

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВАШАКМАДЗЕ
Нато Джумберовна

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

14.01.08 — Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
д-р мед. наук, проф., академик РАН
Л.С. Намазова-Баранова

Москва – 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОМ ПОДХОДЕ К ВВЕДЕНИЮ У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	17
1.1. Мукополисахаридоз I типа	21
1.2. Мукополисахаридоз II типа	23
1.3. Мукополисахаридоз III типа	25
1.4. Мукополисахаридоз IV типа	26
1.5. Мукополисахаридоз VI типа	28
1.6. Поражение дыхательной системы у больных с мукополисахаридозом ...	30
1.7. Поражение опорно-двигательного аппарата.....	34
1.8. Офтальмологическая патология.....	36
1.9 Патология центральной и периферической нервной системы.....	37
1.10. Поражение сердечно-сосудистой системы	40
1.11 Возможности терапии различных типов мукополисахаридозов	48
1.12. Наследственные нарушения коагуляции	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1. Характеристика выборки пациентов	62
2.2. Методы исследования	64
ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ	74
3.1. Распределение пациентов с различными типами мукополисахаридоза по региону проживания.....	74

3.2. Распределение пациентов с различными типами мукополисахаридоза по возрасту и полу	76
3.3. Распределение пациентов с различными типами мукополисахаридоза в зависимости от направляющего региона	78
3.4. Распределение пациентов с различными типами мукополисахаридоза по возрасту постановки диагноза и началу проведения ферментозаместительной терапии	80
3.5. Верификация диагноза мукополисахаридозов врачами первичного звена..	83
3.6. Отягощенный семейный анамнез у пациентов с различными типами мукополисахаридоза	84
3.7. Распределение пациентов с различными типами мукополисахаридоза по возрасту начала ферментозаместительной терапии.....	88
3.8. Оценка нутритивного статуса у пациентов с различными типами мукополисахаридозов	94
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ.....	110
4.1. Клинические проявления мукополисахаридозов различных типов в первые годы жизни.....	110
4.2. Поражение органа зрения у пациентов с различными типами мукополисахаридозов	115
4.3. Поражение органов слуха у пациентов с различными типами мукополисахаридоз	118
4.4. Патология органов брюшной полости, брюшной стенки и кожных покровов у пациентов с различными типами мукополисахаридоза.....	121
4.5. Патология костно-суставной системы у пациентов различными типами мукополисахаридоза	123

4.6. Поражение центральной нервной системы и периферической нервной системы у пациентов с различными типами мукополисахаридоза	125
4.7. Поражение дыхательной системы у пациентов с различными типами мукополисахаридоза	130
ГЛАВА 5. ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО–СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ.....	135
5.1. Патология клапанов сердца у детей с мукополисахаридозом	139
5.2. Кардиомиопатия у пациентов с мукополисахаридозом	148
5.3. Распределение детей по функциональному классу.....	152
ГЛАВА 6. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МУКАПОЛИСАХАРИДОЗА	162
6.1. Характеристика показателей плазменного гемостаза.....	162
у детей с мукаполисахаридозами.....	162
6.2. Клинический пример.....	167
6.3. Оценка тромбоцитарного звена в различных группах мукаполисахаридоза	169
6.4. Полиморфизмы генов системы гемостаза при различных типах мукаполисахаридоза.....	173
6.5. Клинические проявления нарушений гемостаза у пациентов с мукаполисахаридозом.....	174
6.6. Сравнение плазменного звена гемостаза у пациентов с различными типами мукаполисахаридоза и у детей из группы здоровых	182
6.7. Риск тромботических осложнений у пациентов с различными типами мукаполисахаридоза.....	184
ГЛАВА 7. СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МУКАПОЛИСАХАРИДОЗА	189

7.1. Клиническая характеристика пациентов обследованных на наличие синдрома обструктивного апноэ сна	189
7.2. Показатели индекса апноэ-гипопноэ, индекса десатурации, SpO ₂ у детей с мукаполисахаридозом разных возрастных групп	191
7.3. Показатели индекса апноэ-гипопноэ, индекса десатурации, SpO ₂ у детей с мукаполисахаридозом в зависимости от тяжести течения болезни	193
7.4. Показатели индекса апноэ-гипопноэ, индекса десатурации, SpO ₂ у детей с мукаполисахаридозом с патологией дыхательной системы	196
7.5. Синдром обструктивного апноэ сна у детей с мукаполисахаридозом с костной патологией	199
7.6. Синдром обструктивного апноэ сна у детей с мукаполисахаридозом в зависимости от наличия гипертрофии аденоидов.....	200
7.7. Синдром обструктивного апноэ сна у детей с мукаполисахаридозом с патологией сердечно-сосудистой системы	202
7.8. Синдром обструктивного апноэ сна у детей с мукаполисахаридозом в зависимости от наличия макроглоссии	205
ГЛАВА 8. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НАРУШЕНИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА...	210
ГЛАВА 9. ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА	215
9.1. Летальные исходы у пациентов с мукаполисахаридозом	215
9.2. Факторы, способствующие развитию жизнеугрожающих состояний у пациентов с различными типами мукаполисахаридоза	221
ГЛАВА 10 . ОБСУЖДЕНИЕ	223
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	256
ВЫВОДЫ	261

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	265
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	266
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	268

ВВЕДЕНИЕ

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 [5, 6, 33, 56, 282].

Одними 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 [163, 237, 263]. Частота встречаемости варьирует от 1:100 000-1:140 000 до 1:300 000 [149, 272, 273].

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 [263, 275].

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 [47, 370, 391]. Помимо этого, у пациентов с МПС часто (до 95%) выявляются патология сердечно-сосудистой системы [61, 183], нарушения дыхания, синдром обструктивного апноэ сна [52, 181, 304], патология свертывающей системы крови. Выраженные изменения в каждой из этих систем могут стать причиной летального исхода [389].

Научные исследования охватывают лишь отдельные аспекты заболевания. Наибольшее количество публикаций по теме МПС описывают поражение ЦНС [264, 287]. 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 [195, 304]. При некорректном лечении ночная гиповентиляция может привести к развитию легочной гипертензии, и в результате стать причиной смерти больного с МПС [103, 181, 217]. Летальный исход при данной болезни в большинстве случаев обусловлен тяжелым поражением сердечно-сосудистой системы [61].

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 [173, 174]. 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 [85, 388]. 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 [187]. Известно, что распространенность и тяжесть поражений сердца у пациентов с МПС (особенно, МПС I, II и VI) достаточно высоки [60, 81, 97, 238]. Установлено, что нарушение функции клапанов сердца чаще возникает при синдромах, где изменен катаболизм дерматан сульфата (МПС I, II и VI) [127, 215, 385]. 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

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 [263, 264, 267, 275]. В значительной части исследования охватывают поражение центральной нервной системы у пациентов с МПС [287]. 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 нарушений, 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.

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

В соответствии с формулировкой специальности «14.01.08 – Педиатрия» - область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней. Область исследований - клиника, диагностика и лечение врожденных и наследственных болезней, внутренние болезни у детей.

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.

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.

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.

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 46 работах (из них 23 статей в рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ журналах), включая 24 публикации в международных изданиях; главы в монографии.

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОМ ПОДХОДЕ К ВВЕДЕНИЮ У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Первые сведения о лизосомных болезнях накопления появились в конце 19 века, когда в 1881 и 1882 гг. впервые были описаны болезнь Тея-Сакса и болезнь Гоше. Данные заболевания были названы в честь врачей Уоррен Тау, Бернарда Сакса [124] и французского дерматолога Филиппа Гоше [143]. Через 50 лет, в 1932 г., голландский врач Иоанн Помпе описал гликогеновую болезнь, тип II, получившую впоследствии его имя [299]. Болезнь Помпе стала первым наследственным заболеванием, идентифицированным как лизосомная болезнь накопления.

Лизосомы были открыты в конце 1950-х—начале 1960-х гг. бельгийским биохимиком Кристианом де Дювом и его коллегами [55]. Ученые установили, что лизосомы – это клеточные органеллы, ответственные за расщепление и утилизацию макромолекул. Данное научное открытие позволило выявить патофизиологическую основу лизосомных болезней накопления [201, 365]. В 1963 г. бельгийский физиолог и биохимик Генри [168] опубликовал работу, в которой описал патогенез развития гликогенозов и высказал предположение о связи других наследственных заболеваний, в том числе мукополисахаридозов, с недостаточностью различных ферментов, участвующих в метаболических процессах [168].

Мукополисахаридозы относятся к группе лизосомных болезней накопления. Первые сведения о МПС относятся к 1917 г., когда канадский доктор Чарльз Хантер описал двух братьев в возрасте 8 и 10 лет, у которых имелись изменения опорно-двигательного аппарата, гепатоспленомегалия, тугоухость, изменения суставов, а также незначительное снижение интеллекта [174]. Два года спустя, в 1919 году, немецкий педиатр Гертруда Гурлер наблюдала похожую, но более

тяжелую клиническую картину у двух детей, чьи родители не были родственниками. Она впервые обратила внимание на то, что помимо костных изменений оба пациента имели умственную отсталость и помутнение роговицы [17, 174].

Термин «мукополисахаридоз» был предложен в 1952 году ученым G.Brante, который выделил из печени больных с синдромом Гурлера гликозаминогликаны (ГАГ) [59]. В 1968 г. было установлено, что причиной накопления ГАГ в культуре кожных фибробластов пациентов с МПС II типа (синдромом Хантера), является нарушение их метаболизма в лизосомах [156, 275].

В 1969 г. впервые опубликована классификация мукополисахаридозов, основанная на экскреции различных ГАГ с мочой [44, 45]. Несколько позже был идентифицирован фермент идуронат-2-сульфатаза, дефицит которого является патогенетической причиной развития синдрома Хантера [36]. В зависимости от ферментативного дефекта и тяжести клинической симптоматики, выделяют следующие типы мукополисахаридозов (табл. 1.1).

Большая часть заболеваний из группы мукополисахаридозов наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Исключение составляет МПС II типа, который имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования.

Мутационная блокада работы лизосомных ферментов приводит к резкому снижению или отсутствию их активности, что способствует накоплению фрагментов, частично деградированных ГАГ в органах и тканях, и их экскреции с мочой. Несмотря на то, что патогенетические механизмы, приводящие к развитию лизосомных болезней накопления до конца не изучены, не вызывает сомнения факт, что кумуляция продуктов нарушения катаболизма является причиной изменения метаболизма и гибели клеток [148, 245]. По данным Ceuterick и соавторов, при МПС III типа (синдром Санфилиппо) накопление субстрата в вакуолях лизосом происходит в клетках центральной нервной системы еще во II триместре внутриутробного развития [45, 79].

Таблица 1.1 - Классификация заболеваний из группы мукополисахаридозов. Leone A1, Rigante D, 2015 [218]

Тип МПС		Фермент	Ген	OMIM	ГАГ
МПС I	МПС I H Гурлер	альфа-L-идуронидаза	IDUA	607016	Дерматансульфат Гепарансульфат
	МПС I H/S Гурлер-Шейе	альфа-L-идуронидаза	IDUA	607015	Дерматансульфат Гепарансульфат
	МПС I S Шейе	альфа-L-идуронидаза	IDUA	607014	Дерматансульфат Гепарансульфат
МПС II - Синдром Хантера		идуронат-2-сульфатаза	IDS	309900	Дерматансульфат Гепарансульфат
МПС III - Синдром Санфилиппо	МПС IIIA	гепаран-N-сульфатазы	SGSH	252900	Гепарансульфат
	МПС IIIB	N-ацетил- α -D- глюкозаминидаза	NAGLU	252920	Гепарансульфат
	МПС IIIC	гепаран - α - глюкозаминид N- ацетилтрансфераза	HGSNAT	252930	Гепарансульфат
	МПС IIID	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза	GNS	252940	Гепарансульфат
МПС IV- Синдром Моркио	МПС IVA	галактозамин-6- сульфатаза	GALNS	253010	Кератансульфат
	МПС IVB	β -галактозидаза	GLB1	253000	Кератансульфат
МПС VI - Синдром Марото- Лами		N- ацетилгалактозамин-4-сульфатаза	ARSB	253200	Дерматансульфат
МПС VII – Слая синдром		β -глюкуронидаза	GUSB	253220	Дерматансульфат Гепарансульфат
МПС IX		гиалуронидаза	HYAL1	601492	

Гликозаминогликаны - это гетерополисахариды, входящие в состав протеогликанов, высокомолекулярных соединений, состоящих помимо ГАГ, еще из белкового компонента (5-10%). Раньше их называли мукополисахаридами, так как они обнаруживались в слизистых секретах (мукоза) и придавали им вязкие, смазочные свойства. Протеогликаны вместе с ГАГ являются обязательными компонентами межклеточного матрикса, играют важную роль в межклеточном взаимодействии, формировании и поддержании формы клеток и органов, образовании каркаса при формировании тканей, специфически взаимодействуют с коллагеном, эластином, фибронектином, ламинином и другими белками межклеточного матрикса. Являясь полианионами, они могут присоединять, помимо воды, большие количества катионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) и таким образом участвовать в формировании тургора различных тканей, препятствуют распространению патогенных микроорганизмов [122, 307, 353, 354, 392,].

В настоящее время известно 6 основных классов гликозаминогликанов: хондроитин-4-сульфат (хондроитинсульфат А), Хондроитин-6-сульфат (хондроитинсульфат С), дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат и гиалуроновая кислота.

Наиболее часто встречаются хондроитинсульфаты. Они содержатся в роговице глаза, артериях, коже, соединительной ткани, сухожилиях, связках. В организме человека встречаются 2 вида хондроитинсульфатов: хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат [106, 396].

Кератансульфаты представлены кератансульфатом I, который находится в роговице глаза, и кератансульфатом II, который содержится в хрящевой и костной ткани, включая межпозвоночные диски [225, 396].

Дерматансульфат входит в состав кожи, кровеносных сосудов, сердечных клапанов, а также в структуру хрящевой ткани межпозвоночных дисков [303, 351]. Исследования показывают, что дерматансульфат может вызвать воспаление, вступая во взаимодействие с фактором некроза опухолей и приводить к гибели апоптических телец хондроцитов [352].

Гепарансульфат (ГС), в отличие от гепарина, содержится в плазматических мембранах различных клеток и в межклеточном матриксе. Как и другие полимеры этого класса, ГС представляет гетерогенное семейство макромолекул [327]. Он встречается во многих органах и тканях, входит в состав протеогликанов базальных мембран и является постоянным компонентом клеточной мембраны. Гепарансульфатсодержащие протеогликаны способствуют созданию фильтрационного барьера в почках, вместе с дерматансульфатом обеспечивают прозрачность роговицы. Гепарин синтезируется тучными клетками и является важным компонентом противосвертывающей системы крови, в небольшом количестве обнаруживается в легких, печени и коже.

N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (Арильсульфатаза В) входит в состав соединительной ткани, входящим в структуру различных органов и тканей, в том числе кожи, сухожилий, сердца и кровеносных сосудов, а также дыхательных путей.

Избыточное накопление гликозаминогликанов в органах и тканях приводит к поражению и увеличению органов, содержащих большое количество внеклеточного матрикса. В лизосомах при этом накапливаются не полностью разрушенные гликозаминогликаны, а их олигосахаридные фрагменты, которые выделяются с мочой.

1.1. Мукополисахаридоз I типа

Мукополисахаридоз (МПС) I типа (МКБ10: E 76.0) развивается вследствие отсутствия или резкого снижения активности фермента α -L-идуронидазы, обусловленного мутациями в гене IDUA. Ген картирован на коротком плече хромосомы 4 – 4p16.3. Мутационная блокада работы фермента способствует хроническому прогрессирующему течению заболевания с поражением различных органов и систем: скелетной, сердечно-сосудистой, ЦНС, офтальмологической патологии [165, 199, 264].

Частота встречаемости данного заболевания варьирует от 1:100 000-1:140 000 для синдрома Гурлера, до 1:300 000 и 1:640 000 новорождённых для синдрома Шейе и Моркио [272, 273, 264].

В 1919 г. немецкий педиатр Гертруда Гурлер описала пациентов с характерным поражением скелетной системы, умственной отсталостью и помутнением роговицы. В дальнейшем, этот тип заболевания получил название «синдром Пфаундлера-Гурлера» [174]. Из-за внешнего сходства фенотипа больных с горгульями английский врач Р. Эллис (R. Ellis) в 1936 г. предложил другое название болезни «гаргоилизм». В 1962 г. доктор Шейе, офтальмолог, описал пациента с помутнением роговицы и очень мягкой формой синдрома. Заболевание назвали синдром Шейе и некоторое время считали, что это другая форма мукополисахаридоза [333]. Однако, в 1971 г. выяснили, что синдром Шейе и синдром Гурлер имеют одну и ту же причину - снижение активности фермента альфа-L-идуронидазы. Позже были описаны несколько случаев с промежуточными формами заболевания. Они не подходили ни к тяжелой, ни к легкой форме и были классифицированы как синдром Гурлер-Шейе. Сейчас стало известно, что клинические проявления МПС I типа очень разнообразны, несмотря на то, что причиной их возникновения являются мутации в одном и том же гене.

Таким образом, в настоящее время описаны три фенотипа данного заболевания: синдром Гурлер (МПС II типа - тяжелая форма); синдром Шейе (МПС IS - легкая форма); синдром Гурлер-Шейе (МПС I H/S - промежуточная форма). Выявлено более 90 мутации в гене α -L-идуронидазы (IDUA). При дефиците α -L-идуронидазы в лизосомах накапливаются дерматансульфат и гепарансульфат, что приводит к поражению различных органов и систем [49, 241, 349]. При синдроме Гурлер первые признаки заболевания проявляются уже на первом году жизни. Основные клинические проявления заболевания: низкий рост при пропорциональном телосложении, короткая шея, скафоцефалия, макроцефалия, грубые черты лица, полные губы, широкие ноздри, запавшая переносица, гипертелоризм глаз, маленькие редкие зубы, макроглоссия (фенотип

Гурлер), гепатоспленомегалия, нарушение слуха, пупочная и/или паховая грыжи. Позже развивается глубокая деменция, тугоподвижность в мелких и крупных суставах, сколиоз, кифоз, нарушение слуха и зрения, присоединяется синдром обструктивного апноэ и сердечная недостаточность. В связи с быстрым прогрессированием заболевания, летальный исход возможен на первом десятилетии жизни [174, 275].

Синдром Шейе имеет мягкую клиническую картину. Заболевание дебютирует в возрасте 3-5 лет. Основные проявления болезни: прогрессирующие костные деформации, ограничение движения в суставах верхних и нижних конечностей, легкое огрубление черт лица. Наиболее выраженными клинические проявления становятся к периоду полового созревания [258].

Промежуточная форма МПС IN/S типа (синдром Гурлер-Шейе) характеризуется тугоподвижностью суставов, низким ростом, помутнением роговицы [258]. Первые симптомы болезни появляются в возрасте 3-8 лет: снижается темпы роста. Основные клинические проявления заболевания: диспропорциональное телосложение, умеренная тугоподвижность суставов, негрубые скелетные деформации, килевидная грудная клетка, кифосколиоз, скафоцефалия, макроцефалия. Пациенты часто болеют респираторными заболеваниями, отитами, бронхообструктивным синдромом. Со стороны ЦНС и периферической нервной системы у больных наблюдаются: умеренная задержка психоречевого развития, карпальный туннельный синдром (синдром запястного канала), сообщающаяся гидроцефалия, также характерны гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи [29, 37, 275, 295, 341].

1.2. Мукополисахаридоз II типа

Мукополисахаридоз II типа (Синдром Хантера) (МКБ10: E 76.1) тяжелое, прогрессирующее заболевание, возникающее вследствие недостаточности фермента идуронат-2-сульфатазы. Тип наследования - X-сцепленный

рецессивный, поэтому болеют, в основном, лица мужского пола. Однако, описаны единичные случаи синдрома Хантера у женщин, являющиеся результатом мутации гена IDS на материнской X-хромосоме и асимметричной инактивации отцовской X-хромосомы [94, 366].

Частота встречаемости МПС II типа среди новорождённых мальчиков составляет от 1:100 000 до 1:132 000 [273]. Schaap and Bach в 1980 году провели исследование частоты встречаемости мальчиков с синдромом Хантера в Израиле, которая составила 1:34 000 новорождённых [332].

Ген IDS картирован на длинном плече X-хромосомы Xq28. Спектр мутаций, выявляемых при синдроме Хантера, достаточно большой, однако четкой корреляции между мутациями и клиническим фенотипом не обнаружено [25, 83, 135, 136, 219].

Отсутствие или резкое снижение активности фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов (дерматансульфата и гепарансульфата) в органах и тканях. Заболевание манифестирует в первые годы жизни частыми респираторными инфекциями, отитами, бронхитами, грыжами. Далее происходит огрубление черт лица, формируется гурлероподобный фенотип. Постепенно возникают нарушения координации движений, изменяется поведение, дети становятся агрессивными. В более старшем возрасте возникают тугоухость, ограничение подвижности и контрактуры суставов. Накопление ГАГ в органах и тканях приводит к прогрессирующему поражению различных органов и систем: развитию вторичной кардиомиопатии, недостаточности митрального и аортального клапанов и/или их стенозу, возникновению обструктивных заболеваний дыхательных путей, гепатоспленомегалии, задержке психоречевого развития с последующим регрессом навыков [84, 391, 393, 394].

При тяжелой форме МПС II типа у пациентов в первую очередь происходит тяжелое поражение ЦНС. Больные погибают на первом-втором десятилетии жизни [136].

При легкой форме заболевания дебют клинических проявлений происходит в 7-10 лет. Интеллект у пациентов, как правило, не снижен. В

отдельных случаях возможна умственная отсталость легкой степени. Больные нередко доживают до 30 и более лет [24, 47, 80, 183, 237, 275, 334, 387, 388].

1.3. Мукополисахаридоз III типа

Клиническую картину МПС III типа - синдрома Санфилиппо, впервые описала у пациента с нарушением поведения и регрессом психо-речевого развития в 1963 г. американский педиатр Сильвестра Санфилиппо.

Частота встречаемости МПС III типа варьирует от 1:58 000 до 1:100 000 для МПС IIIA и МПС IIIB [273].

В настоящее время известно четыре подтипа заболевания, обусловленных дефицитом ферментов, участвующих в деградации гепарансульфата: гепаран N-сульфатазы (сульфамидазы) при МПС IIIA типа, альфа-N-ацетилглюкозаминидазы при МПС IIIB, ацетил-КоА- α -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы — при МПС IIIC и N-ацетилглюкозамин 6-сульфатазы при МПС IIID [40, 70]. Заболевание обусловлено мутациями четырех генов, кодирующих данные ферменты: лизосомной α -N-ацетилглюкозаминидазы (МПС IIIA типа) - ген картирован на 17q25.3, ацетил-КоА- α -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы (МПС IIIB типа - ген картирован на 17q21.2, лизосомной N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы (МПС IIIC типа - ген картирован на 8 p11.2-p11.1, сульфамидазы (МПС IIID типа) - ген картирован на 12q14.3. Все ферменты участвуют в метаболизме гепарансульфата, его накопление приводит к тяжелому поражению ЦНС. В данных генах описаны более 200 мутаций, приводящих к развитию различных форм МПС III типа, и их число продолжает увеличиваться [41, 48, 49, 320, 368].

