3. Поражения сердца выявлены у всех пациентов с МПС I и МПС VI типа, у 89% пациентов с МПС II типа. Реже кардинальные изменения зафиксированы у детей с МПС III (71%) и МПС IV типов (43%). Наиболее часто (независимо от типа) поражается клапанный аппарат сердца: частота поражения митрального клапана составила 73,5%, аортального – 38%, трикуспидального – 14%, легочного – 2,6%. При этом у 4/5 больных клапанная недостаточность длительно остается компенсированной без выраженных клинических проявлений сердечной недостаточности.

4. Патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с МПС была также представлена в виде кардиомиопатии (достоверно чаще наблюдалась у пациентов с МПС I, МПС II и МПС VI), легочной гипертензий (у детей с МПС I и МПС II ( $p < 0,05$ )) и артериальной гипертензии (преобладала у детей с МПС VI (37,5 % случаев) и реже при МПС I (17%) и МПС II (14,5)).

5. Натрийуретический гормон (NT-proBNP) является ранним достоверным маркером развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с МПС, отражающим величину индивидуального кардиоваскулярного риска и прогноза течения заболевания. Установлена статистически достоверная связь уровня NT-proBNP в крови со степенью функционального класса хронической сердечной недостаточности по Ross ( $r=0,576$ ,  $p=0,001$ ), развитием кардиомиопатии ( $r=0,478$ ,  $p=0,008$ ).

6. Независимо от типа МПС у детей характерно развитие нарушения дыхания во сне тяжелой степени (выявлено у 66% обследованных детей). К гиповентиляции приводили гипертрофия миндалин, аденоидов, а также макроглоссия с образованием деформирующих очагов поражений глоточно-гортанных стенок и множественные нарушения костной системы (деформация грудной клетки, кифоз,

сколиоз). Пациенты с гипертрофией аденоидов имели достоверно более высокие ( $p=0,004$ ) значения индекса апноэ-гипопноэ  $20,23\pm 4,51$  (0,4-94) и индекса десатурации ( $p=0,011$ ), и в этой же группе у 77% больных ( $p=0,038$ ) был диагностирован синдром обструктивного апноэ сна. Среди пациентов с макроглоссией значение индекса апноэ/ гипопноэ составило  $16,78\pm 4,04$  (0,4-94), что достоверно выше ( $p=0,05$ ), чем у детей без увеличения языка. Отмечена прямая зависимость сатурации крови кислородом у детей с наличием дыхательных расстройств ( $p=0,028$ ). В этой группе пациентов достоверно чаще встречались синдром обструктивного апноэ сна ( $p=0,014$ ) и гипоксемия ( $p=0,002$ ).

7. Тяжесть течения МПС у детей находится в прямой зависимости от клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, их сочетание же является прогностически наиболее неблагоприятным, приводящим к ухудшению состояния ребенка ( $r=0,370$ ,  $p<0,05$ ).

8. Выявлена достоверно высокая частота встречаемости полиморфизмов генов PLANH1 (5G(-675)4G) и FGB (G(-455) A) у пациентов с МПС по сравнению со здоровыми детьми ( $p<0,017$ ) ( $p<0,041$ ), а также зависимость между полиморфным вариантом 5G(-675)4G в гене PLANH1 и венозными тромбозами ( $p=0,004$ ). Установлено, что венозный тромбоз чаще возникает при наличии полиморфизма 5G(-675)4G в гене PLANH1, смешанный тромбоз - при наличии полиморфных вариантов - G1691A в гене F5 ( $p=0,005$ ), Leu33Pro в гене ITGB3 ( $p=0,04$ ) и 677C> T- в гене MTHFR ( $p=0,05$ ). Выявлена прямая зависимость между наличием полиморфизма 5G(-675)4G в гене плазминогена (PLANH1) и развитием таких осложнений, как артериальные, венозные и смешанные тромбозы  $r <0,313$ ;  $r <0,339$ ;  $r <0,247$ .