Основные клинические проявления МПС III типа: прогрессирующее поражение центральной нервной системы, дементный синдром, выраженные нарушения поведения [28, 206, 207, 247, 369, 370, 383]. У пациентов развивается нейросенсорная тугоухость, контрактуры в суставах, умеренное огрубление черт

лица [275, 370]. В раннем возрасте дети болеют частыми респираторными заболеваниями, однако, постепенно данная симптоматика регрессирует [370]. Манифестация болезни чаще всего происходит на втором году жизни. Известен случай дебюта заболевания на третьем десятилетии [44]. У пациентов с МПС III типа чаще встречается гепатомегалия, чем спленомегалия [368, 381]

1.4. Мукополисахаридоз IV типа

Мукополисахаридоз, IV типа (Синдром Моркио) впервые описал уругвайский педиатр Morquio L. и английский врач Brailsford J. F. в 1929 г. В настоящее время известно много названий данного заболевания: спондилоэпифизарная дисплазия, хондроостеодистрофия, деформирующая остеохондродистрофия, Моркио-Брайлсфорда синдром, Моркио-Ульриха синдром, К - мукополисахаридоз, эксцентрохондроплазия, синдром Дугве-Мелхиора-Клаузена.

Заболевание обусловлено недостаточностью фермента N-ацетилгалактозамин-6-сульфат-сульфатазы вследствие мутации гена GALNS - (МПС IVA типа) - ген картирован на 16q24.3, дефицитом β -галактозидазы вследствие мутаций в гене GLB1 (МПС IVB типа) - ген картирован на 3p22.3. Данные ферменты участвуют в метаболизме кератансульфата и хондроитинсульфата.

Частота встречаемости заболевания варьирует от 1: 76 000 в Северной Ирландии до 1:640 000 новорожденных в Австралии [272, 273].

Тип наследования - аутосомно-рецессивный. В настоящее время в гене GALNS описано более 220 мутаций, приводящих к развитию заболевания [259].

Основные клинические проявления заболевания: низкий рост, килевидная деформация грудной клетки, деформация скелета, гипермобильность мелких суставов. Важно отметить, что дети с синдромом Моркио имеют нормальный интеллект [31, 100, 107, 160, 256]. У пациентов выявляются снижение зрения и

слуха, гепатомегалия, поражение дыхательной и сердечно-сосудистой систем [160, 167, 256].

Для заболевания МПС IV типа характерны короткие и широкие кости запястья с коническим сужением проксимальных отделов, искривление костей запястья, округление крыльев подвздошной кости, дисплазия вертлужной впадины, вальгусное положение шейки бедренной кости, вальгусная деформация коленных суставов, деформация ребер и короткие, утолщенные ключицы. [166]. По рентгенограммам позвоночника была описана аномальная форма позвонков с клювовидной деформацией в задней части, платиспондилия, одонтоидная гипоплазия, пояснично-грудной кифоз. Основным признаком синдрома Моркио, не встречающийся при других видах МПС - гипермобильность мелких суставов и деформация запястий [31].

У больных с МПС IV типа часто встречается подвывих тазобедренных суставов и нестабильность коленных суставов. Одонтоидная гипоплазия в сочетании со слабостью связочного аппарата может привести к атлантоаксиальной нестабильности, впоследствии - к сужению спинномозгового канала и компрессии спинного мозга [347].

У большинства пациентов выявляется классический фенотип заболевания, однако у части больных, при отсутствии типичных внешних проявлений, могут развиваться тяжелые поражения других систем, например, кардиореспираторные нарушения [363].

Продолжительность жизни пациентов с МПС IV типа варьируется от 10 до 20 лет, однако часть пациентов доживает до преклонного возраста [363]. Нарушение дыхательной функции – одна из главных проблем у больных с синдромом Моркио. Оно может быть вызвано обструктивными и рестриктивными процессами [52, 256]. Рестриктивные заболевания могут развиваться в связи с укорочением и деформацией грудной клетки, нарушением подвижности диафрагмы [52]. Одним из первых признаков поражения дыхательной системы является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [165].

По данным Christian J. Hendriksz с соавторами у пациентов с болезнью Моркио поражение сердечно-сосудистой системы незначительно. Так, у взрослых пациентов описана аномально высокая ЧСС и артериальная гипертензия [165]. Дыхательные нарушения, характерные для этого типа МПС, могут приводить к кардиоваскулярным осложнениям, например – к легочной гипертензии с последующим развитием легочного сердца.

1.5. Мукополисахаридоз VI типа

Пациенты с МПС VI типа (синдромом Марото-Лами) впервые были описаны в 1963 году докторами Пьером Марото (Pierre Maroteaux) и Морисом Лами (Maurice Lamy) [236].

Частота встречаемости данного заболевания составляет 1:320 000 новорожденных, родившихся живыми [4, 87, 273].

Распространенность МПС VI типа среди пациентов с различными типами МПС варьирует от 2 - 4% в Скандинавии (Швеция, Норвегия и Дания) [231, 232] до 8 % в Нидерландах [301]. По результатам селективного скрининга, проведенного в Бразилии и Северной Португалии, выявлен высокий риск рождения детей с синдромом Марото–Лами. Пациенты с МПС VI типа в этих странах были диагностированы в 18,5 и 16% случаев среди пациентов с различными типами МПС [295, 389, 400].

Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Заболевание обусловлено мутациями в гене ARSB. Ген картирован на длинном плече 5 хромосомы (5q13-5q14). Известно более 130 мутаций в гене ARSB, приводящих к развитию заболевания. Отсутствие или снижение активности арилсульфатазы В (N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы) приводит к отложению в лизосомах дерматансульфата [8, 11, 189, 221]. Хондроитин 4-сульфат так же является патогенетическим фактором развития заболевания [91, 172, 223].

Арилсульфатаза В является важным ферментом, отвечающим за структуру соединительной ткани. При ее недостаточности возникает патология костно-суставной системы, сердца и кровеносных сосудов, а также дыхательных

По данным Christian J. Hendriksz с соавторами у пациентов с болезнью Моркио поражение сердечно-сосудистой системы незначительно. Так, у взрослых пациентов описана аномально высокая ЧСС и артериальная гипертензия [165]. Дыхательные нарушения, характерные для этого типа МПС, могут приводить к кардиоваскулярным осложнениям, например – к легочной гипертензии с последующим развитием легочного сердца.

1.5. Мукополисахаридоз VI типа

Пациенты с МПС VI типа (синдромом Марото-Лами) впервые были описаны в 1963 году докторами Пьером Марото (Pierre Maroteaux) и Морисом Лами (Maurice Lamy) [236].

Частота встречаемости данного заболевания составляет 1:320 000 новорожденных, родившихся живыми [4, 87, 273].

Распространенность МПС VI типа среди пациентов с различными типами МПС варьирует от 2 - 4% в Скандинавии (Швеция, Норвегия и Дания) [231, 232] до 8 % в Нидерландах [301]. По результатам селективного скрининга, проведенного в Бразилии и Северной Португалии, выявлен высокий риск рождения детей с синдромом Марото–Лами. Пациенты с МПС VI типа в этих странах были диагностированы в 18,5 и 16% случаев среди пациентов с различными типами МПС [295, 389, 400].

Тип наследования - аутосомно-рецессивный. Заболевание обусловлено мутациями в гене ARSB. Ген картирован на длинном плече 5 хромосомы (5q13-5q14). Известно более 130 мутаций в гене ARSB, приводящих к развитию заболевания. Отсутствие или снижение активности арилсульфатазы В (N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы) приводит к отложению в лизосомах дерматансульфата [8, 11, 189, 221]. Хондроитин 4-сульфат так же является патогенетическим фактором развития заболевания [91, 172, 223].

Арилсульфатаза В является важным ферментом, отвечающим за структуру соединительной ткани. При ее недостаточности возникает патология костно-суставной системы, сердца и кровеносных сосудов, а также дыхательных

путей. Исследования, проведенные группами авторов, показали, что накопление дерматансульфата способствует развитию патологии сердечно-сосудистой системы и поражению суставов [19, 72, 179, 344, 345, 346, 352].

Для постановки диагноза, помимо снижения активности арилсульфатазы В до <10% от нормы в клетках культивируемых фибробластов или лейкоцитах периферической крови, необходимо определение активности другого сульфатазного фермента с целью исключения множественной сульфатазной недостаточности. Помимо множественного дефицита сульфатазы, дифференциальный диагноз проводится с другими формами МПС, сиалидозом и муколипидозом [106, 380].

Клинические проявления заболевания гетерогенны, возраст начала заболевания варьирует от нескольких месяцев до первого десятилетия жизни [348]. Первые симптомы заболевания, как правило, выявляются на первом году жизни, однако, известны случаи медленного прогрессирования заболевания [132, 164, 294, 364].

При быстро прогрессирующем течении синдрома Марото-Лами у пациентов выявляется выраженная задержка роста, ребенок перестает расти к 3-4 году жизни, достигая 120 см [357]. Постепенно нарастает тугоподвижность в крупных и мелких суставах, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность. Достаточно рано происходит огрубление черт лица по типу гаргоилизма: выступающие лобные бугры, запавшая переносица, макрогlossия, гипертрофия десен, задержка прорезывания зубов. Практически у всех пациентов наблюдаются гипертрихоз, деформация грудной клетки, контрактуры, сколиоз или кифоз, гепатоспленомегалия, пупочная или/и паховая грыжи, шумное дыхание, одышка, частые риниты, синуситы, отиты.

К нарушению зрения приводит не только прогрессирующее помутнение роговицы, но и поражение зрительного нерва в результате его сдавления или развития гидроцефалии [202].

На втором десятилетии развиваются тяжелое обструктивное поражение легких и дыхательная недостаточность, требующая постановки трахеостомы

[158, 159]. Следует отметить, что интеллектуальное развитие пациентов остается в пределах нормы.

С возрастом появляются осложнения, требующие хирургического вмешательства: стеноз или регургитация клапанов сердца, которые требуют проведения эндопротезирования. Тяжелое поражение суставов, особенно тазобедренных, требует проведения артропластики. При деформации кисти по типу «когтистой лапы» вследствие развития карпального туннельного синдрома необходимо проведение декомпрессии срединного нерва [76]. Выраженная деформация позвоночника, стеноз позвоночного канала в шейном отделе также требует хирургической коррекции [275].

Медленно прогрессирующие формы Синдрома Марото-Лами характеризуются более поздней манифестацией клинической симптоматики. Однако, даже при медленно прогрессирующем течении после второго десятилетия у пациентов могут развиваться ортопедические осложнения, дефекты сердечных клапанов, ухудшение легочной функции [374].

В последнее время описаны промежуточные формы заболевания, так как нет четких описательных критериев определения тяжести заболевания. Например, тяжелая симптоматика может развиваться в пределах одной системы до степени, требующей серьезного хирургического вмешательства [352, 376].

1.6. Поражение дыхательной системы у больных с мукополисахаридозом

Респираторные нарушения встречаются при всех типах МПС. Патология ЛОР-органов является одними из первых симптомов заболевания [103, 181, 217, 222, 326, 336].

Поражение дыхательной системы обусловлено накоплением гликозаминогликана в клетках верхних и нижних дыхательных путей, что приводит с раннего возраста к частым респираторным заболеваниям. У больных

наблюдаются одышка, кашель, храп, рецидивирующие бронхиты, пневмонии [314]. Для всех пациентов с различными типами МПС характерно шумное дыхание, что связано не только с деформациями лицевого скелета, но и с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки и ротоглотки. Разрастанию лимфоидной ткани способствуют частые инфекции. В большинстве случаев у пациентов в раннем возрасте встречаются риниты.

Отиты возникают за счет нарушения оттока слизи из пазух и закупорки евстахиевых труб. Рецидивирующие отиты у детей в сочетании с нейросенсорной тугоухостью приводят к возникновению смешанной тугоухости [269, 291]. Этому способствует и гипертрофия аденоидов. Частым осложнением заболевания является экссудативный средний отит. Достаточно часто возникает кондуктивная тугоухость, а при наличии у пациента нейросенсорной тугоухости патология может носить смешанный характер. Нейросенсорная тугоухость встречается у большей части детей, что заметно ухудшает качество жизни, затрудняя и без того сложный контакт с ребенком. В случаях возникновения рецидивирующих отитов показана санация очагов инфекции носоглотки и ротовой полости. По показаниям проводится аденотомия. Слухопротезирование у пациентов с различными типами МПС очень часто не дает желаемого результата в связи с особенностями психического развития. Однако, ранняя диагностика нарушений слуха даёт возможность подобрать необходимую терапию и методы педагогической коррекции для сохранения способности детей к обучению и общению.

Накопление ГАГ приводит к макроглоссии, вызывает гипертрофию аденоидов и/или миндалин. Иногда чрезмерное разрастание ткани черпаловидных хрящей, черпаловидно-надгортанных складок приводит к появлению свистящего дыхания и нарушению проходимости дыхательных путей [17, 265, 343]. Известно, что моделирующее воздействие ЦНС на работу органов дыхания происходит с помощью механизма обратной связи регулирования напряженности газов в артериальной крови, уровнем РН и механическими факторами работы легких. Для достижения нормальной вентиляции легких

необходима скоординированная деятельность грудной клетки и мышц верхних дыхательных путей [195]. При отсутствии нормальной вентиляции лёгких могут возникнуть тяжелые нарушения дыхания, в том числе нижних дыхательных путей. Тяжелые обструктивные поражения могут привести к нарушению кислотно-основного равновесия, гипоксемии.

Накопление ГАГ в трахеобронхиальном хряще часто приводит к развитию вторичной трахеобронхомалии [268, 292, 336].

Обструкции верхних дыхательных путей способствуют увеличению глоточных и небных миндалин, сужение трахеи и бронхов, утолщение голосовых связок и увеличение языка [342]. Голос становится хриплым, низким. Кроме того, обструкция верхних дыхательных путей может сочетаться с рестриктивными заболеваниями легких, течение которых может часто отягощаться деформацией скелета и грудной клетки [340].

Обструкция верхних дыхательных путей, приводящая к синдрому апноэ во сне, является частым осложнением у пациентов с различными типами МПС. Апноэ во сне оценивают с помощью полисомнографии. Патогенетическими факторами развития обструктивной болезни являются сужение просвета бронхов [340] и трахеобронхомалия. Особенности фенотипа пациентов: плоская спинка носа, короткая шея, высоко расположенный надгортанник, аномалия нижней челюсти, аномалии строения шейных позвонков, гиперплазия десен, повышенная секреция слизи и ограничение подвижности верхней и нижней челюсти способствуют возникновению хронических риносинуситов, рецидивирующих отитов и выраженным нарушениям дыхания, что также приводит к появлению синдрома обструктивного апноэ во сне [181, 216, 265, 266, 268, 340].

Следует отметить, что синдром обструктивного апноэ сна еще недостаточно изучен у больных с МПС. В литературе описано лишь несколько исследований, посвящённых данной проблеме. Недостаточно сведений о распространении и тяжести течения данного состояния у пациентов этой группы [51, 217, 246, 304].

СОАС или длительная гиповентиляция выявляется более, чем у 80% пациентов с МПС по данным John A и Semenza GL с соавторами [181, 336]. При некорректном лечении данного состояния гиповентиляция может привести к развитию сердечно-легочной недостаточности, которая является одной из самых распространённых причин летального исхода у пациентов с сердечно-легочной патологией [336].

К рестриктивной болезни легких приводит наличие деформации грудной клетки, нарушение её подвижности, патология позвоночника в сочетании с увеличением живота. Течение заболевания осложняется рецидивирующими пневмониями [222].

Дыхательные нарушения усугубляются забросом пищи или слюны в трахею и бронхиальное дерево, что приводит к развитию рецидивирующих аспирационных бронхитов и пневмоний [3].

Большая часть пациентов с МПС имеет аномалии строения трахеи: непропорционально длинную трахею по отношению к деформированному и укороченному шейному отделу позвоночника. Поражение шейных позвонков, а также грудного и поясничного отдела позвоночника может привести к ослаблению дыхательных мышц, усилению кашля и уменьшению выделения мокроты, и является одним из факторов возникновения рецидивирующих пневмоний [375, 376]. При оценке легочной функции необходимо учитывать возраст пациента. У детей младшего возраста в связи с активным ростом показатели легочной функции могут оставаться в пределах нормальных величин в течение достаточно продолжительного периода времени [261, 355]. Для обследования дыхательной системы используют эндоскопические методы, рентгенографию, компьютерную томографию. Выполнение части этих манипуляций невозможно без применения медикаментозной седации, что связано с определенным риском возникновения побочных эффектов при применении анестетика [357, 376].

Переносимость физической нагрузки у пациентов с МПС оценивается с помощью теста 6-минутной или 12-минутной ходьбы [159, 161, 263, 378, 379].

Результаты данного теста можно использовать для оценки выносливости и качества жизни пациентов, а также в качестве дополнительных критериев оценки эффективности лечения и реабилитации [119].

1.7. Поражение опорно-двигательного аппарата

Патология опорно-двигательного аппарата встречается у всех пациентов с различными типами МПС [85, 275]. Суставной синдром у пациентов с МПС встречается примерно в 80% случаев [66, 128, 322]. Механизмы развития патологических изменений костно-суставной системы при МПС еще до конца не изучены. В исследованиях на животных получены результаты об участии воспалительных цитокинов в данном процессе, хотя клинические признаки воспаления у пациентов с МПС отсутствуют. Основными клиническими проявлениями являются изменения скелета по типу множественного дизостоза, контрактуры крупных и мелких суставов. Наиболее тяжелое поражение со стороны скелетной системы встречается при синдроме Гурлера, тяжелом течении синдрома Хантера, болезни Марото-Лами [378, 379]. При МПС III типа костно-суставные изменения менее выражены и проявляются на более поздних этапах заболевания. Что касается МПС IV типа, то для него характерны выраженные деформации скелета и гипермобильность суставов [199].

По данным Neufeld E.F. и соавторов, при легких формах МПС костные деформации являются наиболее ранним признаком заболевания [275].

Рентгенологические проявления опорно-двигательного аппарата у пациентов с различными типами МПС получили название «множественный дизостоз», который развивается в результате нарушения эндохондрального и мембранного роста [66]. Типичными скелетными изменениями являются макроцефалия, аномальная форма позвонков, широкие лопатообразные ребра, короткие ключицы, утолщение диафизов, дисплазия головки бедренной кости, вальгусная деформация коленных суставов. Гиперплазия передней части тел

позвонков и гипоплазия эпифизов на границе грудного и поясничного отделов способствует формированию грудопоясничного кифоза [66].

В более позднем возрасте выявляется компрессия спинного мозга, которая является жизнеугрожающим фактором для пациента [82, 210, 378].

Для всех пациентов с различными типами МПС характерен низкий рост. По данным литературы известно, что сочетание структурных изменений в костях и изменение скорости эндохондриального окостенения приводит к замедлению роста [297]. У пациентов с тяжелым течением заболевания рост не превышает 100 см, при легких формах - 160-165 см [345].

Изменения со стороны костно-суставной системы неуклонно прогрессируют и достаточно часто требуют оперативного вмешательства [358, 377, 379]. Контрактуры в плечевых, локтевых, лучезапястных суставах, сгибательные контрактуры пальцев и клешневидная деформация кисти приводят к резкому ограничению двигательных возможностей пациента, нарушению мелкой моторики. Аккумуляция гликозаминогликанов в теносиновиальной области приводит к сдавлению срединного нерва в запястном канале и формированию карпального туннельного синдрома [379].

При тяжелых формах МПС патология костно-суставной системы может развиваться на первом году жизни, когда в результате гипоплазии передней части тел позвонков на границе грудного и поясничного отделов у ребенка развивается тяжелый кифосколиоз. Грудная клетка уплощена, углубляется поясничный лордоз, у пациента характерный вид: плечи опущены вниз и вперед, а живот выступает вперед. Кифоз ограничивает дыхательную экскурсию грудной клетки, постепенно снижается жизненная емкость легких [3, 379].

Для клинической картины МПС также характерна дисплазия тазобедренных суставов, что приводит к выраженной дислокации головки бедренной кости и потере способности самостоятельно передвигаться [359].

Для верификации скелетных аномалий у пациентов с различными типами МПС примеряются методы ультразвуковой диагностики, рентгенологические исследования. Компьютерная томография (КТ) – наиболее информативный

метод рентгенодиагностики. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника должна выполняться один раз в 1-3 года с захватом участков потенциального сдавления спинного мозга: затылочно-шейный, шейно-грудной и грудо - поясничный отделы [210, 358, 395].

1.8. Офтальмологическая патология

Наиболее часто у пациентов с МПС встречаются прогрессирующее помутнение роговицы и рефракционные аномалии (астигматизм, близорукость, дальнозоркость). Данные изменения могут привести к снижению остроты зрения и светочувствительности [90, 160, 167, 356]. Помутнение роговицы в более агрессивной форме протекает у пациентов с МПС I и VI типов [30, 295]. При синдроме Марото-Лами помутнение роговицы встречается 95% случаев, из них у 37% заболевание протекает тяжело. Выраженное утолщение роговицы делает невозможным определение внутриглазного давления и осмотр сетчатки и зрительного нерва. Описаны случаи ночной слепоты и снижения зрения у пациентов с разными типами МПС. Ретинопатия наиболее часто встречается при МПС I и МПС II типов.

Возможно сочетанного поражения глаз, включающие в себя одновременное наличие катаракты, глаукомы, ретинопатии, отека и атрофии зрительного нерва [73, 98, 175, 192, 281].

Достаточно часто у пациентов с МПС выявляется патология зрительного нерва: слабый или умеренный отек встречается у 50% больных с МПС VI типа, атрофия зрительного нерва диагностируется в 15% случаев [162]. Реже возникает экскавация диска зрительного нерва в связи с повышением внутриглазного давления [356].

Отек зрительного нерва может быть связан с повышением внутричерепного давления, накоплением ГАГ в ганглиозных клетках

зрительного нерва или его сдавлением утолщенной твердой мозговой оболочкой по ходу нерва [141]

Всем пациентам с различными типами МПС рекомендуется регулярное офтальмологическое обследование в соответствии с тяжестью заболевания и возрастом пациентов [166, 167].

Помимо рутинных методов исследования офтальмологи активно используют определение зрительных вызванных потенциалов, особенно при невозможности осмотра глазного дна и диска зрительного нерва.

Для лечения офтальмологической патологии у пациентов с различными типами МПС применяются корректирующие очки, лекарственные препараты, хирургические вмешательства. Для устранения выраженного помутнения роговицы с потерей зрения возможна пересадка роговицы (пенетрирующая кератопластика). Однако, трансплантат роговицы может подвергаться повторному помутнению [192, 219, 363]

При повышении внутричерепного давления, атрофию зрительного нерва и полную утрату зрения можно предотвратить наложением вентрикулоперитонеального шунта. Также рассматривается возможность нейрохирургической декомпрессии зрительного нерва.

1.9 Патология центральной и периферической нервной системы

Дебют клинических проявлений со стороны ЦНС наблюдается в основном на 2–6 годах жизни, однако, возможно и более раннее или позднее их начало [1, 228, 257]. Первыми симптомами заболевания являются задержка моторного и психоречевого развития. Далее присоединяются нарушения поведения (в том числе, аутистического спектра), инверсия сна, тревожность, гиперактивность, нарушение формирования навыков опрятности [93, 267, 321, 369].

Достаточно часто поражение ЦНС является единственным симптомом заболевания, поскольку фенотипические изменения могут быть минимальными,

а поражения внутренних органов – отсутствовать. У пациентов данной группы встречаются ложноотрицательные результаты скрининговых тестов на определение ГАГ в моче, что существенно затрудняет процесс постановки диагноза [46, 121, 275, 302].

С возрастом неврологические проявления прогрессируют, возникает судорожный синдром, синдром запястного канала, гидроцефалия, патология спинного мозга и компрессионные невропатии. Реже встречается шейная миелопатия, нестабильность атлантоокципитального сочленения, нестабильность или компрессия спинного мозга [170, 313, 331, 394, 395].

Синдром запястного канала (карпальный туннельный синдром) вызванный сдавлением срединного нерва вследствие накопления ГАГ в мышечных каналах сгибателей характеризуется онемением пальцев рук. У пациентов с различными видами МПС в возрасте от 5 до 10 лет карпальный тоннельный синдром наблюдается довольно часто, и при отсутствии лечения может привести к необратимой контрактуре дистальных межфаланговых суставов, а также к нарушению или полной потере чувствительности пальцев и к парезу мышц тенара. Из-за когнитивной недостаточности пациенты не всегда могут сообщать о болевых ощущениях, постепенно кисть теряет свои функции. Пациентам с нарушением функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам электромиографии показана операция декомпрессии нервных стволов, которая приводит улучшению функции. Частота рецидивов карпального тоннельного синдрома у пациентов с различными типами МПС неизвестна. [378].

Повышение внутричерепного давления у пациентов с МПС связано с утолщением твердой мозговой оболочки и дисфункцией ресничек паутинной оболочки. Наиболее часто у детей развивается гидроцефалия, которая является достаточно грозным осложнением заболевания. Диагноз выставляется на основании данных компьютерной томографии или МРТ головного мозга. Иногда возникают большие затруднения в его постановке, поскольку расширение желудочков может быть связано с другой патологией, возникающей у пациентов

данной группы, а клинические проявления гидроцефалии обычно отсутствуют [40,41].

У пациентов с МПС часто встречается компрессионная миелопатия шейного отдела позвоночника, хотя описано поражение и других отделов спинного мозга. Постепенно возникает слабость в конечностях, нижний спастический парез [77, 218, 350]. Наличие миелопатии требует тщательного наблюдения, и в ряде случаев - оперативного вмешательства. Аккумуляция гликозаминогликанов в области зубовидного отростка является причиной стеноза и компрессии спинного мозга в шейном отделе позвоночника. Постепенно может формироваться тетрапарез [377, 379, 389].

Большая часть пациентов с различными типами МПС имеет выраженные поведенческие нарушения, а также интеллектуальную недостаточность различной степени выраженности. В основном, это дети с МПС II, МПС III, реже – с тяжёлыми формами МПС I, МПС VI типа. Пациенты расторможены, гиперактивны, агрессивны. У части пациентов, преимущественно с МПС III и МПС II типов, возникает регресс моторного и психоречевого развития, вплоть до полной утраты навыков [338].

Достаточно тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением со стороны ЦНС является судорожный синдром [54, 308, 330]. У большей части пациентов развиваются генерализованные тонико-клонические приступы. По данным литературы, у пациентов в возрасте до трёх лет с МПС III типа ЭЭГ бодрствования соответствовала возрастной норме [23]. По мере прогрессирования заболевания появлялись выраженные изменения на ЭЭГ, прогрессирующие с возрастом. У части пациентов с МПС IIIA, имеющих выраженные нарушения поведения и расстройства сна, выявлена ночная лобная эпилепсия. На ЭЭГ это регистрируется появлением эпилептиформной активности в лобной доле частотой 2,5 Гц в виде спайк-волновой активности во время бодрствования [330].

Всем пациентам с различными типами МПС, особенно, при тяжелом течении заболевания, необходимо проведения полного неврологического и офтальмологического обследования не менее одного раза в год.

Проведение МРТ головного мозга, МРТ позвоночника, электрофизиологических тестов для оценки синдрома запястного канала, ЭЭГ, включая видео ЭЭГ-мониторинг, проводится в соответствии с клиническими показаниями и возрастом пациента.

Терапия неврологических нарушений при мукополисахаридозах включает в себя хирургические методы коррекции синдрома запястного канала, компрессии спинного мозга. В ряде случаев показано шунтирование гидроцефалии. Также проводится медикаментозная терапия судорожного синдрома и поведенческих нарушений [43].

При среднетяжелом и тяжелом течении болезни ограничение подвижности нижней челюсти, в сочетании с тяжелым поражением ЦНС, приводит к нарушению глотания. У пациентов развиваются признаки псевдобульбарного или бульбарного синдрома [309].

1.10. Поражение сердечно-сосудистой системы

В первых сообщениях о синдроме Гурлера и синдроме Хантера поражение сердца не было описано. Начиная с 1940-50гг. были опубликованы детальные патологоанатомические исследования сердца у пациентов с клиническим диагнозом МПС (раннее именовавшимся «гаргоилизм») [116, 223]. Данные морфологических исследований появились задолго до того, как была открыта биохимическая основа мукополисахаридозов. В 1965 году Victor McKusick, кардиолог по специальности, один из основателей современной клинической генетики, создал классификацию МПС, где выделил кардиологические нарушения при болезнях накопления [243, 244]. Первые исследования поражения сердца были проведены у 15 пациентов с МПС I и II типов, у которых

диагноз был подтвержден с помощью энзимодиагностики [208]. Renteria VG и авторы в 1976 году описали поражение сердца у 5 пациентов с синдромом Гурлера, у которых были выявлены изменения коронарных артерий, всех сердечных клапанов и стенок миокарда [310].

В настоящее время известно, что кардиоваскулярные изменения встречаются при всех типах мукополисахаридозов, но особенно часто они выявляются при МПС I, II и VI типов, реже - при МПС III и IV типов, а частоту встречаемости данной патологии при МПС VII типа сложно оценить ввиду разобщенности данных.

В основе патогенеза изменений сердечно-сосудистой системы лежит прогрессирующее накопление гликозаминогликанов (ГАГ) в области клапанного аппарата, в миокарде и эндокарде, в стенках коронарных артерий и магистральных сосудов. Патогенез в настоящее время остается неизвестным. Вероятно, гликозаминогликаны инициируют воспалительный процесс путем активации Toll-подобного рецептора 4, что приводит к повышению активности протеаз [61, 65, 213, 344].

Вследствие отложения ГАГ клапаны сердца утолщаются, возникает регургитация, либо стеноз. В ряде случаев возможно формирование гипертрофии мышечной ткани сердца, уменьшение ее эластичности, нарушение проводимости, поражение коронарных артерий [155, 213].

В последнее время основной причиной развития сердечной недостаточности считают накопление дерматансульфата в сердце и кровеносных сосудах, он является компонентом ткани сердца. Вследствие высокой тропности дерматансульфата к тканям сердца объясняется тяжелая патология в случае МПС I, II, VI типов [213].

При поражении митрального клапана его створки значительно утолщаются, преимущественно по краям, и приобретают плотность, как у хрящей. В подклапанном аппарате митрального клапана происходит укорочение сухожильных хорд и утолщение папиллярных мышц, что приводит к изменению размеров, формы и плохой подвижности створок клапана. Отложения

кальцификатов обычно возникают в области кольца митрального клапана. Аортальный клапан имеет сходную картину прогрессирующего поражения и дисфункции [310, 362].

Поражение коронарных сосудов остается наименее изученной патологией в настоящее время. Накопление ГАГ в интима больших эпикардиальных коронарных артерий при быстро прогрессирующих формах болезни приводит к диффузному сужению просвета артерий, питающих непосредственно саму ткань сердца. Диффузная интимальная пролиферация из-за отложений ГАГ в крупных эпикардиальных коронарных артериях может возникать рано, особенно при быстро прогрессирующем типе, обуславливая сильное сужение просвета, что может потребовать хирургическое вмешательство. В связи с сужением артерий, у таких пациентов появляются клинически выраженная артериальная гипертензия [61, 169, 387]; Возможно расширение восходящей части аорты, и значительное уменьшение эластичности стенок аорты. ГАГ влияет на синтез тропоэластина, что ведет к уменьшению синтеза эластина и изменению его структуры [387, 169].

Braunlin EA с соавторами (1992) опубликовали данные стеноза коронарных сосудов у пациентов с МПС, диагностированных посмертно, что подвигло врачей проводить селективную коронарографию детям с синдромом Гурлера перед ТГСК [60, 62, 63].

Kettles DI с соавторами описали случай летального исхода у мальчика с синдром Хантера, имеющего в анамнезе, помимо поражения митрального и аортального клапанов, аневризму на верхушке левого желудочка, хотя при жизни патология коронарных сосудов не была обнаружена [195]. Oudit GY и коллектив авторов описали аневризму ЛЖ у 22 летнего молодого человека с синдромом Марото-Лами [285].

Магистральные сосуды у пациентов с МПС могут иметь утолщенные стенки, но при этом быть суженными или дилатированными [228, 307]. Обследования, проведенные на небольшой выборке пациентов с МПС I и II типов, показали, что в 30% у детей выявляется диффузное сужение грудного и

брюшного отдела аорты. Уменьшение просвета может развиваться в устье аорты, типичной локации для коарктации. Данная патология часто требует хирургического вмешательства. Также, из-за сужения артерий, у пациентов с МПС I и II типов развивается системная гипертензия. Значительно реже она встречается при других типах МПС [246, 383, 359].

Работы, посвященные патологии сердечно-сосудистой системы при МПС III и IV типа, встречаются редко. Описаны случаи сочетания гипертрофии миокарда левого желудочка и стеноза аортального клапана у пациента с МПС IIIВ типа, а также развитие фибрилляции предсердий [16, 367].

Van Nove и соавт. в 2003 году описали случаи с медленно прогрессирующим течением МПС IIIА типа. У больного в 45 лет были выявлены артериальная гипертензия, концентрическая необструктивная кардиомиопатия и фибрилляция предсердий. В связи с быстрым прогрессированием кардиологических проявлений, в 53 года пациенту проведена чрескожная эндомиокардиальная биопсия, которая выявила увеличение кардиомиоцитов с повышенным содержанием кислых мукополисахаридов. У пациента не было изменений фенотипа, неврологической дисфункции, патологии скелета, роговицы, висцеромегалии, однако, активность ферментов в крови была резко снижена. Диагноз МПС III типа сомнения не вызывал. Это пример пациента с синдромом Санфилиппо, клиническая картина болезни которого была представлена кардиомиопатией и отсутствием неврологического дефицита [370].

Нарушения проводимости и синусная тахикардия описаны у 44% пациентов с МПС VI типа и у 7% детей синдромом Хантера [34]. В некоторых историях болезни зафиксировано развитие полного атриовентрикулярного блока с необходимостью кардиостимуляции и наступление внезапной смерти. У одного пациента с МПС VI типа (исход - внезапная смерть) был обнаружен фиброз проводящей системы с инфильтрацией ГАГ [108,186, 193]. Системную гипертензию в анамнезе имели лишь 2% пациентов не получавших лечение. Однако, контроль АД в момент включения пациентов в HOS (Hunter Outcome Survey) выявил, что 25% пациентов до 18 лет имели неадекватно высокое для

своего возраста АД. Хотя единичный подъем АД не говорит о диагнозе гипертензии, это должно быть сигналом для дальнейшего наблюдения таких пациентов, потому что гипертензия поддается лечению. Повышенное АД способствует увеличению кардиоваскулярного риска и развитию заболеваний почек у взрослых людей без синдрома Хантера [84, 187], но ее влияние на долгосрочное вовлечение сердечно-сосудистой системы при данной патологии неизвестно.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению, кардиомиопатии (КМП) - это гетерогенная группа заболеваний миокарда с наличием структурных и функциональных нарушений, которые не объясняются ограничением кровотока вследствие ишемической болезни сердца или повышенной нагрузкой давлением [114, 234].

При кардиомиопатии выявляется гипертрофия миокарда или дилатация камер сердца, возникающая вследствие различных причин, часто имеющая генетическую природу.

По данным классификации кардиомиопатий, предложенной в 2006 году американской ассоциацией кардиологов, термин «первичное заболевание миокарда» используется в случае, если сердце является единственным или преимущественно пораженным органом, в остальных случаях имеет место - вторичная кардиомиопатия [234]. Данная классификация требовала доработки, так как при первичных кардиомиопатиях могут встречаться экстракардиальные проявления, а при вторичных КМП может иметь место патология только сердечно-сосудистой системы [2]. При постановке диагноза гипертрофическая кардиомиопатия сложно разделить состояния, обусловленные гипертрофией кардиомиоцитов от заболеваний, при которых инфильтрация интерстиция или внутриклеточное отложение продуктов метаболизма приводит к увеличению толщины стенок ЛЖ и массы миокарда. Неинвазивные методы исследования (ЭхоКГ или МРТ) в данном случае мало информативны. Из-за очагового характера поражения сердечной мышцы гистологические исследования тоже не всегда помогают в верификации диагноза [2, 297, 336]. Seward J.B. соавторами

предложил термин инфильтративная кардиомиопатия. Она характеризуется отложением «субстрата», в толщину стенки ЛЖ, или дилатацией камер сердца, например - при амилоидозе, образованием аневризм, например - при саркоидозе [336].

Важно подчеркнуть, что толщина стенки не обязательно является показателем гипертрофии. Инфильтративные расстройства с накоплением аномальных веществ в миоцитах или интерстиции миокарда могут привести к увеличению толщины стенки без фактической гипертрофии миоцитов. При инфильтративной кардиомиопатии часто встречается низковольтный комплекс QRS. Инфильтративные заболевания сердца обычно характеризуются прогрессирующей диастолической дисфункцией, которая предшествует развитию систолической дисфункции. Увеличение массы миокарда, характерное для большинства инфильтративных заболеваний, как правило, не является определяющим фактором выживания. [336.]

Таблица 1.2 - Краткое изложение генетики наследственных кардиомиопатий [239]

Наследственная инфильтративная кардиомиопатия	Заболевания	Продукт накопления	Тип наследования	Ген
Экстракардиальная				
Амилоидоз сердца, транстиретин-обусловленный	амилоидоз	амилоид	Аутосомно-доминантный	TTR
Наследственный гемохроматоз	Нарушение обмена железа	железо	Аутосомно-рецессивный (типы 1-3) Аутосомно-доминантный (тип 4)	HFE (тип 1) HJV, HAMP (тип 2) TFR2 (тип 3) SLC40A1 (тип 4)
Первичная гипероксалурия (оксалоз сердца)	Нарушение метаболизма гликоксилата	оксалат кальция	Аутосомно-рецессивный	AGXT (тип 1) GRHPR (тип 2) HOGA (тип 3)
Интракардиальная				
Атаксия Фредрейха	Нарушение обмена железа	железо	Аутосомно-рецессивный	FXN
Мукополисахаридозы	Лизосомные болезни накопления	гликозаминогликаны	Аутосомно-рецессивный (типы I, III, IV, VI, VII, IX) Х-сцепленный рецессивный -	IDUA (I) IDS (II) SGSH, NAGLU, HGSNAT, GNS (II)

			тип II	GLANS, GLB1 (IV) ARSB (VI) GUSB (VII) HYAL1 (IX)
Болезнь Фабри	Лизосомные болезни накопления	гликосфинголипиды (глоботриазилцерамид)	X-сцепленный рецессивный	GLA
Болезнь Данон	Болезни аутофагии	гликоген	X-сцепленный рецессивный	LAMP2
PRKAG2 синдром (недостаточность сердечной фосфоорилаз киназы)	Болезни накопления гликогена	гликоген	Аутосомно-доминантный	PRKAG2

Продолжение таблицы 1.2

Согласно предложенной классификации, внутриклеточное накопление метаболитов не исключает диагноза гипертрофическая кардиомиопатия, критерием которой является увеличение толщины стенки или массы желудочков без гемодинамической перегрузки (артериальной гипертензии, клапанной патологии), однако для данной группы заболеваний наиболее правильно использовать термин «инфильтративная кардиомиопатия».

Классификация КМП предложенная Macon B.J. [234] в 2013 г. дополнена следующими понятиями системы MOGE(S) (морфофункциональный фенотип (M- morphofunctional phenotype), поражение органов (O- organ(s) involvement), генетическое наследование (G- genetic inheritance pattern), этиологическую аннотацию (E- etiological annotation), включая генетический дефект или лежащий в его основе заболевание / субстрат и функциональное состояние (S- functional status) заболевания с использованием стадии Американского колледжа кардиологии /Американской кардиологической ассоциации и функционального класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). В настоящее время диагноз кардиомиопатия ставится на основании полученных клинических, генетических, морфологических изменений результатов у конкретного пациента [27].

Течение сердечной недостаточности (СН) при МПС имеет прогрессирующий характер. Трудности диагностики этого состояния связанный с неспецифичностью клинической симптоматики, отсутствием жалоб,

характерных признаков нарушения кровообращения на ранних этапах ее развития, вызывает особый интерес. Вместе с тем диагностика важна для своевременного назначения терапии с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования сердечной недостаточности.

В последние годы в качестве маркера ранней стадии хронической сердечной недостаточности используется определение натрийуретических пептидов. Они являются естественными антагонистами ренин-ангиотензиновой и симпатико-адреналовой систем, а также альдостерона и вазопрессина. Эти вещества синтезируются в клетках миокарда, откуда высвобождаются в результате растяжения стенки желудочка. Выходя из клетки, proBNP расщепляется на биологически активный BNP и неактивный N-терминальный фрагмент (NT-proBNP). [58, 196, 381, 396]. Объемная перегрузка предсердий и повышение напряжения миокарда является стимулом повышенной секреции [148].

Натрийуретические пептиды считаются антагонистами ангиотензина II. Они стимулируют секрецию альдостерона, усиливают реабсорбции натрия и повышают сосудистый тонус. Повышение альдостерона и ренина приводит к ремоделированию левого желудочка и накоплению фиброзной ткани в миокарде, далее нарушается диастолическая и систолическая функция и развивается сердечная недостаточность [192, 229, 292]. В первые дни жизни концентрация NT-proBNP увеличивается в 5–10 раз, однако, к 1-4 месяцу достигается стабильный уровень, который близок к показателям взрослой популяции. В подростковом периоде (примерно в 13 лет) содержание BNP и NT-proBNP зависит от пола и становится более низким у мальчиков [10, 276]. Вероятно, это связано с повышением уровня эстрогенов, которые стимулируют выработку натрийуретических пептидов через регуляцию уровня половых гормонов и с повышением андрогенов, которые, снижают концентрацию NT-proBNP [10, 252]. При дилатационной кардиомиопатии, митральной недостаточности, желудочковой дисфункции, гипоплазии левого желудочка, врожденных пороках сердца уровень BNP и N-proBNP прямо коррелирует с тяжестью сердечной

недостаточности [10, 74, 181, 213, 251, 252, 259, 292]. При этих состояниях у пациентов часто наблюдается повышение уровня натрийуретических пептидов, что является важным для диагностики и прогноза течения заболевания [10, 251].

Важно отметить, что возможность использования этих количественных маркеров для определения сердечной недостаточности никогда не изучались у пациентов с МПС.

1.11 Возможности терапии различных типов мукополисахаридозов

На сегодняшний день в мире зарегистрировано два патогенетических метода лечения пациентов с МПС: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), имеющая определенные ограничения применения, и ферментозаместительная терапия (ФЗТ). За последние 35 лет ТГСК была успешно внедрена в практику для лечения тяжелых форм МПС I типа. Данный метод терапии значительно повысил долгосрочную выживаемость и предотвратил развитие тяжелой неврологической симптоматики у детей с синдромом Гурлера. Эффективность ТГСК при других типах МПС не доказана. Риски, связанные с ТГСК, достаточно высоки и данная процедура рассматривается как стандартный метод лечения только для наиболее быстро прогрессирующих форм МПС I типа [63, 65, 153, 281].

Трансплантация костного мозга, которая проводится до достижения пациентами возраста 2,5 лет, ведет к уменьшению размеров печени и селезенки, улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Успешное использование данного метода в целом ряде случаев предотвращает развитие тяжелой неврологической симптоматики и является оптимальным при условии проведения в раннем детском возрасте. Донорские клетки продуцируют необходимый фермент, тем самым останавливая дальнейшее развитие болезни. Аллогенная трансплантация костного мозга от сибса или альтернативного донора при МПС улучшает и стабилизирует состояние больных, увеличивая продолжительность жизни [128].

По данным Э. Браулин (Braunlin E.) через год после проведения ТГСК отмечается положительная динамика со стороны сердечно-сосудистой системы: постепенно улучшается функция миокарда, проходимость коронарных артерий, снижается ЧСС, уходят признаки сердечной недостаточности. Однако, клапанный аппарат сердца остается интактным к лечению и происходит медленное прогрессирование поражения клапанов сердца [64].

Г. Мальм (G. Malm) с соавторами опубликовали клинический случай шести детей с синдромом Гурлера, которым в Швеции была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Средний возраст детей во время проведения трансплантации составил 11 месяцев. Наблюдение проводилось в течение 10 лет. У пациентов не отмечалось ментальных нарушений, однако, выявлено прогрессирующее поражение клапанов сердца и скелетные нарушения, требующие хирургической коррекции [231].

Другими исследователями было показано, что после проведения ТГСК происходит регресс гипертрофии миокарда, утолщение створок клапанов корректируется реже, а стеноз и регургитация остается без изменений или с возрастом прогрессируют. Сужение и окклюзия коронарных артерий из-за пролиферации гладкомышечных клеток интимы при быстро прогрессирующем МПС I типа останавливается после успешной ТГСК. Это является важным аспектом для прогноза продолжительности жизни пациентов [60, 231].

В настоящее время перед трансплантацией костного мозга и непосредственно после нее, при трансплантации от гетерозиготного донора при неполном вытеснении клеток реципиента донорскими клетками для восстановления нормальной работы фермента успешно используется ФЗТ [185, 111]

Ферментозаместительная терапия проводится пациентам МПС I, II, IV и VI типов. Активно ведутся разработки по созданию препаратов для лечения мукополисахаридозов III A и III B типов.