9. Ферментозаместительная терапия достоверно снижает частоту развития заболеваний верхних дыхательных путей, в том числе повторных пневмоний /рецидивирующих бронхитов ( $p=0,039$ ).

10. На фоне ферментозаместительной терапии у пациентов с МПС не отмечено ухудшения кардиоваскулярных симптомов ( $p>0,05$  при наблюдении в течение 7 лет). Отмена препарата на срок более 4-х недель приводила к значительному регрессу состояния у 100% пациентов в виде нарастания слабости и быстрой утомляемости, нарушении походки, сна и речевой функции, появления псевдобульбарного синдрома, увеличения степени регургитации на клапанах, усиления синдрома обструктивного апноэ сна ( $p<0,05$ ).

11. Разработанный инструмент, включающий балльную оценку выраженности клинических проявлений, позволяет с высокой долей достоверности оценить вероятность возникновения жизнеугрожающих состояний. В группе пациентов с МПС с тяжелой степенью течения заболевания отмечена значимая связь между нарушениями дыхательной системы и сердечно-сосудистой системы ( $r=0,295$ ,  $p=0,012$ ) и высоко значимая связь между дыхательной системой и центральной нервной системой ( $r=0,404$ ,  $p <0,001$ ), сердечно-сосудистой системой и центральной нервной системой ( $r=0,412$ ,  $p<0,001$ ). В группе пациентов со среднетяжелым течением МПС отмечена значимая связь только между нарушениями ДС и СС ( $r=0,370$ ,  $p<0,05$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с мукополисахаридозами необходимо проводить оценку функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем (1 раз в год ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, суточный мониторинг артериального давления, ФВД, полисомнографию) для ранней диагностики, профилактики развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений со стороны кардиоваскулярной и дыхательных систем и их своевременной коррекции

2. Для более точной диагностики и оценки исходов кардиологических осложнений, подбора и мониторинга эффективности проводимой терапии у больных с МПС необходимо использовать количественный маркер сердечной недостаточности (определение натрийуретического гормона в сыворотке крови).

3. Всем пациентам с мукополисахаридозами с целью предотвращения тромботических осложнений необходимо обследование гемостаза крови, включая исследование коагулограммы, Д-димера, агрегации тромбоцитов, молекулярно-генетический анализ полиморфизмов генов системы свертывания крови. Выявленные изменения позволяют оценить риски развития тромботических осложнений у пациентов с МПС.

4. С целью ранней диагностики заболевания необходимо внедрить программу селективного скрининга заболеваний из группы мукополисахаридозов у пациентов в возрасте до двух лет, госпитализированных в отделения отоларингологии, хирургии и педиатрии в связи с частыми отитами, бронхитами, риносинуситами, рецидивирующими грыжами.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мукополисахаридоз II типа / Н. Д. Вашакмадзе, Л. С. Намазова-Баранова, А. К. Геворкян [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2011. - Т. 8.- № 3- С. 66-68.
2. Опыт внедрения в российскую педиатрическую практику новой технологии лечения детей, страдающих мукополисахаридозами / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2011.- Т. 8.- № 5- С. 6-12.
3. Современный взгляд на мукополисахаридоз II типа у детей: мультидисциплинарный подход к проблеме / Л. М. Кузенкова., Л. С. Намазова-Баранова, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Эффективная фармакотерапия.- 2012.- № 2- С. 28.
4. Теоретическое и эмпирическое обоснование паллиативной помощи в педиатрии / С. Б. Лазуренко, Л. С. Намазова-Баранова, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2013. -№ 2 -С.101-106.
5. Sleep-breathing disorders during the night in children with mucopolysaccharidosis / V. Altunin, L. Namazova-Baranova, N. Vashakmadze et al. // Sleep and Breathing. 2013; 17(1): С. 33.
6. Liver ultrasound elastography using in children with mucopolysaccharidoses / L. S. Namazova-Baranova, A. K. Gevorkyan, N. D. Vashakmadze et al. // Molecular Genetics and Metabolism. 2013;108 (2):69.
7. Синдром обструктивного апноэ во сне у детей с мукополисахаридозом II типа (синдромом Хантера) / Л. С. Намазова-Баранова, Н. Д. Вашакмадзе, А. К. Геворкян [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2013. -№ 6 -С.76-81.
8. Количественное определение гликозаминогликанов в моче у референтных индивидов и пациентов с мукополисахаридозом с помощью диметиленового синего / Н. А. Маянский, Т. А. Блинова, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. – Т. 5. –№ 1. – С. 21-26.
9. The results of vision organ follow-up in children with micopolysaccharidosis (mps) of different forms / L. Kuzenkova, L. Namazova-Baranova, N. Vashakmadze et al. // Abstracts from 6th Europaediatrics Conference. 2013; 127.
10. Quantitative determination of glycosaminoglycans in reference individuals and patient with mucopolysaccharidoses by the dimethylmethylene blue assay / N. Vashakmadze, L. Namazova-Baranova, A. Gevorkyan et al. // Abstracts from 6th Europaediatrics Conference 2013; 127-127a.