В настоящее время созданы четыре препарата для проведения ФЗТ различных типов МПС: ларонидаза - для МПС I типа, идурсульфаз - для МПС II

типа, галсульфаза - для МПС VI типа и элосульфаза альфа - для мукополисахаридоза IVA типа. Они представляют собой экзогенные рекомбинантные ферменты, которые вводятся пациенту путем внутривенной инфузии. Коррекция метаболизма с помощью ФЗТ происходит во многих органах и тканях, что приводит к снижению уровня ГАГ в моче и улучшению клинической симптоматики. Увеличивается толерантность пациентов к физическим нагрузкам, улучшается функция легких, уменьшается тугоподвижность и боли в суставах, происходит увеличение роста. Следует отметить что, ФЗТ является значительно менее эффективной для слабо васкуляризированных или «особых» отделов (ЦНС, роговица, суставные хрящи и сердечные клапаны). Длительная ФЗТ сохраняет, а в некоторых случаях может улучшить систолическую функцию левого желудочка и уменьшить прогрессирование гипертрофии ЛЖ у взрослых и детей с МПС I и II типов [132, 136, 162, 279].

Результаты исследования О. Габриэлли (Gabrielli O.) с соавт. позволили сформулировать предположение, что раннее использование ФЗТ может предотвращать и/или смягчать поражение сердца, включая утолщение клапанов и нарушение их функций [138].

Было показано, что ФЗТ, инициированная в раннем возрасте, существенно улучшает состояние пациентов с различными типами МПС. Диагноз МПС I типа был поставлен мальчику в трехдневном возрасте, терапию начали в 5-месячном возрасте. Старшая сестра пациента начала получать препарат лишь в 5 лет. При сравнении клинико-лабораторных и инструментальных данных пациента с данными его сестры в этом же возрасте было выявлено, что начало ФЗТ в раннем возрасте привело к отсутствию клинической симптоматики со стороны внутренних органов (спленогепатомегалии), скелетных аномалий и поражению сердечно-сосудистой системы, отмечалось умеренное огрубение черт лица и легкое помутнение роговицы, выявленное у него в 12 месяцев [139].

ФЗТ хорошо переносится и эффективно воздействует на ряд клинических проявлений заболевания, однако, она не до конца предотвращает

прогрессирование заболевания. Диагностика и инициация ФЗТ в раннем возрасте имеют решающее значение для повышения качества жизни пациентов с различными типами МПС [94].

Побочные реакции на инфузии наблюдались у 55% пациентов, чаще всего они происходили в первые недели лечения в виде кожных высыпаний, повышения температуры тела, бронхоспазма. Как правило, данная симптоматика купируется антигистаминными и жаропонижающими препаратами [95].

Перспективным методом лечения мукополисахаридозов является разработка генной терапии. Результаты использования генетически модифицированных вирусных векторов показали предупреждение развития патологии клапанов у собак с МПС I или VII типов, у мышей с МПС I типа, с высоким уровнем ферментов в сыворотке после неонатального введения ретровирусного вектора, и у мыши, которая получала ТГСК-направленную генную терапию [269, 322].

Хирургические операции по восстановлению или трансплантации клапанов проводились пациентам со всеми типами МПС [Arn P, Wraith JE, 2009]. Прогрессирующее поражение клапанов сердца может привести к выраженной регургитации или стенозу. Замена митрального клапана была проведена у пациентов МПС I и II типов. Сообщалось об успешной трансплантации аортального клапана у взрослых пациентов с медленно прогрессирующими МПС I, IV и VI типов [61]. Шестилетнему ребенку с МПС III типа была проведена митральная вальвулопластика. [26, 204, 250]. Комбинированная трансплантация аортального и митрального клапанов была успешно проведена у взрослых и подростков с МПС I типа и у взрослых пациентов с МПС II и VI типов. Доктор Fesslova V. с соавторами сообщают об удачной трансплантации митрального и аортального клапанов у трех пациентов с синдромом Шейе и одного пациента с медленно прогрессирующим синдромом Хантера. Другие кардиохирургические операции, проводимые у пациентов с различными типами МПС, включают шунтирование коронарных артерий, закрытие отточного дефекта межжелудочковой перегородки. Проведено устранение коарктации аорты после

ТГСК у трехлетнего мальчика с быстро прогрессирующей формой МПС I типа. [62, 126, 203, 250].

Проведенный анализ данных 102 пациентов с различными типами МПС, включенных в НОС, показал, что только 2 пациента прошли хирургическую пластику или пересадку клапанов, несмотря на высокую распространенность данной патологии [186]. Решение о хирургической коррекции предполагает наличие высокого интраоперационного риска, связанного с общей анестезией из-за морфологии верхних дыхательных путей, затрудняющей интубацию, а также из-за последующего отека гортани, который может привести к обструкции дыхательных путей [261].

Терапия опорно-двигательного аппарата включает коррекцию тугоподвижности суставов и осанки с использованием нехирургических методов, ортопедических устройств, физиопроцедур, кинезитерапии [3]. Проводится хирургическая замена тазобедренного, коленного сустава, декомпрессирующие операции при сдавления спинного мозга. Нейрохирургическая операция по поводу стеноза карпального канала обеспечивает быстрое и стойкое улучшение функции кисти.

1.12. Наследственные нарушения коагуляции

Проблема тромбофилии у пациентов с МПС практически не изучена. Имеются единичные работы, посвященные проблеме нарушения гемостаза у этих больных. Vassili Valayannopoulos с соавторами [366] обратили внимание на риск инфицирования и тромбоза при постановке центрального венозного доступа и порта, и сообщили о необходимости осведомленности семьи об этих рисках.

Проблема образования тромбов при хирургических операциях и установке порта при МПС освещается в статье Rossella Parini [287].

При изучении гемостаза у детей с МПС очень важно учитывать экзогенные и эндогенные факторы риска возникновения тромбозов [38, 314, 316]. К экзогенным факторам относятся малоподвижный образ жизни, длительный постельный режим и/или иммобилизация, параличи, прием некоторых лекарственных средств, рикошетные тромбозы при лечении тромболитиками и антикоагулянтами, хирургические вмешательства, травмы. Что касается эндогенных факторов возникновения тромбозов - это патология обмена веществ, болезни сердца и сосудов, в том числе артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, изменения состава и реологических свойств крови [122, 151, 156, 283].

Гемостаз удерживается в пределах физиологических колебаний между гипо - и гиперкоагуляцией благодаря взаимодействию между двумя звеньями: клеточного (сосудисто – тромбоцитарного) и плазменного [68, 146, 151]. Нарушение функциональных взаимосвязей может привести к тяжелым состояниям: повышенной кровоточивости или патологии внутрисосудистого тромбообразования [39, 122].

Тромбозы у детей возникают значительно реже, чем у взрослых. Как правило, для возникновения тромбоза у детей необходимо сочетание ряда врожденных и приобретенных факторов [15, 208, 324].

О. Egeberg в 1965 году описал дефицит антитромбина как причину семейных венозных тромбозов [113]. С этого момента введено понятие «наследственная тромбофилия». До настоящего времени количество выявленных дефектов факторов системы гемостаза постепенно увеличивалось [Gu L. et al., 2014; Medina P. et al., 201]. Однако, в мировой практике наследственными тромбофилическими состояниями считаются лишь дефицит естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C и S) и полиморфизмами в генах факторов V (FV Leiden) и II (FII G20210A) [119]. Развитие тромбозов обусловлено наследственной предрасположенностью у 30-50% пациентов, приобретенной патологией клеток крови, а также дефектами свертывающей системы крови [9, 170, 211].

К наследственным тромбофилиям относятся заболевания, вызванные полиморфизмами в генах системы свертывания крови: G1691A в гене фактора V (Лейден); G20210A в гене протромбина (II фактор свертывания крови); C677T в гене метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), а также дефицитом естественных антикоагулянтов (АТ III; протеина C, S); повышением активности или количества VIII фактора. Основные показания к молекулярно-генетическому исследованию генов системы гемостаза для пациентов МПС являются частые хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, малоподвижный образ жизни, частые внутривенные инфузии.

Различают артериальные и венозные тромбозы. Причина развития венозных тромбозов - дефицит и стаз компонентов гемостаза, при артериальных тромбозах чаще всего нарушается структура сосудистой стенки и происходит активация тромбоцитов [119, 176, 248].

Отличается и патогенез тромбообразования в венах и артериях. Артериальные тромбы состоят в основном из тромбоцитов, фибрина и эритроцитов, поэтому их называют «белыми» тромбами. Венозные - из «красных» тромбов, состоящих преимущественно из эритроцитов и фибринных нитей [15, 220, 316, 341]. На состав тромба влияет давность его образования, например, при инфарктах тромбы в коронарных и мозговых артериях по составу «белые» [98].

По данным Шиффман Ф.Дж., артериальный тромбоз встречается реже венозного, и протекает более тяжело. Чаще всего он локализуется в аорте, сонных, коронарных и мезентеральных сосудах, артериях виллизиева круга и конечностей. Венозный тромбоз подразделяют на тромбофлебит и флеботромбоз. Тромбофлебит возникает вторично в результате острого воспаления вен, при этом тромб, как правило, прочно прикрепляется к стенке сосуда и эмболы. Флеботромбоз – тромбоз вен при отсутствии признаков воспаления. Обычно отмечается в глубоких венах нижних конечностей, реже – в других местах. Флеботромбоз развивается по мере снижения скорости кровотока,

например, при длительной иммобилизации, сердечной недостаточности, увеличении функциональной активности тромбоцитов [18, 73, 202].

Briët E. и авторы отмечали, что тромбоз может развиваться и в отсутствии дополнительных факторов риска. При выявлении тромбоза в возрасте до 45 лет следует искать наследственную предрасположенность к заболеванию. Частые тромбозы у взрослых или тромбоз в детском возрасте также могут указывать на наследственные дефекты коагуляции [66].

Gachet с соавторами отмечали, что наследственную тромбофилию следует заподозрить, если у пациента и/или его кровного родственника имелись тромботические заболевания в молодом возрасте [140].

Анализ на выявление генного полиморфизма включает исследование фолатного цикла и наследственной тромбофилии.

Полиморфизм 20210 G->A в гене протромбина (F2) был впервые описан Roort с соавторами в 1996 году. Он является одним из важных факторов развития тромбозов. Протромбин (коагуляционный фактор II или F2) синтезируется в печени и является витамин К-зависимым гликопротеином. В ходе ферментативного расщепления протромбина образуется тромбин, он преобразует фибриноген в фибрин с дальнейшим образованием кровяного сгустка, стимулирует агрегацию тромбоцитов и активирует факторы свертывания V, VII, VIII, XI и XIII. Тромбин также ингибирует коагуляцию путем активации протеина C [210].

Гетерозиготными носителями полиморфизма являются 2-3% представителей европейской расы [133]. Данный полиморфизм в сочетании с мутацией Лейден является частой причиной возникновения тромбозов. По данным Emmerich J. и Rosendaal F. **полиморфизм гена протромбина G20210A** выявляется у 2–4 % здоровых людей и у 6–8 % больных с венозным тромбозом [117]. Наиболее часто данный полиморфизм выявлялся при возникновении венозных тромбозов.

Butt С. соавторами провели обследование 500 пациентов с инфарктом миокарда и 500 здоровых доноров, по результатам которого было выявлено

более чем пятикратное увеличение риска инфаркта миокарда у пациентов генотипом G20210A моложе 51 года [70].

Rosendaal F.R. и коллектив авторов подтвердили прямую связь наличия полиморфизма G20210A и повышения уровня протромбина в крови. В группе пациентов с первым инфарктом миокарда (возраст 18-44 лет), вариант G20210A встречался в четыре раза чаще, чем у здоровых пациентов. Соответственно, это приводило увеличению риска инфаркта в 4 раза в молодом возрасте. При исследовании пациентов с отягощенным семейным анамнезом венозного тромбоза и контрольной группы здоровых доноров обнаружено, что наличие полиморфизма G20210A приводит к трехкратному увеличению риска венозного тромбоза [317].

Полиморфизм G1691A (мутация Лейден) в гене фактора V (F5).

Исследование полиморфизма 1691G->A гена F5, так называемой «мутации Лейден», имеет важное прогностическое значение, позволяющее определить риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы вследствие нарушений в свертывающей системе крови.

Ген фактора V локализован на длинном плече хромосомы 1 (1q-21-25) [91, 110]. Ген F5 кодирует белок фактор V, который является важнейшим компонентом системы свертывания крови. G/A - гетерозиготная форма полиморфизма, связанная с риском развития тромбозов. Генотип A/A – патогенный вариант, связанный с высоким риском тяжелых тромбозов.

Функции белка F5 заключается в активизации реакции образования тромбина из протромбина. Носители гомозиготного варианта гена обладают повышенной склонностью к развитию сосудистых тромбозов, являющихся фактором риска венозных и артериальных тромбоэмболий, инфаркта миокарда и инсульта [101, 109, 232]. Распространенность полиморфизма в европейских популяциях составляет 2-7% [144]. При наличии полиморфизма гена в гомозиготном состоянии, катетеризация центральных вен повышает риск тромбоза глубоких вен 2-3 раза [233, 371]. Следует отметить, что риск развития венозных тромбозов увеличивается более чем в восемь раз, если у пациента

помимо мутации Лейдена, также имеется полиморфизм С677Т гена метилтетрагидрофолатредуктазы [310].

Гомозигное носительство данного полиморфного варианта гена F V связано с высоким риском развития венозной тромбоэмболии [130, 315, 316, 338]. По данным Aagon R. и авторов в течение 8 лет в нескольких центрах проводилось исследование более 337 пациентов с венозной тромбоэмболией, в ходе которого был установлен повышенный 3,7 - кратный риск тромбоза при наличии мутации Лейден [130].

Полиморфизм –455 G->A гена фибриногена FGB.

Фибриноген синтезируется в печени. Растворимый фибриноген превращается в нерастворимый фибрин под действием тромбина и фактора XIIIa, впоследствии образует тромб, завершая процесс свертывания. Van't Hoof FM соавторами в своем исследовании группы здоровых доноров установил, что наличие полиморфизма - 455G>A приводит к повышенному содержанию фибриногена в крови [104, 372].

Исследование полиморфизма гена FGB имеет прогностическое значение при оценке рисков артериального тромбоза, инсульта на фоне повышенного артериального давления. Частота встречаемости полиморфного варианта A/A в Европейской популяции составляет 1-6% [22, 103]. Исследования показывают, что носители полиморфизмов G/A и A/A имеют высокий риск развития ишемического инсульта, особенно при наличии в анамнезе АГ, увеличение уровня глюкозы в крови. Повышенный уровень фибриногена в крови приводит к атеросклеротическим изменениям в сосудах головного мозга, вызывая тем самым инсульты [238, 277].

Китайские ученые (Luo M. с соавторами) провели исследование сочетанного влияния полиморфизмов генов системы свертывания крови - метилтетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) С677Т, бета-фибриногена (ФГБ, β-FG) A455G и T148C - на развитие тромботических осложнений. Было выявлено, что комбинации данных полиморфных вариантов могут привести к значительно более высокому риску развития ишемического инсульта [183,226].

В крупномасштабном исследовании Eurostroke было установлено, что риск инсульта (ишемического или геморрагического) повышается в 2-3 раза при увеличении содержания фибриногена крови. Риск дополнительно увеличивается при повышенном систолическом давлении (>160 мм рт. ст.) [55].

Полиморфизм –675 4G/5G (5G->4G) ингибитора активатора плазминогена.

Тканевой активатор плазминогена (PLAT, t-PA) – фосфолипопротеин, - который является секретлируемой протеазой и катализирует превращение плазминогена в плазмин, играет ключевую роль в фибринолизе. Скорость высвобождения t-PA эндотелиальными клетками определяет тромболитический потенциал организма [116].

Впервые наследственный дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA) описал Johansson в 1978 г, когда у членов одной семьи, страдающих тромбозом глубоких вен, был выявлен сниженный уровень t-PA. [327, 328]

Проведено обследование 18 членов из одной семьи, страдающих тромбозами глубоких вен. Выявлено снижение уровня антитромбина III. Из вышеуказанных 18 человек каждый имел, по крайней мере, один эпизод тромбоза. Гомозиготный вариант 4G полиморфизма –675 4G/5G является фактором риска развития тромбозов и инфаркта миокарда. Распространенность гомозиготной формы данного варианта в европейских популяциях составляет 5-8%. Белок ингибирует тканевый и урокиназный активаторы плазминогена, и, соответственно, играет важную роль в патогенезе тромбофилии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [42, 100]. При обследовании 107 молодых пациентов, перенесших инфаркт миокарда и 95 здоровых испытуемых, установили, что среди пациентов с инфарктом частота повышения полиморфизма t-PA в гомозиготном состоянии была на 21% выше, чем среди здоровых людей [100]. Данный полиморфизм ассоциирован с риском развития артериальных тромбозов и, в первую очередь, с острым инфарктом миокарда. Однако, некоторые авторы описали достоверную связь носительства аллеля 4G с риском тромбоза в венозном русле [124]. Balta G.соавторами доказали, что

наличие данного полиморфизма в гомозиготном состоянии приводит к увеличению риска тромбоза портальной вены и вен внутренних органов в 1,7 раз [42].

Полиморфизм 677С>Т в гене метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) играет ключевую роль в метаболизме гомоцистеина, фолиевой кислоты [175]. Данный фермент участвует в метаболизме гомоцистеина, а именно - ремитилировании гомоцистеина в метионин. Нарушение работы фермента приводит к избыточному накоплению гомоцистеина в плазме крови [88]. Ген MTHFR картирован на хромосоме 1р36.3. Известно около двух десятков мутаций этого гена, нарушающих функцию фермента. Наиболее часто, в 33-35% случаев, встречается **полиморфизм С677Т** [84, 304, 334]. Дефекты в данном гене часто приводят к различным заболеваниям с широким спектром клинических симптомов. При обследовании достаточно большой группы пациентов было обнаружено, что полиморфизм в гомозиготном состоянии Т677Т встречается гораздо чаще у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, чем у здоровых доноров [77, 199].

Полиморфизм 2756А>G в гене метионинсинтазы (MTR).

Метионинсинтаза (MTR) - один из ключевых ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. Высокий уровень активности метионинсинтазы приводит к снижению гомоцистеина плазмы. Zhang с коллегами провели исследование влияния полиморфизма в гене метионинсинтазы на эффективность терапии беназеприлом среди 726 пациентов с артериальной гипертензией в китайской популяции. В ходе исследования были выявлены следующие частоты генотипов: АА-75.9%, АG-22.8% и GГ -1.3%. После 16 дневного приема препарата, были исследованы параметры артериального давления у пациентов обследованной группы. В результате было выявлено достоверное ($P=0.010$) снижение АД в группе пациентов с генотипами АG и GГ, по сравнению с группой с генотипом АА [397, 398].

Полиморфизм 677 С->Т в гене метионин-синтаза редуктазы (MTRR) также влияет на обмен гомоцистеина и таким образом увеличивает риск тромбозов.

Полиморфизм 176Т>С тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3).

Данный полиморфизм оказывает влияние на повышенную адгезию тромбоцитов и приводит к увеличению риска развития коронарных заболеваний. При наличии данного полиморфного варианта у пациентов часто отмечается пониженная эффективность аспирина как тромболитического препарата. Частота встречаемости полиморфизма 176Т>С в европейских популяциях составляет 10-25%. Выявлена корреляция между наличием данного полиморфного варианта с развитием артериальной гипертензии, ишемического инсульта, инфаркта миокарда. Установлено его влияние на эффективность некоторых антиагрегантов [7, 13, 270].

F12 (Фактор Хагемана).

Коагуляционный фактор 12 (фактор Хагемана) представляет собой гликопротеин, циркулирующий в плазме крови в виде неактивного зимогена. Фактор Хагемана служит активатором фибринолиза и как бы инициирует внутрисосудистую коагуляцию [188].

Фактор XII или фактор Хагемана является одним из ключевых компонентов интеграции основных защитных свойств систем крови, включающий фибринолиз, систему комплемента и воспаление. Необходимо отметить, что вероятность тромбофилических состояний особенно высока при наличии нескольких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [129]. При наличии у пациента полиморфизмов генов свертываемости крови, необходим особый подход к тактике ведения и подготовке к оперативным вмешательствам, а также по уходу за пациентами, находящимися на длительном постельном режиме в связи с риском развития потенциально опасного гиперкоагуляционного статуса [143]. У пациентов с МПС исследования генов тромбообразования ранее не проводились.

Однако, ни в одной из публикации мы не встретили комплексной оценки по единому протоколу с различными формами МПС что и определило цели и задачи нашего исследования.

В фокусе медицины будущего становится важной тактика индивидуального подхода к пациенту, определение прогностических критериев и факторов риска развития болезни и сопутствующих осложнений, мультидисциплинарный подход к проблеме сотрудничества с больным. Мукополисахаридозы относятся к группе прогрессирующих заболеваний. Соответственно, при отсутствии патогенетической терапии или ее позднем начале, когда уже имеется поражение ЦНС, костно-суставной, дыхательной, сердечно - сосудистой системы состояние ребенка будет неуклонно ухудшаться, приводя к развитию тяжелых жизнеугрожающих состояний. Раннее выявления и диагностики факторов, приводящие к прогрессирующему ухудшению состояния пациентов, ведение пациентов мультидисциплинарной командой, повысить качество оказания медицинской помощи пациентом с МПС.

ГЛАВА 2. 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. Фисенко А.П.).

2.1. Характеристика выборки пациентов

В исследование было включено 117 пациентов: 30 девочек и 87 мальчиков с различными типами мукополисахаридозов в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Из них - 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.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты в возрасте до 18 лет
2. Пациенты, имеющие подтвержденный диагноз мукополисахаридоза: I типа, II типа, III типа, IV типа, VI типа находящиеся на ферментозаместительной терапии или не получающие ее.

Исследуемая группа 167 детей (117 пациентов с МПС + 50 условно здоровых детей)

МПС I типа = 23 пациентов, МПС II типа = 55 пациентов, МПС III типа = 24 пациентов, МПС IV типа = 7 пациентов, МПС VI типа = 8 пациентов

Верификация диагноза в соответствии международными рекомендациями: определение ГАГ, энзимодиагностика, молекулярно-генетическое подтверждение.

Этап I

Изучение патологии сердечно-сосудистой системы (ЭХОКГ, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, СМАД, рентгенография грудной клетки) для определения тактики коррекции выявленных нарушений и контроля выявленных нарушений сердечно-сосудистой системы.

(N=117)

Этап II

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).
Этап III
Изучение кардиореспираторных нарушений, частота развития синдрома обструктивного апноэ во сне у пациентов с различными типами МПС (N = 51).
Этап IV
Анализ взаимосвязи нарушениями сердечно-сосудистых, дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Создание инструмента прогноза течения МПС.

Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

Все пациенты, включенные в исследование, госпитализировались в клиники 1 раз в 6-12 мес. Проводился ретроспективный анализ истории болезни с оценкой жалоб, методов инструментального обследования.

Состояние пациента основывалось на данных физикального осмотра и субъективных жалоб родителей и пациентов.