11. The spectrum of neurological symptoms in children with mucopolysaccharidosis type II / L. Kuzenkova, L. Namazova-Baranova, N. Vashakmadze et al. // Abstracts from 6th Europaediatrics Conference 2013; (ICP). С.171-171a.
12. Value of recording 24-hour ECG and blood pressure of the out-patient children / O. V. Kozhevnikova, O. D. Meshcheryakova, N. D. Vashakmadze et al. // Abstracts from 6th International Congress of Pediatric 2013;(ICP). С.1.
13. Genetic mutations in russian patients with mucopolysaccharidoses / A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova, N. D. Vashakmadze et al. // Abstracts from 6th International Congress of Pediatric 2013; (ICP).С.1.
14. Электромиография в диагностике поражения срединного нерва при синдроме запястного канала у детей с мукополисахаридозами / А. Л. Куренков, Т. В. Подклетнова, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Нервно-мышечные болезни. -2013.-№ 4.С.24-29.
15. **Ферментозаместительная терапия у детей с мукополисахаридозами в России: особенности организации, внедрения, перспективы / Л. С. Намазова-Баранова, А. К. Геворкян, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Фарматека.- 2013. -№ 11 -С.45-50.**
16. Transient elastographic follow-up hepatic fibrosis stage estimability in children with mucopolysaccharidoses / A. Surkov, A. Gevorkyan, N. Vashakmadze et al. // Molecular Genetics and Metabolism. 2014; 111 (2):103.
17. Peculiarities of hemostasis in children with hunter syndrome / L. S. Namazova-Baranova, O. B. Gordeeva, N. D. Vashakmadze et al. // Molecular Genetics and Metabolism. 2014; 111(2):80-81.
18. Multidisciplinary management of children with rare diseases / L. Kuzenkova, L. Namazova-Baranova, N. Vashakmadze et al. // Molecular Genetics and Metabolism. 2014;111(2):64-65.
19. Respiratory disorders during sleep in children with hunter syndrome / N. Vashakmadze, L. Namazova-Baranova, A. Gevorkyan et al. // Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening. 2014;(2).
20. Molecular characteristics of patients with glycosaminoglycan storage disorders in Russia / D. A. Chistiakov, K. V. Savost'yanov, N. D. Vashakmadze et al. // Clinica Chimica Acta 436. 2014; С.112–120.
21. Genetic Analysis of 17 Children with Hunter Syndrome: Identification and Functional Characterization of Four Novel Mutations in the Iduronate-2-Sulfatase Gene Journal of Genetics / D. A. Chistiakov, K.V. Savost'yanov, N. D. Vashakmadze et al. // Genomics 41.2014; С.197-203
22. **Патология сердца и сосудов у детей с мукополисахаридозом I типа / Н. Д. Вашакмадзе, Л. С. Намазова-Баранова, А. К. Геворкян [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2014. -№ 4 -С.16-22.**
23. **Эффективность современных методов лечения пациентов с мукополисахаридозом I типа / Л. С. Намазова-Баранова, Н. Д. Вашакмадзе, М. А. Бабайкина [и др.] // Педиатрическая фармакология.- 2014. -№ 4 -С.76-79.**
24. **Пульсовое артериальное давление и показатели ремоделирования сосудов: поиск ранних признаков развития сердечно-сосудистой патологии у детей / О. В. Кожевникова, Л. С. Намазова-Баранова, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2015. - № 1 -С.119-123.**
25. Hemostatic system at diseases of the cardiovascular system in children / L. Namazova-Baranova, O. Gordeeva, N. Vashakmadze et al. // Molecular Genetics and Metabolism. 2015; 114. (2):85-86.
26. **Использование имплантируемых венозных порт-систем при лечении детей с орфанными заболеваниями (мукополисахаридозами и болезнью Помпе): описание серии случаев / М. Ю. Рыков, И. В. Филинов, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Вопросы современной педиатрии.- 2015. -№ 4 -С.522-527.**
27. **Синдром Санфилиппо / Л. А. Осипова, Л. М. Кузенкова, Н. Д. Вашакмадзе [и др.]// Вестник Российской Академии медицинских наук.- 2015. -№ 4 -С.419-427.**
28. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children with Mucopolysaccharidoses II (Hunter Syndrome) / A. A. Baranov, L. S. Namazova-Baranova, N. D. Vashakmadze et al. // Open Access Library Journal.2015; 2. (6): DOI: 10.4236/oalib.1101630.
29. **Нейропатические мукополисахаридозы: патогенез и будущее терапевтических подходов / Л. А. Осипова, Л. М. Кузенкова, Н. Д. Вашакмадзе // Вопросы современной педиатрии. - 2015. -№ 5 -С. 539-547.**
30. Rare defect of plasma hemostasis in patients with mucopolysaccharidosis / N. Vashakmadze, L. Namazova-Baranova, O. Gordeeva et al. // Molecular Genetics and Metabolism. 2016;117 (2):118.
31. **Поражение костной системы у больных с мукополисахаридозом I типа / Н. Д. Вашакмадзе, Л. С. Намазова-Баранова, А. К. Геворкян [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. -№ 4 -С.114-120.**
32. Specifics of Platelet Hemostasis in Children with Chronic Diseases of Lungs / O. B. Gordeeva, V. V. Botvinieva, N. D. Vashakmadze et al. // Open Access Library Journal. 2016; 3 (4): DOI: 10.4236/oalib.1102324
33. **Гордеева, О. Б. Дефицит некоторых факторов свертывания крови у детей с мукополисахаридозом II типа / О. Б. Гордеева, Н. Д. Вашакмадзе // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2016.- Т. 67. № S3- С. 129-130.**