Для сравнения результатов нами использовалась программа WHO ANTHRO, 2009 (ВОЗ Антро) с определением величин Z-score. Показатели роста и веса были взяты из амбулаторных карт и/или из стационарных историй болезни пациентов. Для оценки показателей физического развития пациентов нами были использованы следующие показатели: WAZ (Weight-for-Age Z-score) — масса тела для возраста (норма от -2SD до +2SD); HAZ (Height-for-Age Z-score) — длина тела (рост) для возраста (норма от -2SD до +2SD); BAZ (BMI-for-Age Z-score) — индекс массы тела для возраста (норма от -2 SD до +1SD).

При значениях индексов ниже нормы диагностировали дефицит массы тела (задержку прибавки массы тела; $WAZ < -2$), низкорослость ($HAZ < -2$) и/или недостаточность питания ($BAZ < -2$), выше нормы — избыточную массу тела ($WAZ > 2$; $+1 < BAZ < +2$) или ожирение ($WAZ > 2$; $BAZ > 2$) и/или высокорослость ($HAZ > 2$), Z-score масса тела/рост и индекса массы тела/возраст - от -1SD до +1SD. Показатели, выходящие за указанные пределы, как в сторону повышения, так и снижения, - расценивались как отклонения от нормы.

При анализе частоты тромботических событий учитывались случаи внутрисердечного/внутрисосудистого тромбообразования, диагностированные во

время госпитализаций в отделение, а также данные медицинской документации о тромбозах различной локализации, зафиксированных при наблюдении в стационаре по месту жительства.

2.2. Методы исследования

Всем пациентам проводилось общепринятое в педиатрической практике лабораторное и инструментальное обследование.

1. Клинический анализ крови (содержание гемоглобина, число эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) с помощью автоматического анализатора и оптической микроскопии мазка препарата периферической крови; скорость оседания эритроцитов определялась по методу Вестергрена; Биохимическое исследование крови (определение сывороточной концентрации мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина, калия, натрия, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, холестерина, ионизированного кальция, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ)) на базе отделения инструментальной диагностики (зав. лаб. – д.м.н. О.В. Кожевникова); клинко-диагностической лаборатории (зав. д.м.н. Е.Л. Семикина) и лаборатория экспериментальной иммунологии и вирусологии (зав лаб., д.м.н., проф. Н.А. Маянский) в НИИ Педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей » Минздрава России на аппаратах: Avida 2120 (Siemens, Германия) и Sysmex XS 2000i (Sysmex Corporation, Япония), Cobas C311 (Roche, Франция), Unicel DxС 800 (Beckman Coulter, США), Rapid Point 500 (Siemens, США), StaCompact (Stago, Франция).
2. Иммунологическое исследование (определение сывороточной концентрации иммуноглобулинов А, М, G, С-реактивного белка, ревматоидного фактора) осуществлялось методом лазерной нефелометрии на анализаторе «Image» (Beckman Coulter, USA) на базе лаборатории клинической вирусологии и

серологической диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗРФ (зав. лаб. – д.м.н. Маянский Н.А.).

3. 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), 10 минут проводилось центрифугирование крови на скорости 2500 оборотов в 1 минуту.

4. Количественное определение ГАГ с мочой проводилось в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (зав. лаб. - д.м.н. Маянский Н. А.). Энзимодиагностика осуществлялась двумя методами: определение активности лизосомных ферментов в сухих пятнах крови методом ТМС и определение активности ферментов в лейкоцитах периферической крови в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (зав. лаб. - д.м.н. Маянский Н. А.), лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии (зав. лаб. - к.б.н. Савостьянов К. В.).

5. Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза проводилось методом прямого автоматического секвенирования в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗРФ (заведующий - к.б.н. Савостьянов К. В.). Геномная ДНК из образцов цельной венозной крови была выделена в автоматической станции выделения ДНК QIAQUBE (QUIAGEN), согласно протоколу, рекомендуемому производителем <https://www.qiagen.com>. Из образцов сухих пятен крови ДНК выделялась методом фенол - хлороформной экстракции. Фрагменты анализируемых генов, содержащие все кодирующие участки с прилегающими интронными областями, были получены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфичных праймеров. Участки исследуемых генов амплифицировали с использованием метода ПЦР на термоциклере Bio-Rad T100 (США) в 20 мкл реакционной смеси следующего состава: 70 мМ буфер

Трис-НСl (рН =8,8), 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01% Твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нмоль каждого dNTP, 500 нмоль праймеров («Евроген», Россия), 1,5 ед. Taq ДНК- полимеразы («Евроген», Россия), 20–50 нг геномной ДНК. Условия ПЦР: 95 °С/2 мин — 1-й цикл; 94 °С, 10 с, 54–66 °С, 60 с — 40 циклов. Идентификацию продуктов реакции проводили в агарозном геле. После этого все фрагменты были проанализированы методом прямого автоматического секвенирования с использованием набора BigDye Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, США) на автоматическом секвенаторе ДНК ABI 3500 XL (Applied Biosystems, США). Полученные последовательности были наложены на референсные последовательности RefSeqGene из базы данных Национального центра биотехнологической информации.

6. Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени были определены генотипы полиморфных маркеров с.1691G>А гена F5, кодирующего коагуляционный фактор F5, с.20210G>А гена F2, кодирующего коагуляционный фактор F5, с.1565T>С гена ITGB3, кодирующего субъединицу интегрин тромбоцитов, 5G(- 675) 4G гена PLANH1, кодирующего ингибитор активатора плазминогена, типа 1, G(-455) А гена FGB, кодирующего бета-фибриноген, с.677C>Т гена MTHFR, кодирующего редуктазу 5, 10– метилентетрагидрофолата.

7. 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.).

8. Электронеуромиография (ЭМГ) проводилась на аппарате «Viking IV (Nicolet, США) в отделении психоневрологии и психосоматической патологии, д.м.н. Куренковым А.Л. (заведующий отделением – проф., д.м.н. Кузенкова Л.М.)

9. МРТ головного мозга, шейного отдел позвоночника, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов проводились на томографе фирмы GE Medical Systems (США), Optima 450w – 1,5 Тл и Discovery MR750 – 3.0 Тл (определяли

структурные и функциональные особенности головного мозга, включая нейропротоколы и “эпи” режимы). Компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, суставов, позвоночника проводилась в отделении компьютерной томографии на аппаратах экспертного класса DISCOVERY CT750 HD, производства General Electric (GE). Исследования проводились в отделении лучевой диагностики (зав. отделением – к.м.н. Аникин А.В.).

10. Регистрация ЭКГ проводилась на 12-канальном ELT 350 Mortara (США). Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) на аппарате фирмы Mortara (США) адаптированными к детскому возрасту одноразовыми электродами. При этом оценивали регулярность и частоту сердечных сокращений, определение источника возбуждения, оценка функции проводимости, оценка предсердного зубца Р, анализ комплекса QRS, сегмента RS-T, зубца Т, интервала Q-T, количество эпизодов синусовой тахикардии и брадикардии, предсердные и желудочковые аритмии. Комбинированный суточный мониторинг ЭКГ и АД позволяющий облегчить и ускорить диагностический процесс у ребенка проводилась аппаратом Meditech card (X) plore (Венгрия). Эти диагностические методы осуществлялась в отделении функциональной диагностики НМИЦ здоровья детей Минздрава России (зав. – д.м.н. Кожевникова О.В.).

11. 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 [225]. 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**. Для расчета учитывалась степень передне - заднего укорочения ЛЖ (соотношение КДО/КСО). Расчет по формуле L.Teicholz: $V=7,0/(2,4+D) \times D^3$, где

V объем левого желудочка и D передне - задний размер ЛЖ. УО определяется как разница КДО и КСО, а ФВ как отношение УО к КДО. Более точные результаты для вычисления глобальной сократимости ЛЖ могут быть получены по методу Simpson, основанному на планиметрическом определении и суммировании поперечных срезов ЛЖ на разных уровнях. ЭхоКГ проводилось в режиме импульсно-волнового, постоянно-волнового доплеров и цветового доплеровского картирования. Проводимая доплерография клапанов сердца позволяла точно определить клапанный стеноз или регургитацию, направление кровотока через клапан, градиент давления до и после сужения, а также сердечный выброс и давление в правом желудочке/легочной артерии.

Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле $ММЛЖ=0,8 [1,04(ТМЖП+КДР+ТЗСЛЖ)^3 - КДР^3] +0,6$. (Devereux R. В. 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 (измеряется при одновременной регистрации аортального и трансмитрального кровотока в постоянно-волновом режиме из апикального доступа).

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) [187]. За незначительное отклонение от нормы принимались значения Z-score от 2 до 4, умеренное - от 4 до 7, выраженное >7 Z-score [187, 225].

Согласно современным рекомендациям, диагноз легочная гипертензия (ЛГ) устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм.рт.ст. в покое по данным манометрии проведенной во время катетеризации правых отделов сердца [14]. Из-за сложности проведения анестезиологического пособия, детям с МПС диагноз устанавливали при помощи ЭхоКГ. С помощью доплеровского исследования можно было выявить изменение формы потока крови в выносящем тракте ПЖ и в устье клапана легочной артерии (ЛА). При ЛГ форма потока крови становится треугольной или двухпиковой (в норме форма куполообразная). Количественное определение систолического давления в ЛА проводили с использованием постоянно-волнового доплеровского исследования трикуспидальной регургитации. Из линейных размеров, прежде всего, оценивали диаметры выносящего тракта правого желудочка (систолического и диастолического). Но, необходимо отметить, что у пациентов с деформацией грудной клетки эти размеры были искажены. Толщину свободной стенки правого желудочка измеряли из субкостального доступа. Для определения давления в легочной артерии использовали упрощенную формулу Бернулли. Средний градиент давления на легочном клапане $\Delta P = 4V^2$ (где V –это скорость струи регургитации на легочном клапане в начале диастолы).

12. В клинической практике для стандартизации оценки состояния больных используются различные классификации. Общепризнанной в мире классификацией больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) является классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации NYHA, основанной на функциональном принципе оценки тяжести состояния больных с ХСН без характеристики морфологических изменений и нарушений гемодинамики в большом и малом круге кровообращения [360]. У детей для определения степени тяжести сердечной недостаточности используют NYHA в модификации Ross R.D. [318]. Оценка сердечной деятельности проводилась по международной шкале Ross.

Таблица 2.1 - Классификация функционального класса хронической сердечной недостаточности по Ross R.D. (1987)

Класс	Интерпретация
I	Нет симптомов
II	Небольшое тахипноэ или потливость при кормлении у грудных детей. Диспноэ при нагрузке у старших детей.
III	Выраженное тахипноэ или потливость при кормлении у грудных детей. Удлиненное время кормления, задержка роста вследствие сердечной недостаточности. Выраженное диспноэ при нагрузке у старших детей.
IV	В покое имеются такие симптомы как тахипноэ, втяжение мышц, «хрюканье», потливость.

Таблица 2.2 - Оценка степени сердечной недостаточности функциональный класс по Ross R.D.

Баллы	0	1	2
0-3 месяцев			
Объем кормления	> 100 мл	70-100 мл	> 70 мл
Время кормления (мин)	> 20 мл	20-40	> 40 мл
Одышка	Нет	Тахипноэ	Участие вспомогательной мускулатуры
ЧД/мин	<50	50-60	>60
ЧСС/мин	<160	160-170	>170
Периферический кровоток	Норма	Уменьшен	Шоковое состояние
Гепатомегалия (в см)	< 2	2-3	> 3
NT-proBNP (пг/мл)	< 450	450-1.700	> 1,700
ФВ%	< 50	30-50	>30
АВ-недостаточность	Отсутствует	Слабая	Умеренная/сильная

4-12 мес			
Объем питания	Норма	Снижен	Зондовое питание
Гипотрофия	Нет	1-2 ст	3 ст
Одышка	Нет	тТахипноэ	Участие вспомогательной мускулатуры
ЧД/мин	<40	40-50	>50
ЧСС/мин	<120	120-130	>130
Периферический кровоток	Норма	Уменьшен	Шоковое состояние
Гепатомегалия (в см)	< 2	2-3	> 3
NT-proBNP (пг/мл)	< 450	450-1,700	> 1,700
ФВ%	< 50	30-50	>30
АВ-недостаточность	Отсутствует	Слабая	Умеренная/сильная
1-3 года			
Объем питания	Норма	Снижен	Зондовое питание
Рост	Норма	Снижение веса	Кахексия
Одышка	Нет	Тахипноэ	Участие вспомогательной мускулатуры
ЧД/мин	<30	30-40	>40
ЧСС/мин	<110	110-120	>120
Периферический кровоток	Норма	Уменьшен	Шоковое состояние
Гепатомегалия (в см)	< 2	2-3	> 3
NT-proBNP (пг/мл)	< 450	450-1,700	> 1,700
ФВ%	< 50	30-50	>30
АВ-недостаточность	Отсутствует	Слабая	Умеренная/сильная
4-8 лет			
Тошнота/рвота	Отсутствует	Периодически	Часто
Рост	Норма	Снижение веса	Кахексия
Одышка	Нет	Тахипноэ	Участие вспомогательной мускулатуры

Продолжение таблицы 2.2

ЧД/мин	<25	25-35	>35
ЧСС/мин	<100	90-100	>100

Периферический кровоток	Норма	Уменьшен	Шоковое состояние
Гепатомегалия (в см)	< 2	2-3	> 3
NT-proBNP (пг/мл)	< 300	300-1,500	> 1,500
ФВ%	< 50	30-50	>30
АВ-недостаточность	Отсутствует	Слабая	Умеренная/сильная
9-18 лет			
Тошнота/рвота	Отсутствует	Периодически	Часто
% от максимального предполагаемого потребления O ₂	>80	60-80	<60
Одышка	Нет	Тахипноэ	Участие вспомогательной мускулатуры
ЧД/мин	<30	30-40	>40
ЧСС/мин	<110	110-120	>120
Периферический кровоток	Норма	Уменьшен	Шоковое состояние
Гепатомегалия (в см)	< 2	2-3	> 3
NT-proBNP (пг/мл)	< 450	450-1,700	> 1,700
ФВ%	< 50	30-50	>30
АВ-недостаточность	Отсутствует	Слабая	Умеренная/сильная

Продолжение таблицы 2.2

Для каждого возраста шкала включает 10 пунктов, количество итоговых набранных баллов от 0 до 20, где 0-5 соответствует I ФК по Ross, 6-10 – II ФК по Ross, 11-15 баллов – III ФК по Ross, 16-20 баллов – IV ФК по Ross.

13. Полисомнография проводилась 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. Начало исследования определялось обычным для ребенка временем отхода ко сну (21.30-22.30); конец исследования определялся также естественным

пробуждением ребенка (8:00–9:00). Оценка параметров проводилась в соответствии с международными рекомендациями и критериями.

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 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.

14. Все пациенты проходили обследование у отоларинголога. Оценивали степень гипертрофии небной миндалины: I степень – до 1/3 расстояния от края передней небной дужки до языка, II степень – до 2/3 этого расстояния, III степень – миндалина доходит до язычка мягкого неба; Степень гипертрофии аденоидов: I степень – закрывают 1/3 сошника; II степень – закрывают 2/3 сошника; III степень – закрывают сошник полностью.

Все пациенты, включенные в исследование, проходили осмотр невролога, врача-генетика, офтальмолога, ортопеда, гастроэнтеролога, хирурга, кардиолога и других специалистов по необходимости.

Физикальное обследование, инструментальное обследование, лабораторные тесты выполнялись при первичной госпитализации, а также во время повторных госпитализаций.

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1. Распределение пациентов с различными типами мукополисахаридоза по региону проживания

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 и результатов молекулярно-генетического обследования.

Пациенты, включенные в данное исследование, направлялись в клинику практически из всех регионов РФ. Наибольшее количество детей поступало из Москвы – 26 человек и Московской области -11 человек. По регионам РФ - наибольшее количество детей было из Нижегородской области, Чувашии, Башкортостана, Владимирской области и Краснодарского края.

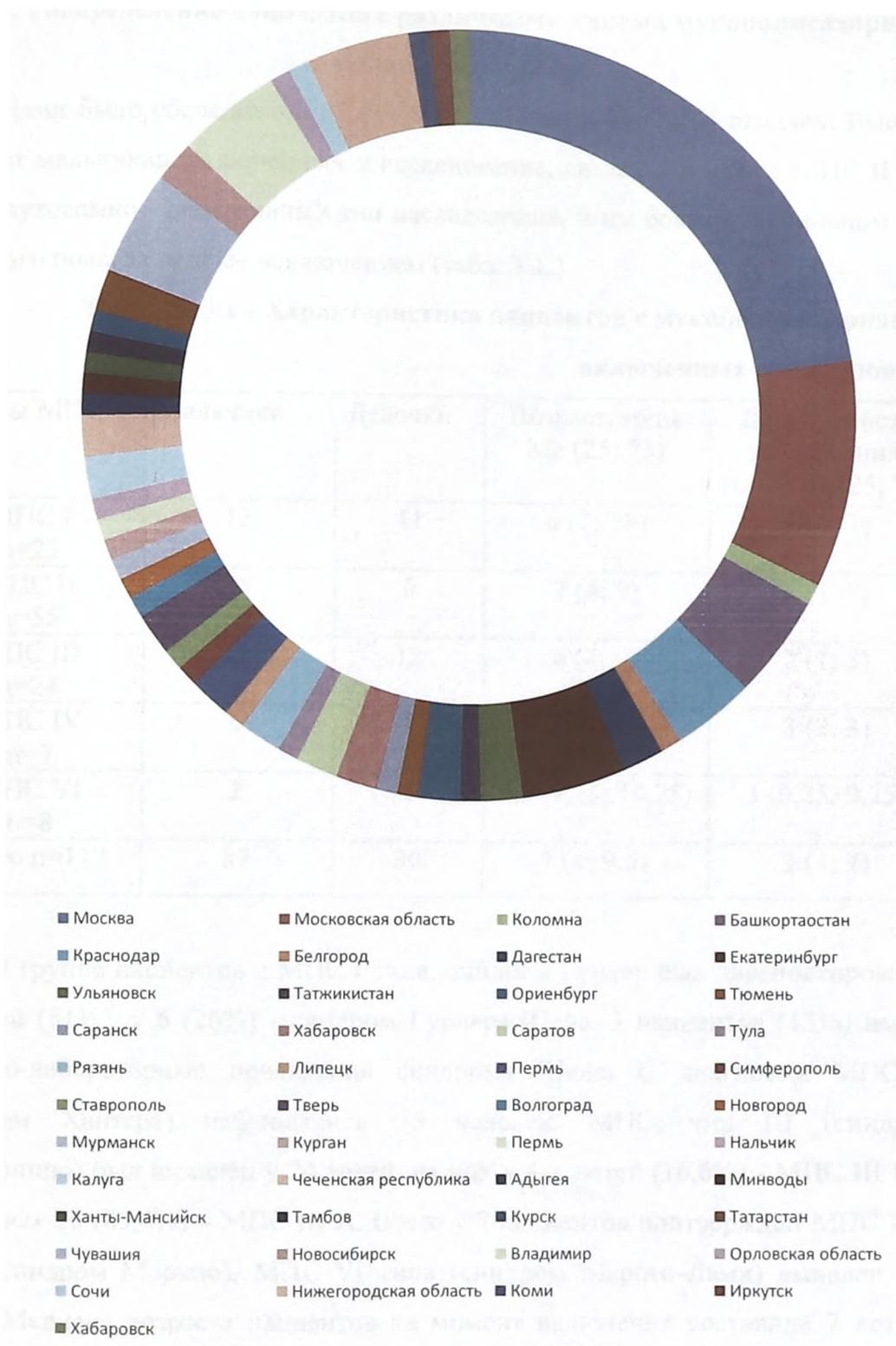


Рисунок 3.1 - Распределение пациентов с различными типами МПС по регионам РФ и странам СНГ

3.2. Распределение пациентов с различными типами мукополисахаридоза по возрасту и полу

Нами было обследовано 87 (74%) мальчиков и 30 (26%) девочек. Высокий процент мальчиков, включенных в исследование, связан с тем, что МПС II типа имеет аутосомно - рецессивный тип наследования, и им болеют в основном лица мужского пола, за редким исключением (табл. 3.1.).

Таблица 3.1 - Характеристика пациентов с мукополисахаридозом, включенных в исследование

Типы МПС	Мальчики	Девочки	Возраст, годы Me (25; 75)	Длительность заболевания, годы Me (25; 75)
МПС I n=23	12	11	6 (2; 11)	5 (0; 7)
МПС II n=55	55	0	7 (4; 9)	4 (1; 7)
МПС III n=24	12	12	6 (4; 9)	2 (1; 5)
МПС IV n=7	6	1	7 (7; 9)	3 (2; 3)
МПС VI n=8	2	6	8,5 (7,25; 14,75)	3 (0,25; 9,25)
Всего n=117	87	30	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 Гурлера-Шейе, 3 пациентов (13%) имели клинико-лабораторные проявления синдрома Шейе. С диагнозом МПС II (синдром Хантера) наблюдались 55 человек. МПС, тип III (синдром Санфилиппо) был выявлен у 24 детей, из них у 4-х детей (16,6%) - МПС III B, у остальных 20 (83,4%) – МПС III A. Всего у 7 пациентов подтвержден МПС IVA типа (Синдром Моркио). МПС VI типа (синдром Марото-Лами) выявлен 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 гражданина, таким образом, 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 осведомленностью врачебного сообщества о мукополисахаридозах и их гиподиагностикой.

Средний возраст постановки диагноза для пациентов с различными типами МПС составил $46,61 \pm 2,99$ мес. (3 года 10 мес.). Для пациентов с МПС I типа, в связи с наличием тяжелой формы заболевания – синдрома Гурлер, возраст верификации диагноза был значительно ниже и составил в среднем $30,83 \pm 6,4$ мес. (2 года 6 мес.). МПС II типа в среднем диагностировали в $45,35 \pm 4,04$ мес. (3 года 9 мес.), МПС III типа - в $50,88 \pm 5,77$ (4 года 2 мес.), МПС IV и VI типа - в $65,43 \pm 14,64$ (5 лет и 5 мес.) и в $60,38 \pm 10,39$ (в 5 лет) соответственно. (Табл. 3.2.)

Таблица 3.2 - Средний возраст постановки диагноза у пациентов с различными типами МПС (мес.)

Возраст постановки диагноза (мес.)	I тип	II тип	III тип	IV тип	VI тип	
п	23	55	24,00	7	8	
Среднее	30,83	45,35	50,88	65,43	60,38	
Стд. ошибка среднего	6,40	4,04	5,77	14,64	10,39	
Стд. отклонение	30,69	29,98	28,26	38,73	29,38	
Минимум	4,00	2,00	11,00	27,00	18,00	
Максимум	136,00	141,00	123,00	144,00	97,00	
Процентили	25	11,00	24,00	32,75	36,00	39,75
	50	17,00	38,00	43,00	64,00	51,00
	75	53,00	62,00	59,50	72,00	93,25

Исходя из данных, представленных в таблице 3.2, можно сделать вывод о том, что более редко встречающиеся типы МПС (III-VI) диагностируются

значительно позже, вероятно, в виду низкой информированности и родителей, и медицинского сообщества. А также о том, что возраст постановки диагноза у пациентов с различными типами МПС напрямую связан с тяжестью клинических проявлений заболевания у ребенка. При тяжелых формах заболевания, например, при синдроме Гурлер, заболевание выявлялось уже на 1-2 годах жизни.

3.3. Распределение пациентов с различными типами мукополисахаридоза в зависимости от направляющего региона

Дети с различными типами МПС были направлены в НМИЦ здоровья детей Минздрава России с целью проведения диагностического обследования, а также назначения специфической терапии. Средний возраст первой госпитализации составил $86,65 \pm 10,57$ мес. (7 лет 2 мес.), для детей, проживающих в Москве, $72,09 \pm 14,84$ мес. (6 лет) – для пациентов из Московской области и $86,64 \pm 5,46$ мес. (7 лет 1 мес.) – для пациентов из регионов РФ и стран СНГ.

Среди пациентов, направленных из г. Москвы, максимальное количество было с МПС II типа - 15 человек, с МПС I типа – 5 пациентов, с МПС III типа – 4 человека, и двое детей с синдромом Марото-Лами. Из Московской области также максимальное количество пациентов было с МПС II типа - 6 человек, с МПС III типа - 5 пациентов.

Для проведения комплексного обследования и точной верификации диагноза в клинику направлялись дети из различных регионов РФ: 34 ребенка с МПС II типа, 18 - с МПС I типа, 15 - МПС III типа, 6 - с МПС VI типа и 7 пациентов с МПС IV типа (Табл. 3.3.).

Таблица 3.3 - Распределение пациентов с различными типами МПС в зависимости от направляющего региона

	Москва n=26	МО n=11	Другие регионы n=80	Москва+МО n=37	Р
Возраст при госпитализации	86,65±10,57 (3-193)	72,09±14,84 (11-179)	86,64±5,46 (10-223)	82,32±8,59 (3-193)	-
n=117	20/6 p=0,006	9/2 p=0,035	58/22 p=0	29/8 p=0,001	
МПС I n=23	5	0	18	5	1-3 p=0,007 3-4 p=0,007
МПС II n=55	15	6	34	21	1-2 p=0,050 1-3 p=0,007 2-3 p=0
МПС III n=24	4	5	15	9	1-3 p=0,012 2-3 p=0,025
МПС IV n=7	0	0	7	0	-
МПС VI n=8	2	0	6	2	P>0,05

1-Москва, 2-Московская область, 3- другие регионы, 4-Москва и Московская область.

Наиболее часто на госпитализацию поступали пациенты с МПС II типа. В большинстве случаев это связано с высокой частотой встречаемости синдрома Хантера по сравнению с другими типами МПС.

3.4. Распределение пациентов с различными типами мукополисахаридоза по возрасту постановки диагноза и началу проведения ферментозаместительной терапии

Мы провели сравнение возраста постановки диагноза мукополисахаридозов различных типов в Москве, Московской области и других субъектах РФ. Возраст постановки диагноза 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) ($P > 0,05$).

Возраст начала ферментозаместительной терапии для МПС I, МПС II и МПС VI типов тоже достоверно не различался в зависимости от региона проживания пациентов и составил: в МО - $48,5 \pm 13,83$ мес. (4 года), в Москве - $74,38 \pm 11,41$ мес. (6 лет 2 мес.), в регионах РФ - $82,62 \pm 8,32$ мес. (6,8 мес.).

На момент первой госпитализации практически никто из пациентов из регионов РФ с диагнозом мукополисахаридоз не получал ферментозаместительную терапию, они поступали в клинику для обследования и инициации ФЗТ. Перерывы в проведении ФЗТ и были у двух детей из МО и у 17 пациентов из различных регионов РФ. (Табл. 3.4.).

Таблица 3.4 - Возраст постановки диагноза и проведение ФЗТ у пациентов г. Москвы, Московской области и различных регионов РФ

n=117	Москва n=26	МО n=11	Другие регионы n=80	Москва+МО n=37	P
	20/6 p=0,006	9/2 p=0,035	58/22 p=0	29/8 p=0,001	P>0,05
Возраст постановки диагноза n=117	44,65±6,32 (3-123)	33,82±8,01 (10-108)	48,8±3,59 (2-144)	41,43±5,05 (3-123)	P>0,05
Возраст начала терапии n=69	74,38±11,41 (6-193) n=21	48,5±13,83 (13-90) n=6	82,62±8,32 (6-206) n=42	68,63±9,51 (6-193) n=27	P>0,05
Не получали терапию n=48	5	5	38	10	1-3 p=0,012 3-4 p=0,044
Перерыв в ФЗТ n=19	0	2	17	2	P>0,05

1-Москва, 2-Московская область, 3- другие регионы, 4-Москва и Московская область.

В группу детей, не получавших ферментозаместительную терапию, вошли пациенты с МПС III типа, для которого пока не разработаны эффективные методы терапии, дети с МПС IV типа, для которого препарат пока не зарегистрирован в РФ, и пациенты с синдромом Гурлер, после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также дети, которые не могут получить препарат в связи с отсутствием финансирования в регионах.

Как известно, ферментозаместительная терапия в России начала проводиться с конца 2008 года. Мы считаем, что именно с этим связано повышение информированности медицинского сообщества о данной группе заболеваний.

Мы провели сравнение среднего возраста постановки диагноза мукополисахаридоза между пациентами, рожденными до и после 2008 года. Из исследования были исключены дети, рожденные в других государствах.

Таблица 3.5 - Средний возраст постановки диагноза у пациентов, рожденных до и после 2008 года

Тип МПС		n	Среднее	Стд. ошибка среднего	p (t-критерий)	Средний ранг	p (Критерий Манна-Уитни)
I тип	1,00	11	47,455	10,677	0,009	16,182	0,005
	2,00	12	15,583	4,218		8,167	
II тип	1,00	33	56,697	5,243	0,000	33,742	0,000
	2,00	19	22,211	2,864		13,921	
III тип	1,00	14	65,786	8,846	0,011	15,143	0,030
	2,00	10	37,200	4,923		8,800	
IV тип	1,00	4	87,500	18,910	0,073	5,500	0,034
	2,00	3	36,000	5,196		2,000	
VI тип	1,00	7	66,429	9,749	-	5,000	0,127
	2,00	1	18,000			1,000	

1,00 - рожденные до 2008 года, 2,00 - рожденные с 2008 года

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 типах по t-критерию Стьюдента.

Наличие эффективных методов лечения, таких как ферментозаместительная терапия, повышает информированность врачей различных специальностей о данной группе заболеваний. Скрининговые программы диагностики данной группы заболеваний дают возможность быстро, еще в раннем возрасте поставить диагноз и направить ребенка в федеральный центр для обследования и точной верификации диагноза.

3.5. Верификация диагноза мукополисахаридоз врачами первичного звена

Одной из важных проблем ранней диагностики заболеваний из группы мукополисахаридозов является осведомленность и квалифицированная работа врачей первичного звена. Очень часто первые симптомы МПС неспецифичны и похожи на проявления других заболеваний. Ребенок может долгое время наблюдаться узкопрофильными специалистами (невропатологом, кардиологом, отоларингологом, хирургом, офтальмологом), поскольку фенотипические проявления не всегда заметны врачам, и, к сожалению, проходит много времени, прежде чем пациент попадет на прием к врачу-генетику.

Полиорганный характер поражения и тяжесть клинической симптоматики обуславливают необходимость мультидисциплинарного подхода к тактике ведения сложных пациентов, имеющих поражение нескольких органов и систем, особенно в сочетании с прогрессирующим течением заболевания.

При анализе медицинской документации 113 пациентов было выявлено, что чаще всего диагноз наследственного заболевания был заподозрен врачом неврологом (26%), а еще в 20% случаев на медико-генетическом консультировании настаивали родители, особенно в случаях прогрессирующего течения заболевания и отягощенной родословной.

Обращает на себя внимание тот факт, что педиатры лишь в 11 % случаев отправляли детей на консультацию к врачу-генетику при достаточно частом обращении этих детей за педиатрической помощью, как в связи с частыми отитами, бронхитами, шумным дыханием, грыжами, так и с профилактической целью (Рис. 3.2.).

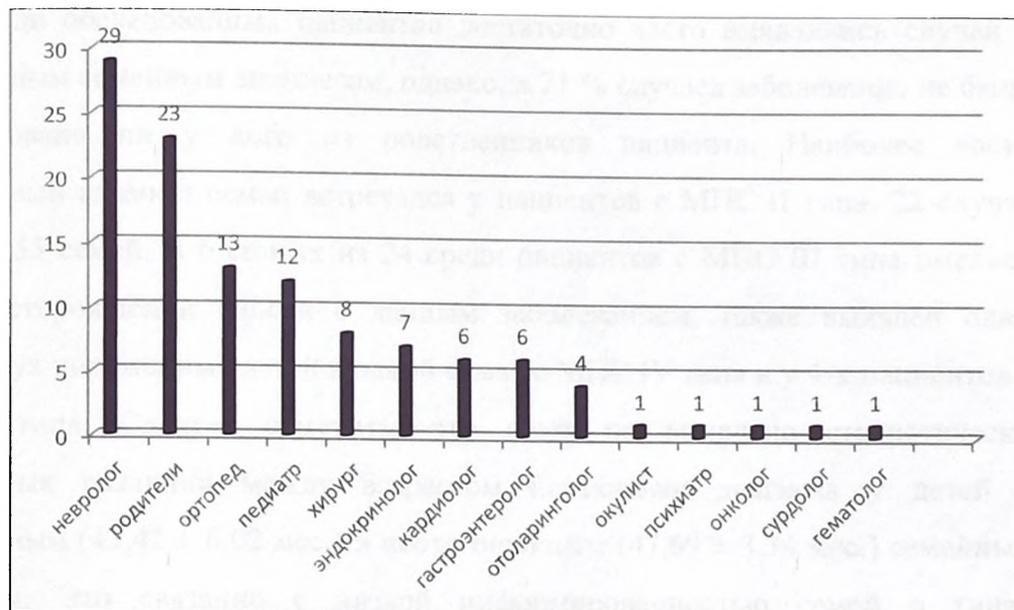


Рисунок 3.2 - Специалисты, заподозрившие диагноз мукополисахаридоз

3.6. Отягощенный семейный анамнез у пациентов с различными типами мукополисахаридоза

Достаточно часто в семьях обследованных нами детей уже встречались случаи заболевания мукополисахаридозом среди родственников. Из 117 пациентов у 33 человек (30%) имелись близкие родственники, страдающие данным заболеванием (родной брат или сестра пробанда, дядя, двоюродные братья или сестры) (Табл. 3.6.).

Таблица 3.6 - Семьи с отягощенным семейным анамнезом у пациентов мукополисахаридозами различных типов

Типы МПС n	Семьи с отягощённым анамнезом n=33	%	Возраст постановки диагноза (мес.)	
			М	m
МПС I n=23	4	12%	9,750	3,276
МПС II n=5	21	64%	44,571	7,390
МПС III n=24	6	18%	46,333	3,997
МПС IV n=7	2	6%	90,00	54,00

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 предимплантационной генетической диагностики, психологическими факторами, а также поздним подтверждением диагноза у старших братьев и сестер при заболеваниях с аутосомно-рецессивным типом наследования.

Как правило, в семьях, отягощенных по МПС II типа, были больны дяди или двоюродные братья пробандов по материнской линии. Это дает врачам возможность достаточно быстро, еще на первом году жизни, верифицировать заболевание. В семьях, отягощенных по МПС I и МПС III типов, как правило, больны сестры и братья пробанда. Очень часто младший ребенок рождается до того, как подтвержден диагноз старшему sibсу, поэтому нередко диагноз мукополисахаридоз устанавливается и старшему, и младшему ребенку одновременно.

Далее мы провели сравнение между средним возрастом постановки диагноза у детей с отягощенным и не отягощенным семейным анамнезом.

Таблица 3.7 - Возраст постановки диагноза мукополисахаридоз в семьях с отягощенным и не отягощенным семейным анамнезом

Типы МПС	Все пациенты			Анамнез отягощен			Анамнез не отягощен			P (анамнез отягощен/не отягощен)
	n	Возраст		n	Возраст		n	Возраст		
		M±m	σ		M±m	σ		M±m	σ	
Всего	117	46,47±2,93	31,70	33	43,42±6,02	34,61	84	47,69±3,34	30,62	0,517
I	23	30,83±6,40	30,69	4	9,75±3,28	6,55	19	35,26±7,34	32,00	0,134
II	55	45,35±4,04	29,98	21	44,57±7,39	33,87	34	45,82±4,78	27,85	0,882
III	24	53,88±6,20	30,35	6	46,33±4,00	9,79	18	56,39±8,14	34,52	0,279
IV	7	65,43±14,64	38,73	2	90,00±54,00	76,37	5	55,60±8,59	19,22	0,638
VI	8	60,38±10,39	29,38	0	-	-	8	60,38±10,39	29,38	-

n – количество наблюдений, *M* – среднее значение, *m* – ошибка среднего, *σ* – стандартное отклонение, *P** - отягощен/неотягощен.

В 4 случаях диагноз МПС I типа был установлен раньше ($9,75 \pm 3,28$ мес.) в семьях с отягощенным анамнезом, чем у пациентов с неотягощенной наследственностью $35,26 \pm 7,34$ мес. (2 года 11 мес.).

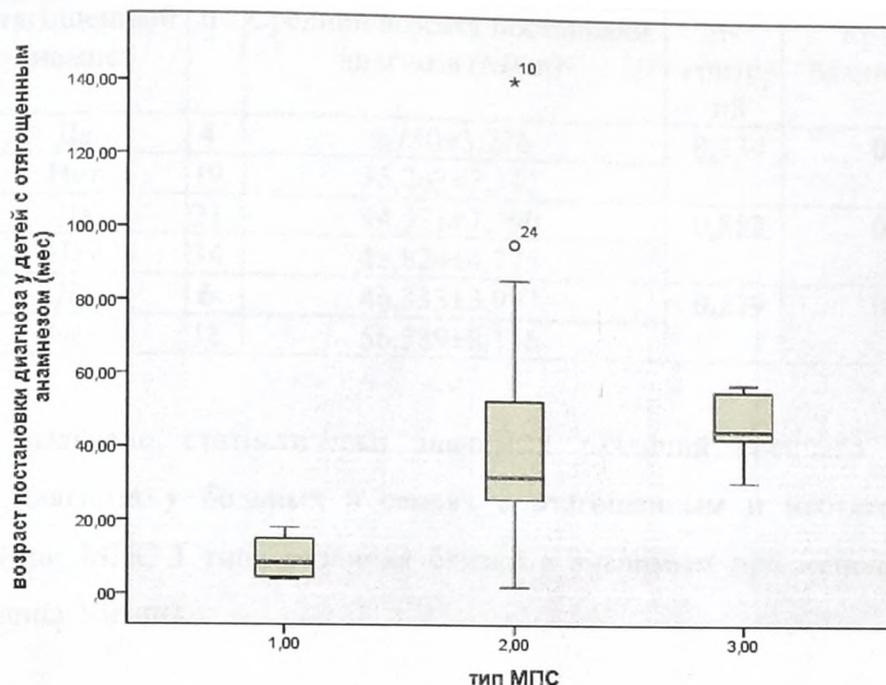


Рисунок 3.3 - Возраст постановки диагноза в семьях пациентов с отягощенной и не отягощенной наследственностью

В семьях, с отягощенным семейным анамнезом по МПС II типа, возраст постановки диагноза не отличался от других пациентов и соответственно составил $44,57 \pm 7,39$ мес. и $45,82 \pm 4,78$ мес. В семьях, имеющих детей с мукополисахаридозом III типа, также не получено достоверных различий в возрасте постановки диагноза между семьями с отягощенным и не отягощенным семейным анамнезом. У двух пациентов из одной семье с болезнью Моркио диагноз был достаточно поздно из-за проживания в сельской местности, где врачи были недостаточно осведомлены о характере заболевания.

Таблица 3.8 - Сравнение среднего возраста постановки диагноза мукополисахаридоза различных типов в семьях с отягощенным и не отягощенным анамнезом

Тип МПС	Отягощенный анамнез	п	Средний возраст постановки диагноза (M±m)	t-критерий	Критерий Манна-Уитни
МПС I	Да	4	9,750±3,276	0,134	0,056
	Нет	19	35,263±7,342		
МПС II	Да	21	44,571±7,390	0,882	0,742
	Нет	34	45,824±4,775		
МПС III	Да	6	46,333±3,997	0,279	0,973
	Нет	18	56,389±8,136		

Не выявлено статистически значимых различий среднего возраста постановки диагноза у больных в семьях с отягощенным и неотягощенным анамнезом (при МПС I типа различия близки к значимым при использовании критерия Манна-Уитни).

3.7. Распределение пациентов с различными типами мукополисахаридоза по возрасту начала ферментозаместительной терапии

Для эффективного использования ферментозаместительной терапии и предотвращения развития клинической картины заболевания очень важным является возраст начала ФЗТ.

Таблица 3.9 - Возраст начала ферментозаместительной терапии у пациентов с МПС I, II, VI типов

Типы МПС	Среднее	Стд. ошибка среднего	Стд. отклонение	Min	Max	Процентили		
						25	50	75
I тип возраст постановки диагноза n=23	30,83	6,40	30,69	4,00	136,00	11,00	17,00	53,00
I тип возраст начала ФЗТ n=17	65,47	13,63	56,20	3,00	206,00	21,00	57,00	106,00
I тип диагноз – начало ФЗТ n=16	30,13	11,41	45,62	0,00	179,00	3,00	11,00	49,25
II тип возраст постановки диагноза n=56	47,11	4,34	32,50	2,00	144,00	24,50	38,50	67,25
II тип возраст начала ФЗТ n=45	74,09	7,09	47,54	4,00	197,00	37,00	66,00	98,50
II тип диагноз – начало ФЗТ n=43	35,51	5,58	36,60	2,00	155,00	7,00	20,00	60,00
VI тип возраст начала ФЗТ n=7	121,71	23,06	61,01	35,00	202,00	85,00	102,00	193,00
VI тип диагноз – начало ФЗТ n=7	66,43	18,17	48,08	14,00	137,00	17,00	47,00	107,00

ФЗТ получали 17 пациентов с МПС I типа. Минимальный возраст начала ФЗТ составил 3 мес. Средний возраст постановки диагноза 65,47 мес. (5 лет 4 мес.). Временной отрезок с момента постановки диагноза до начала терапии составил 30,13 мес. (2 года 5 мес.).

Пациенты с МПС II типа начали получать терапию в 74,09 мес. (6 лет 1 мес.), при этом диагноз им был установлен в среднем в 3 года 9 мес. Таким образом, с момента постановки диагноза до начала ФЗТ прошло 35,51 мес. (2 года 9 мес.). Пациенты с МПС VI типа начинали ФЗТ терапию в 121,71 мес. (10 лет 1 мес.), средний возраст постановки диагноза у этих детей составил 66,43 мес. (5,5 мес.).

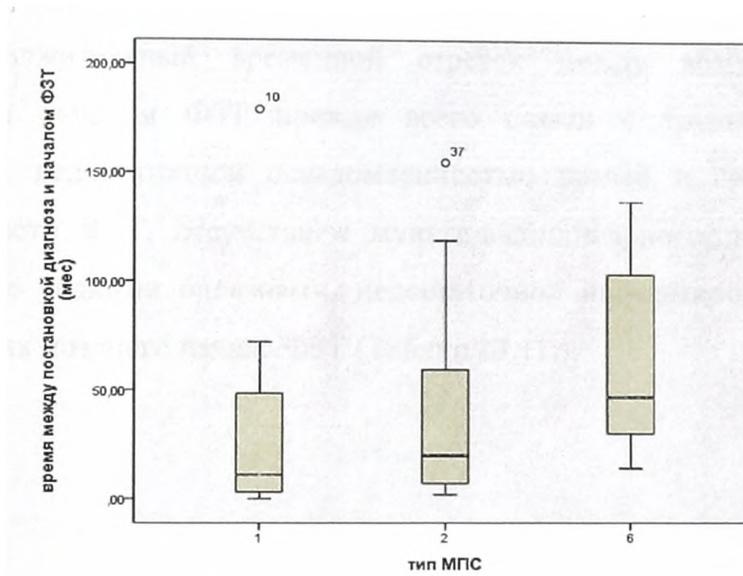


Рисунок 3.4 - Верификация диагноза у пациентов с МПС I, II, VI типов и возраст начала ФЗТ

Позднее начало ФЗТ от момента постановки диагноза у пациентов с различными типами мукополисахаридозов, как правило, связано, с низкой информированностью врачей о возможностях ферментозаместительной терапии, экономическими трудностями, непониманием родителей необходимости лечения, особенно у пациентов с легким течением МПС.

Таблица 3.10 - Сравнение возраста начала ФЗТ между пациентами с различными типами МПС

Типы МПС	Возраст начала ФЗТ			Диагноз – начало ФЗТ		
	I и II	I и VI	II и VI	I и II	I и VI	II и VI
Критерий U Манна-Уитни	330,000	30,000	86,500	261,500	26,500	89,500
Асимпт. значимость	0,407	0,061	0,057	0,159	0,049	0,088
t-критерий равенства средних	-0,605	-2,176	-2,375	-0,470	-1,729	-1,985
Значимость	0,547	0,041	0,021	0,640	0,099	0,053

*-двухсторонняя

Выявлены статистически значимые различия между возрастом начала ФЗТ у пациентов с МПС I и МПС VI, МПС II и МПС VI типов.

Продолжительный временной отрезок между возрастом постановки диагноза и началом ФЗТ прежде всего связан с трудностями получения препаратов, недостаточной осведомленностью врачей и семей пациентов об эффективности ФЗТ, отсутствием мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с редкими болезнями, недостаточной информированности врачей о последствиях позднего начала ФЗТ (Таблица 3.11.).

Таблица 3.11 - ФЗТ у пациентов с различными типами МПС

Типы МПС		Дети, получавшие ФЗТ (n=70)		
			Дети, получавшие ФЗТ нерегулярно	
		Возраст начала ФЗТ (мес.)	Возраст отмены ФЗТ (мес.)	Перерыв ФЗТ (мес.)
I тип	n	17	4	4
	Среднее значение	65,76	120,75	2,00
	Стандартное отклонение	55,92	70,70	0,82
	Стандартная ошибка среднего значения	13,56	35,35	0,41
	Минимум	6,00	59,00	1,00
	Максимум	206,00	207,00	3,00
II тип	n	46	12	12
	Среднее значение	73,83	97,42	3,08
	Стандартное отклонение	46,69	47,26	1,68
	Стандартная ошибка среднего значения	6,88	13,64	0,48
	Минимум	6,00	24,00	1,00
	Максимум	197,00	158,00	6,00

VI тип	n	7	3	3
	Среднее значение	121,71	158,67	3,00
	Стандартное отклонения	61,01	65,65	1,00
	Стандартная ошибка среднего значения	23,06	37,90	0,58
	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
	Стандартная ошибка среднего значения	6,22	12,97	0,34
	Минимум	6,00	24,00	1,00
	Максимум	206,00	229,00	6,00

Продолжение таблицы 3.11

К сожалению, не все пациенты получают ФЗТ непрерывно. Это 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 5 больных с МПС I типа. При отсутствии специфического лечения у всех пациентов (100%) случаев выявлены ухудшения в состоянии: нарушение сна диагностировано у 5 детей, быстрая утомляемость и нарастание слабости - у 13 детей, нарушение походки - у 9 детей, утрата двигательных навыков - у 2 больных, утрата речи - у 3 детей, псевдобульбарный синдром - у 3 пациентов.