34. Ортопедическая патология у детей с мукополисахаридозом I типа / Н. Д. Вашакмадзе, Л. С. Намазова-Баранова, А. К. Геворкян [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2016. - № 6 - С.562-567.
35. Транзиентная эластография - неинвазивный метод диагностики стадий фиброза печени у детей с редкими болезнями / А. Н. Сурков, Л. С. Намазова-Баранова, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Современные технологии в медицине.- 2016.- Т. 8.- № 3- С. 56-63.
36. Coagulation disorders at diseases of the cardiovascular system in children / N. Vashakmadze, L. Namazova-Baranova, O. Gordeeva et al. // Community, Diversity, Vitality. 2016; С. 364.
37. Novel mutations and genetic diagnosis of heritable disorders of connective tissue using next-generation sequencing (NGS) / K. Savostyanov, A. Pushkov, N. Vashakmadze et al. // Community, Diversity, Vitality. 2016; С. 374.
38. Subdural hematomas in a boy with mucopolysaccharidosis type IIIb / L. Kuzenkova, A. Gevorkyan, N. Vashakmadze et al. // Molecular Genetics and Metabolism. 2017; 120 (1-2):79.
39. Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis of different forms. 5-year experience / N. Sukhanova, L. Namazova-Baranova, N. Vashakmadze et al. // Archives of Disease in Childhood. 2017; 102(2):A99. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313273.257>
40. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования / К. В. Савостьянов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук.- 2017.- Т.72. №4- С. 242-253.
41. The study of hemostasis system and polymorphism in the genes of coagulation in patients with mucopolysaccharidosis type II / N. D. Vashakmadze, O. B. Gordeeva, V. V. Botvinyeva et al. // Archives of Disease in Childhood Jun 2017, 102 (Suppl 2) A172; DOI: 10.1136/archdischild-2017-313273.448
42. Respiratory system impairments in children with mucopolysaccharidosis: hurler and hunter syndromes / L. Namazova-Baranova, N. Vashakmadze, E. Vishneva et al. // European Respiratory Journal. 2017. Т. 50. № S61. С. РА3345.0
43. Диагностические критерии выявления МПС I типа для рутинной клинической практики педиатра. Данные пилотного проекта / Н. Д. Вашакмадзе, Л. С. Намазова-Баранова, А. К. Геворкян [и др.] // Фарматека. - 2018. - №1. - С.61-68.
44. Эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов: одноцентровое когортное исследование / Л. А. Осипова, Л. М. Кузенкова, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Вопросы современной педиатрии.- 2018. -Т. 17. № 1. С. 76-84.
45. Современные подходы к лечению синдрома Хантера / Е. Ю. Захарова, Е. Ю. Воскобоева, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Педиатрическая фармакология. -2018.-Т. 15. № 4 . С.324-332
46. Влияние ферментозаместительной терапии на обструкцию верхних дыхательных путей у детей с мукополисахаридозами: ретроспективное когортное исследование / Л. А. Осипова, Л. М. Кузенкова, Н. Д. Вашакмадзе [и др.] // Педиатрическая фармакология. -2018. -Т. 15. № 2. С. 135-140.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия	ФК	– функциональный класс
АД	– артериальное давление	ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент	ЧСС	– частота сердечных сокращений
ГАГ	– гликозаминогликаны	ЭХО-КГ	– эхокардиография
ДМЖП	– дефект межжелудочковой перегородки	ЭКГ	– электрокардиография
ДМПП	– дефект межпредсердной перегородки	ITGB3	– ген, кодирующий субъединицу IIIa интегрин тромбоцитов $\alpha$ IIb $\beta$ 3
ИАГ	– индекс апноэ-гипопное	MTHFR	– ген, кодирующий редуктазу 5, 10–метилентетрагидроfolата
ИМТ	– индекс массы тела	MTR	– ген, кодирующий
КА	– коарктация аорты	MTRR	– ген, кодирующий редуктазу синтеза метионин
КМП	– кардиомиопатия	NT	– proBNP – предшественник мозгового натрийуретического пептида
ЛГ	– легочная гипертензия	NYHA	– классификация сердечной недостаточности
ЛЖ	– левый желудочек	PLANH1	– ген, кодирующий ингибитор активатора пламиногена типа I
МЖП	– межжелудочковая перегородка	F2	– ген, кодирующий фактор коагуляции II (протромбин)
МПС	– мукополисахаридоз	F5	– ген, кодирующий фактор коагуляции V (фактор Лейдена)
ОАП	– открытый артериальный проток	FGB	– ген, кодирующий фибриноген □ метионин синтазу
СМАД	– суточное мониторирование артериального давления		
СОАС	– синдром абструктивного апноэ во сне		
ТБС	– тазобедренный сустав		
ТГСК	– трансплантация гемопоэтических стволовых клеток		
ФВД	– функция внешнего дыхания		
ФЗТ	– ферментозаместительная терапия		

Вашакмадзе Нато Джумберовна

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ  
С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИХ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

14.01.08 — Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д.208.102.02  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 26.03.2019 г.

---

Подписано в печать 26.03.2019 г. г. Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 2,0.  
Тираж 100 экз. Отпечатано в типографии