3.8. Оценка нутритивного статуса у пациентов с различными типами мукополисахаридозов

Оценка нутритивного статуса пациентов с мукополисахаридозом является очень важным прогностическим фактором течения заболевания. Ухудшение нутритивного статуса у детей с данной патологией тесно связано с тяжестью течения заболевания, поражением сердечно-сосудистой, дыхательной систем и ЦНС.

При сборе анамнестических данных мы уточняли: состояние здоровья родителей, особенности протекания беременности и родов. Течение беременности и родов оказывает большое влияние не только на функциональное состояние внутриутробно ребенка, но и на особенности развития после рождения.

Дети с различными типами МПС, рождались, преимущественно, доношенными (95%) с массой тела и ростом, соответствовавшими средневозрастным показателям. Только 1 ребенок имел массу тела при рождении 2490 г. Самостоятельно роды разрешились у большинства (79%) матерей, оперативным путем - в 21% случаев. Низкие оценки по шкале APGAR от 1 до 6 баллов отмечены у 2 детей, реанимационные мероприятия, искусственная

вентиляция легких после рождения потребовались 4 больным из данной группы пациентов.

Общеизвестно, что показатели физического развития новорожденных имеют большое значение для его адаптации в неонатальном периоде. Нами были проанализированы показатели роста, веса и индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с различными типами МПС, как при рождении, так и на момент поступления в клинику.

Для диагностики отклонений величин антропометрических показателей от медианы стандартной популяции определены отрезные точки Z-значений. Дефицит массы тела или недостаточная длина тела ребенка диагностируются при величине соответствующего Z-значения меньше -2, высокие показатели физического развития - более +2. Избыточная масса тела характеризовалась также индексом массы тела к возрасту более +1.

Показатели физического развития у пациентов обследуемой нами группы при рождении представлены в таблице 3.12.

Средние значения массы тела и длины при рождении у большинства пациентов с МПС соответствовала средневозрастным показателям здоровых детей. Средняя масса тела составила у мальчиков - 3609 ± 500 г, девочек - 3420 ± 120 г. У детей с МПС I типа масса при рождении - 3480 ± 50 г, длина - 52 см. У мальчиков с болезнью Хантера масса тела превышала нормальные показатели - 3700 ± 490 г, длина $53 \pm 2,98$ см. У пациентов с III и IV типами МПС показатели физического развития были в пределах нормы. Дети с МПС VI типа при рождении имели массу 3890 ± 510 г и длину $54,88 \pm 1,98$ см.

Для сравнения антропометрических данных у детей с различными типами мукополисахаридозов при рождении был использован критерий Манна-Уитни, t-критерий равенства средних, при $p < 0,05$ - статистически значимые различия.

Таблица 3.12 - Значения роста, веса и ИМТ У детей различными типами МПС при рождении. Критерий Манна-Уитни. При $p < 0,05$ – статистически значимые различия

Антропометрические данные	Масса (г)		Длина (см.)		ИМТ	
	М	m	М	m	М	m
Все типы МПС n=117	3484,783	103,435	52,478	0,703	12,291	0,194
МПС I n=23	3697,636	66,343	53,027	0,402	12,793	0,176
МПС II n=55	3412,083	146,035	52,083	0,855	12,092	0,232
МПС III n=24	3890,714	158,191	52,857	0,261	13,586	0,541
МПС IV n=7	3887,500	179,610	54,875	0,693	12,650	0,708
МПС VI n=8	3484,783	103,435	52,478	0,703	12,291	0,194

Средние показатели роста, веса и ИМТ у пациентов с различными типами МПС соответствовали средним показателям по регионам РФ.

Таблица 3.13 - Сравнение антропометрических данных детей с различными типами МПС при рождении

Типы МПС		Масса	Длина	ИМТ			Масса	Длина	ИМТ
I-II	Критерий U Манна-Уитни	481,50	560,00	540,5	I-II	t-критерий равенства средних	-1,723	-0,719	-1,879
	Асимпт. знч. (2-сторонняя)	0,079	0,361	0,264		Значимость (2-сторонняя)	0,089	0,474	0,065
I-III	Критерий U Манна-Уитни	260,50	260,00	248,5	I-III	t-критерий равенства средних	0,653	0,571	0,883
	Асимпт. знч. (2-сторонняя)	0,577	0,567	0,420		Значимость (2-сторонняя)	0,517	0,571	0,382
I-IV	Критерий U Манна-Уитни	43,00	63,500	36,00	I-IV	t-критерий равенства средних	-1,957	-0,506	-2,831
	Асимпт. знч. (2-сторонняя)	0,066	0,398	0,029		Значимость (2-сторонняя)	0,060	0,617	0,008
I-VI	Критерий U Манна-Уитни	49,00	42,500	69,00	I-VI	t-критерий равенства средних	-1,966	-1,891	-0,488
	Асимпт. знч. (2-сторонняя)	0,052	0,024	0,298		Значимость (2-сторонняя)	0,059	0,069	0,638
II-III	Критерий U Манна-Уитни	499,50	563,50	487,0	II-III	t-критерий равенства средних	2,037	1,446	2,511
	Асимпт. знч. (2-сторонняя)	0,040	0,160	0,029		Значимость (2-сторонняя)	0,050	0,152	0,014
II-IV	Критерий U Манна-Уитни	150,000	182,000	131,0	II-IV	t-критерий равенства средних	-1,018	0,358	-1,534
	Асимпт. знч. (2-сторонняя)	0,314	0,757	0,155		Значимость (2-сторонняя)	0,313	0,722	0,130
II-VI	Критерий U Манна-Уитни	166,50	136,50	223,0	II-VI	t-критерий равенства средних	-1,043	-1,710	0,179
	Асимпт. знч. (2-сторонняя)	0,243	0,073	0,984		Значимость (2-сторонняя)	0,301	0,092	0,863
III-IV	Критерий U Манна-Уитни	48,500	64,000	32,50	III-IV	t-критерий равенства средних	-1,790	-0,620	-2,982
	Асимпт. знч. (2-сторонняя)	0,075	0,279	0,012		Значимость (2-сторонняя)	0,084	0,540	0,006
III-VI	Критерий U Манна-Уитни	55,000	47,000	75,00	III-VI	t-критерий равенства средних	-1,855	-1,927	-0,844
	Асимпт. знч. (2-сторонняя)	0,059	0,025	0,293		Значимость (2-сторонняя)	0,073	0,063	0,421
IV-VI	Критерий U Манна-Уитни	25,000	9,500	24,00	IV-VI	t-критерий равенства средних	0,013	-2,578	1,025
	Асимпт. знч. (2-сторонняя)	0,728	0,028	0,643		Значимость (2-сторонняя)	0,990	0,023	0,324

Выявлены статистически достоверные различия по ИМТ между группами детей с МПС I и МПС IV, МПС II и МПС III и МПС III и МПС IV типов. В результате проведенного исследования, также были найдены статистически значимые различия между показателями роста при рождении у пациентов с МПС I и МПС VI, МПС III и МПС VI, МПС IV и МПС VI типов.

Для оценки соответствия массы тела и роста, а также массы тела к росту и оценки распространенности избыточного/недостаточного питания использовали показатель *Z-score* (*Z*-значения), который представляет собой отклонение значений индивидуального показателя (массы тела, роста) от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения.

Установлено, что масса тела при рождении у большей части пациентов с МПС (*WAZ*) была в пределах допустимых значений (от -2 до +2) - 108 человек (92%), низкая масса тела ($WAZ < -2$) выявлена только у трех детей (2,6%), избыточная масса тела ($WAZ > +2$) была отмечена у 6 (5,1%) детей. Индекс массы тела для возраста (*BAZ*) был в пределах нормальных величин практически у всех пациентов с МПС - 99 (85%). Недостаточность питания ($BAZ < -2$) диагностирована у 15 (13 %) детей, избыточная масса тела (*BAZ* от +1 до +2) у 3-х детей (2 %). Масса тела для возраста (*WAZ*) у детей с различными типами МПС также была в пределах допустимых значений.

По данным проведенных исследований нами выявлено преобладание новорожденных с высоким ростом среди детей с МПС VI типа -7 человек (87,5%), с МПС IV типа - 5 человек (71,4%) и у 33 человек (60%) с МПС II типа. Индекс массы тела для возраста был значительно снижен у 3-х детей (37,5%) с МПС VI, и у каждого четвертого новорожденного с МПС III типа (6 из 24).

Таблица 3.14 - Сравнительная оценка показателей Z-scores физического развития пациентов с различными типами МПС при рождении

Типы МПС	Z=score		<-2SD	От -2 до -1SD	От -1 до +1SD	От +1 до +2SD	> +2 SD	n
Все	Масса /возраст	n	3	7	66	35	6	117
		%	2,6	6,0	56,4	29,9	5,1	100,0
	Рост/возраст	n	3	0	33	17	64	117
		%	2,6	0	28,2	14,5	54,7	100,0
	ИМТ/возраст	n	15	31	68	2	1	117
		%	12,8	26,5	58,1	1,7	0,9	100,0
МПС I	Масса /возраст	n	1	1	16	4	1	23
		%	4,3	4,3	69,6	17,4	4,3	100,0
	Рост/возраст	n	1	0	9	3	10	23
		%	4,3	0	39,1	13,0	43,5	100,0
	ИМТ/возраст	n	3	5	15	0	0	23
		%	13,0	21,7	65,2	0	0	100,0
МПС II	Масса /возраст	n	1	2	31	18	3	55
		%	1,8	3,6	56,4	32,7	5,5	100,0
	Рост/возраст	n	1	0	15	6	33	55
		%	1,8	0	27,3	10,9	60,0	100,0
	ИМТ/возраст	n	3	18	32	1	1	55
		%	5,5	32,7	58,2	1,8	1,8	100,0
МПС III	Масса /возраст	n	1	4	13	5	1	24
		%	4,2	16,7	54,2	20,8	4,2	100,0
	Рост/возраст	n	1	0	9	5	9	24
		%	4,2	0	37,5	20,8	37,5	100,0
	ИМТ/возраст	n	6	6	12	0	0	24
		%	25,0	25,0	50,	0	0	100,0
МПС IV	Масса /возраст	n	0	0	3	3	1	7
		%	0	0	42,9	42,9	14,3	100,0

	Рост/возраст	n	0	0	0	2	5	7
		%	0	0	0	28,6	71,4	100,0
	ИМТ/возраст	n	0	2	4	1	0	7
		%	0	28,6	57,1	14,3	0	100,0
МПС VI	Масса /возраст	n	0	0	3	5	0	8
		%	0	0	37,5	62,5	0	100,0
	Рост/возраст	n	0	0	0	1	7	8
		%	0	0	0	12,5	87,5	100,0
	ИМТ/возраст	n	3	0	5	0	0	8
		%	37,5	0	62,5	0	0	100,0
Гурлер	Масса /возраст	n	1	1	9	2	1	14
		%	7,1	7,1	64,3	14,3	7,1	100,0
	Рост/возраст	n	1	0	6	1	6	14
		%	7,1	0	42,9	7,1	42,9	100,0
	ИМТ/возраст	n	1	3	10	0	0	14
		%	7,1	21,4	71,4	0	0	100,0
Шейе Гурлер-Шейе	Масса /возраст	n	0	0	7	2	0	9
		%	0	0	77,8	22,2	0	100,0
	Рост/возраст	n	0	0	3	2	4	9
		%	0	0	33,3	22,	44,4	100,0
	ИМТ/возраст	n	2	2	5	0	0	9
		%	22,2	22,2	55,6	0	0	100,0

Продолжение таблицы 3.14

Таким образом, анализ антропометрических данных у детей с различными типами МПС при рождении в целом и в группах по различным типам МПС не выявил статистически значимых различий между пациентами с МПС и средними значениями для новорожденных.

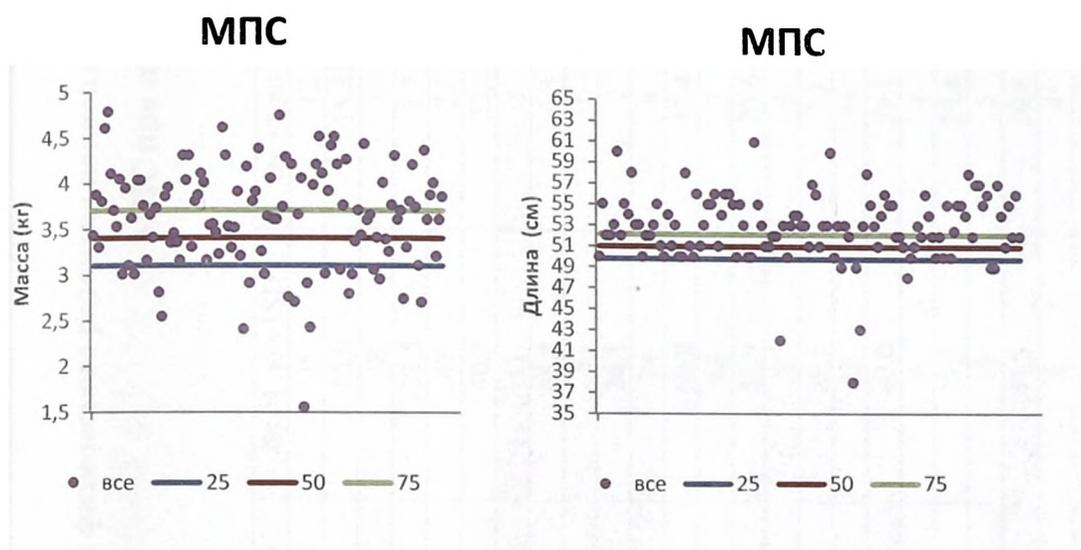


Рисунок 3.5 - Показатели веса и роста у детей с различными типами МПС

Как известно, мукополисахаридозы – группа заболеваний, имеющих прогрессирующее течение, поэтому нами проводилась оценка нутритивного статуса детей на момент последней госпитализации в клинику, когда у пациентов уже имелось поражение сердечно-сосудистой, дыхательной систем, ЦНС и другие клинические проявления заболевания.

Таблица 3.15 - Сравнительная оценка показателей Z-scores физического развития пациентов с различными типами МПС при последней госпитализации

Тип МПС	Z=score		<-2SD	От -2 до -1SD	От -1 до +1SD	От +1 до +2SD	> +2 SD	n
Все	Масса /возраст	n	6	8	38	12	12	76
		%	7,9	10,5	50,0	15,88	15,8	100,0
	Рост/возраст	n	48	17	38	9	5	117
		%	41,0	14,5	32,5	7,7	4,3	100,0
	ИМТ/возраст	n	8	5	47	27	30	117
		%	6,8	4,3	40,2	23,1	25,6	100,0
МПС I	Масса /возраст	n	0	3	11	1	1	16
		%	0	18,8	68,8	6,3	6,3	100,0
	Рост/возраст	n	12	3	6	0	2	23
		%	52,2	13,0	26,1	0	8,7	100,0
	ИМТ/возраст	n	0	1	14	4	4	23
		%	0	4,3	60,9	17,4	17,4	100,0
МПС II	Масса /возраст	n	3	0	18	7	6	34
		%	8,8	0	52,9	20,6	17,6	100,0
	Рост/возраст	n	17	10	21	4	3	55
		%	30,9	18,2	38,2	7,3	5,5	100,0
	ИМТ/возраст	n	3	0	22	16	14	55
		%	5,5	0	40,0	29,1	25,5	100
МПС III	Масса /возраст	n	0	1	6	4	5	16
		%	0	6,3	37,5	25,0	31,3	100
	Рост/возраст	n	6	3	10	5	0	24
		%	25,0	12,5	41,7	20,8	0	100
	ИМТ/возраст	n	3	4	6	4	7	24
		%	12,5	16,7	41,7	20,8	0	100,0
МПС IV	Масса /возраст	n	1	3	1	0	0	5
		%	20,0	60,0	20,0	0	0	100,0

	Рост/возраст	n	7	0	0	0	0	7
		%	100,0	0	0	0	0	100,0
	ИМТ/возраст	n	1	0	2	0	4	7
		%	14,3	0	28,6	0	57,1	100,0
МПС VI	Масса /возраст	n	2	1	2	0	0	5
		%	40,0	20,0	40,0	0	0	100,0
	Рост/возраст	n	6	1	1	0	0	8
		%	75,0	12,5	12,5	0	0	100,0
	ИМТ/возраст	n	1	0	3	3	3	8
		%	12,5	0	37,5	37,5	12,5	100,0
Гурлер	Масса /возраст	n	0	2	8	1	1	12
		%	0	16,7	66,7	8,3	8,3	100,0
	Рост/возраст	n	7	2	3	0	2	14
		%	50,0	14,3	21,4	0	14,3	100,0
	ИМТ/возраст	n	0	0	8	2	4	14
		%	0	0	57,1	14,3	28,6	100,0
Шейе Гурлер-Шейе	Масса /возраст	n	0	1	3	0	0	4
		%	0	25,0	75,0	0	0	100,0
	Рост/возраст	n	5	1	3	0	0	9
		%	55,6	11,1	33,3	0	0	100,0
	ИМТ/возраст	n	0	1	6	2	0	9
		%						

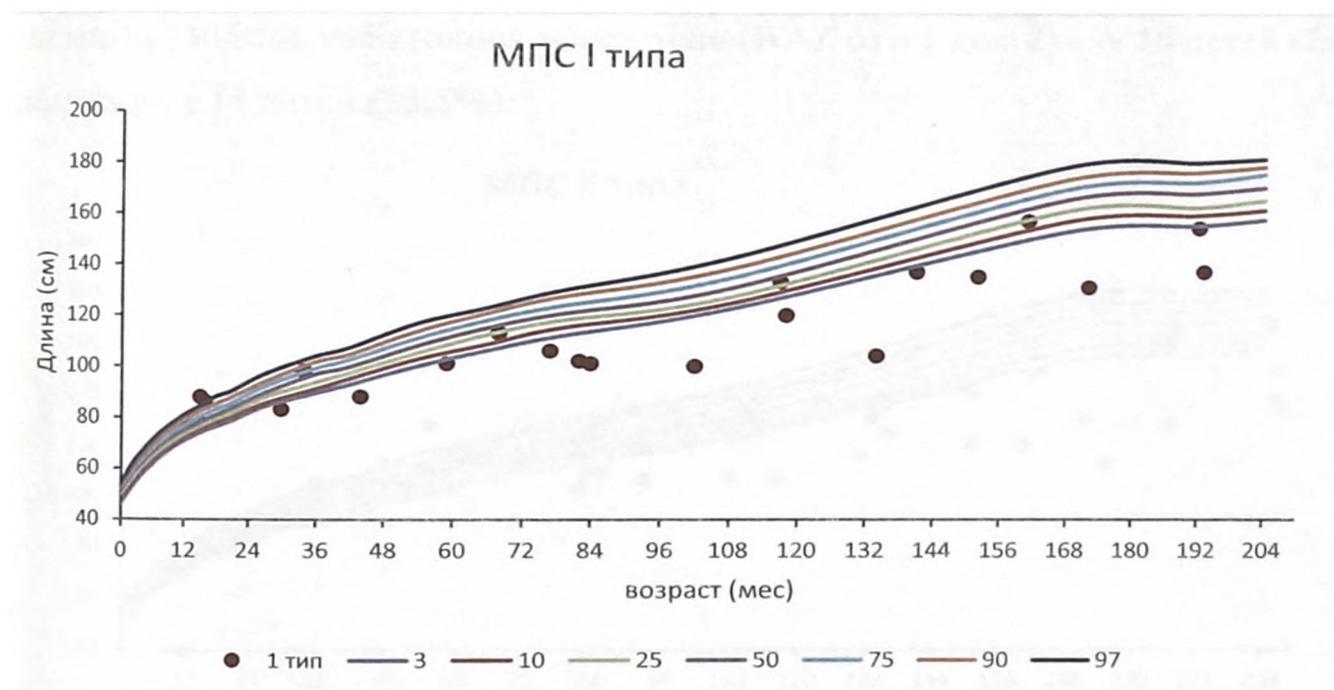
Продолжение таблицы 3.15

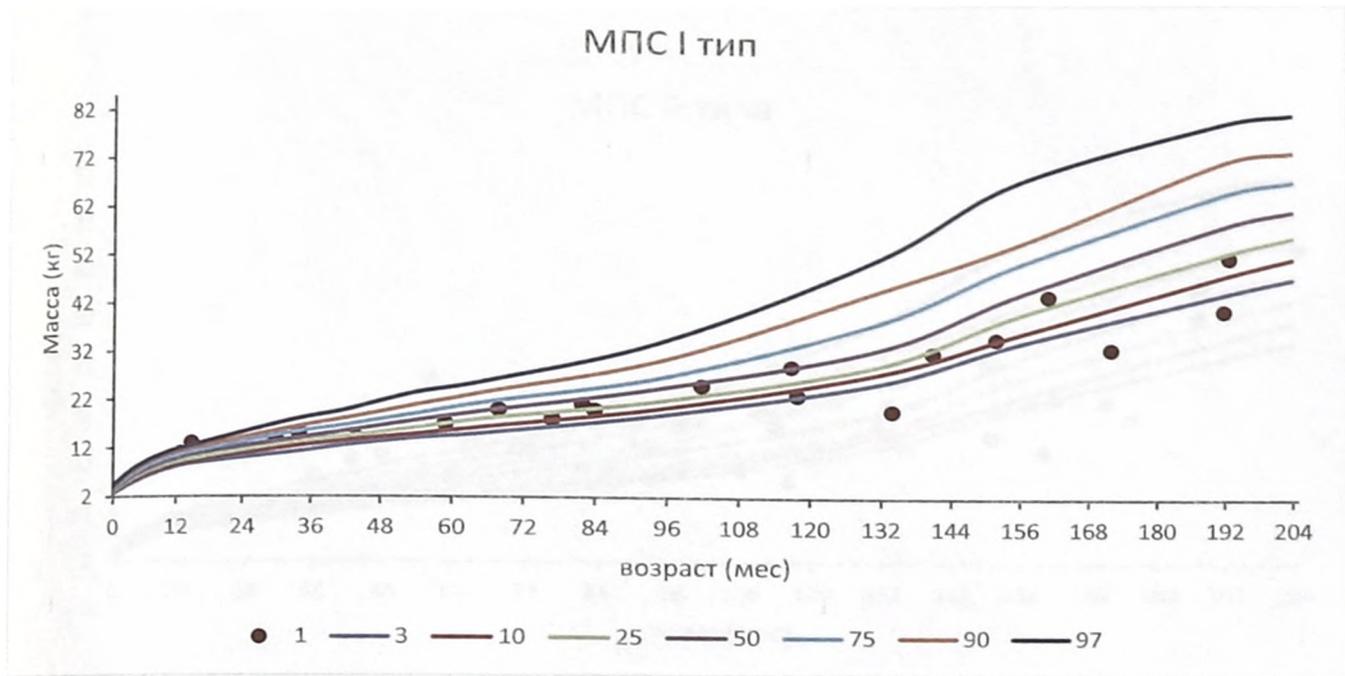
Для всех обследованных детей с различными типами МПС исследуемые показатели Z-score имели достаточно большой диапазон колебаний: масса тела для возраста (WAZ) у 58 больных с МПС из 76 (76%) была в пределах нормы (от -2 до +2), низкая масса тела ($WAZ < -2$) выявлена у 6 детей (7,9%), избыточная масса тела ($WAZ > +2$) была отмечена у 12 (15,8%) детей.

Расчет показателя роста для возраста (HAZ) показал, что только 55% (64 из 117) детей имели допустимые значения (от -2 до +2). Низкий рост ($HAZ < -2$) наблюдался у 48 пациентов (41% случаев), высокий рост имели всего 5 детей (4,3%) (табл. 6).

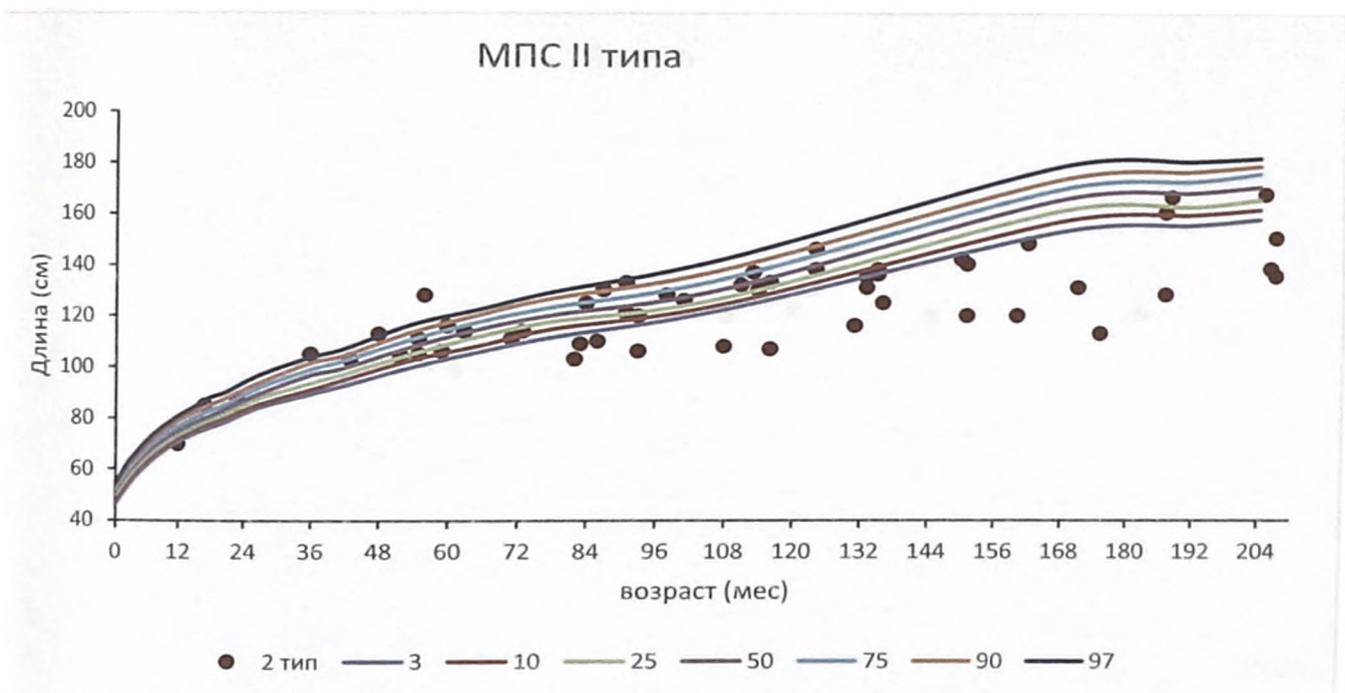
Нормальные значения (ИМТ от -2 до +1) отмечены у 44 % детей (52 из 117). Недостаточность питания (ИМТ < -2) диагностирована лишь у 8 (6,8%) детей, а избыточная масса тела (ИМТ от +1 до +2) выявлена у 27 (23%) детей.

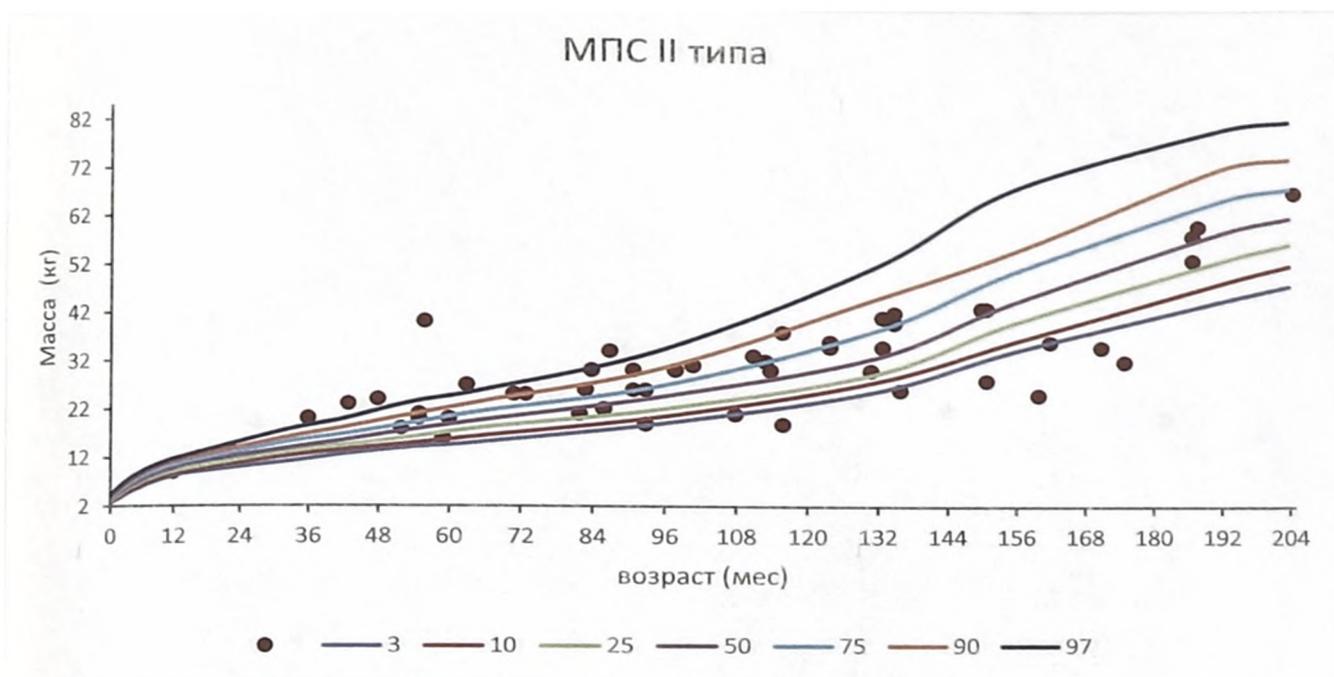
У 12 (52,2%) пациентов с мукополисахаридозом I типа наблюдалась низкорослость, у 8 детей (34,8%) выявлена избыточная масса тела (ИМТ > 1).



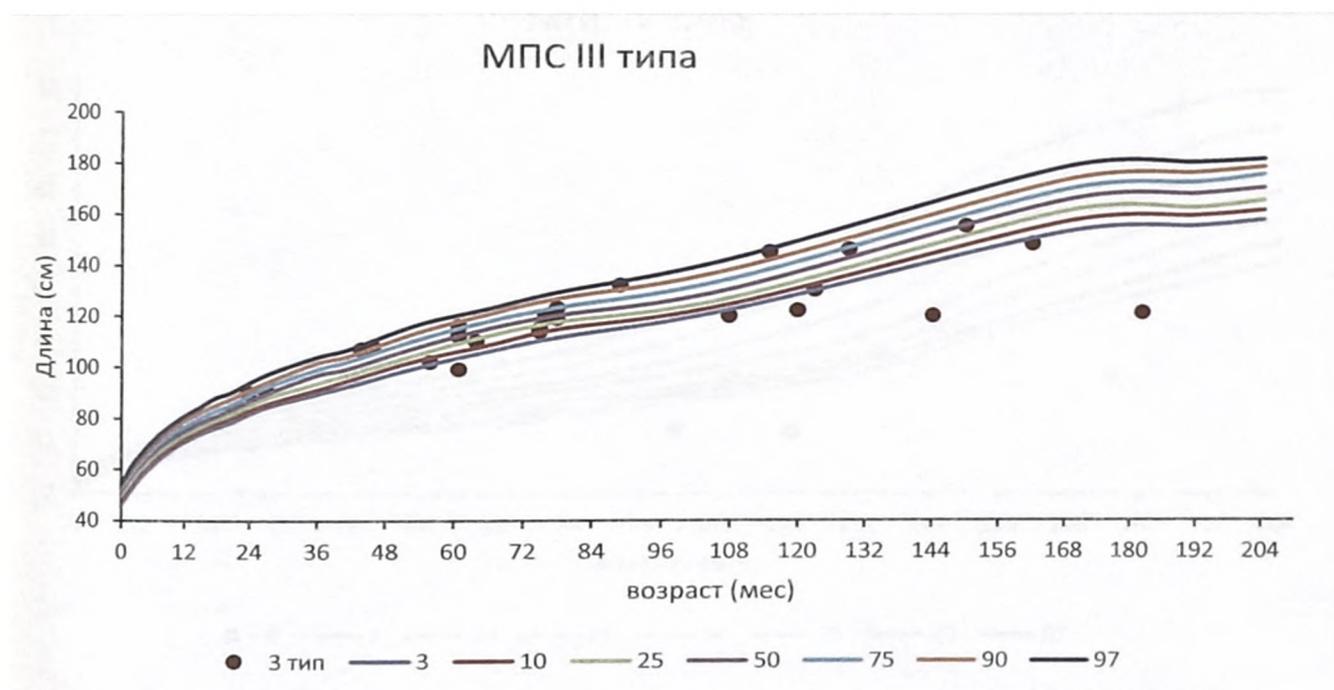


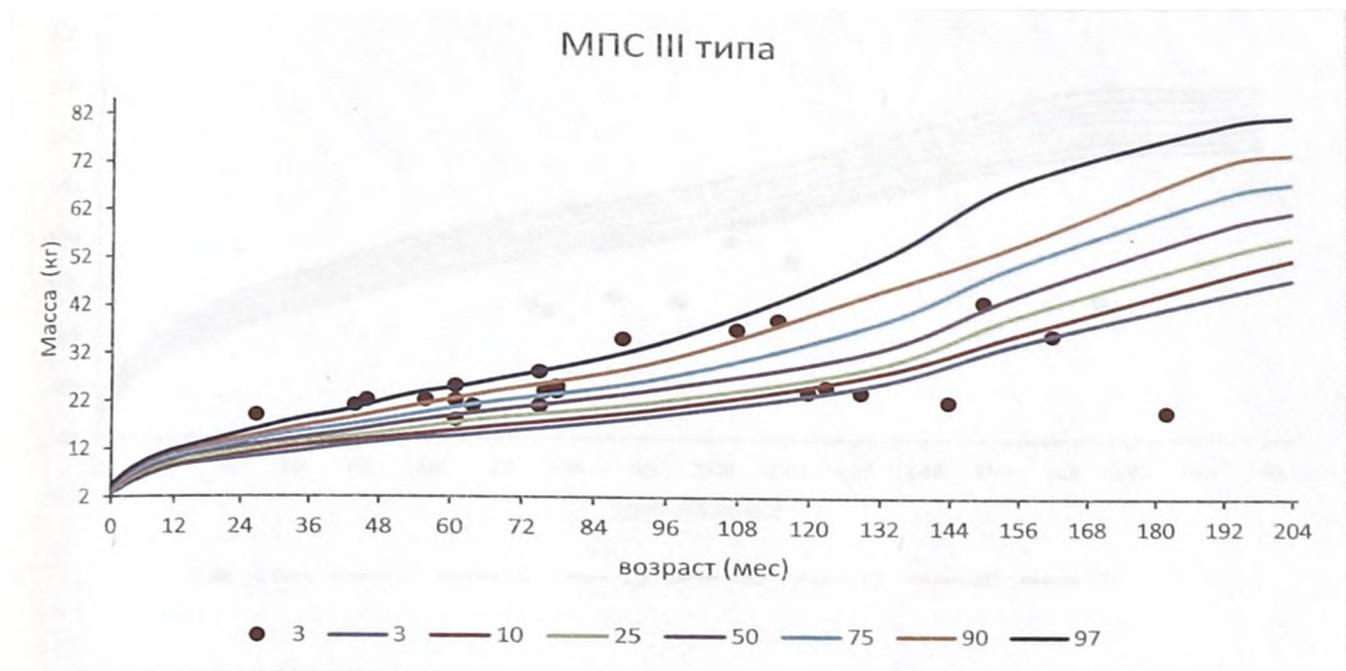
Среди пациентов с мукополисахаридозом II типа снижение роста выявлено у 17 пациентов (30,9%), избыточная масса тела (BAZ от +1 до +2) - у 16 детей (29,1%), ожирение - у 14 детей (25,5%).



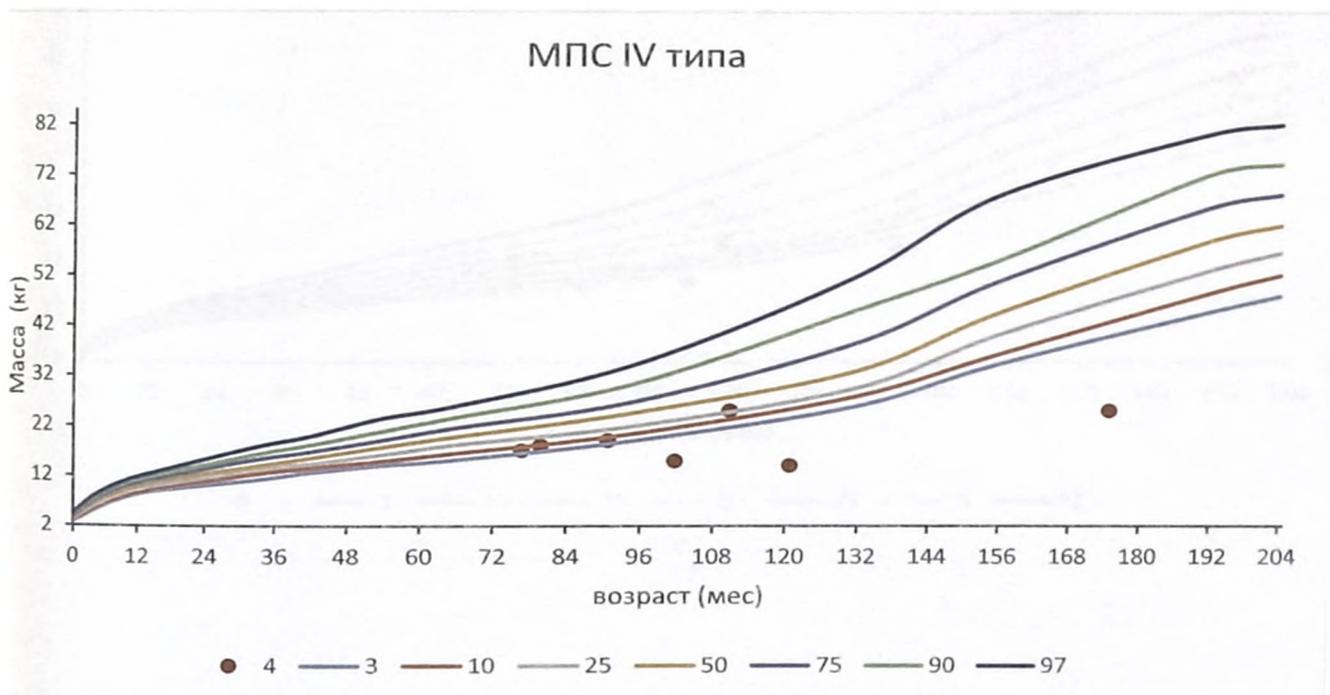


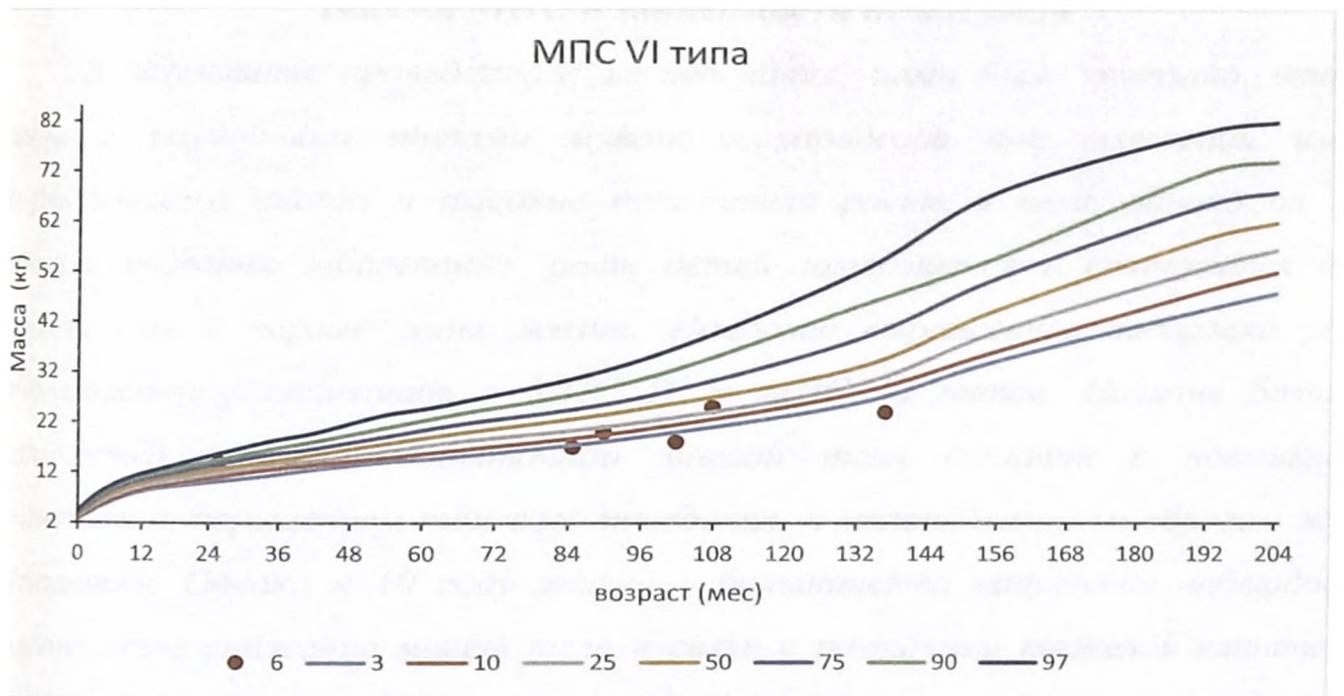
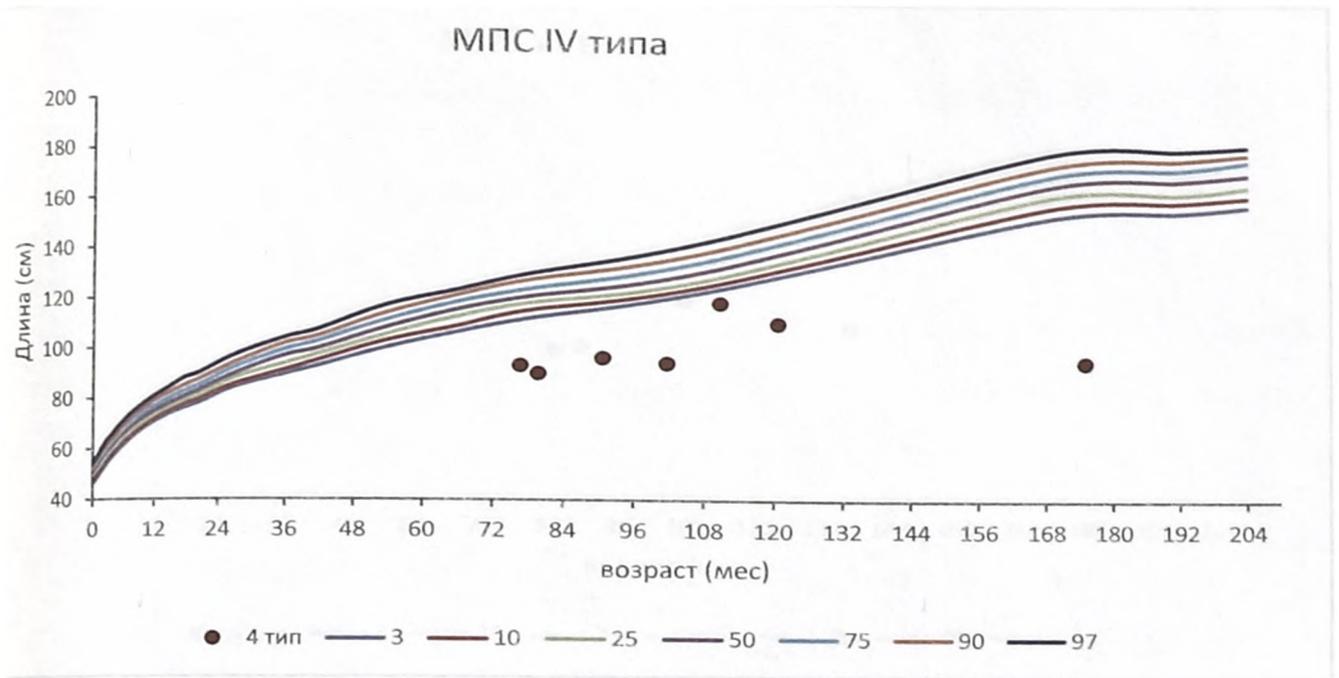
Практически у всех пациентов с мукополисахаридозом III типа масса тела была в пределах возрастной нормы, однако, у каждого четвертого пациента выявлена низкорослость (6 человек).





Все пациенты с МПС IV типа и большая часть детей с МПС VI типа (75%) имели низкорослость ($HAZ < -2$).





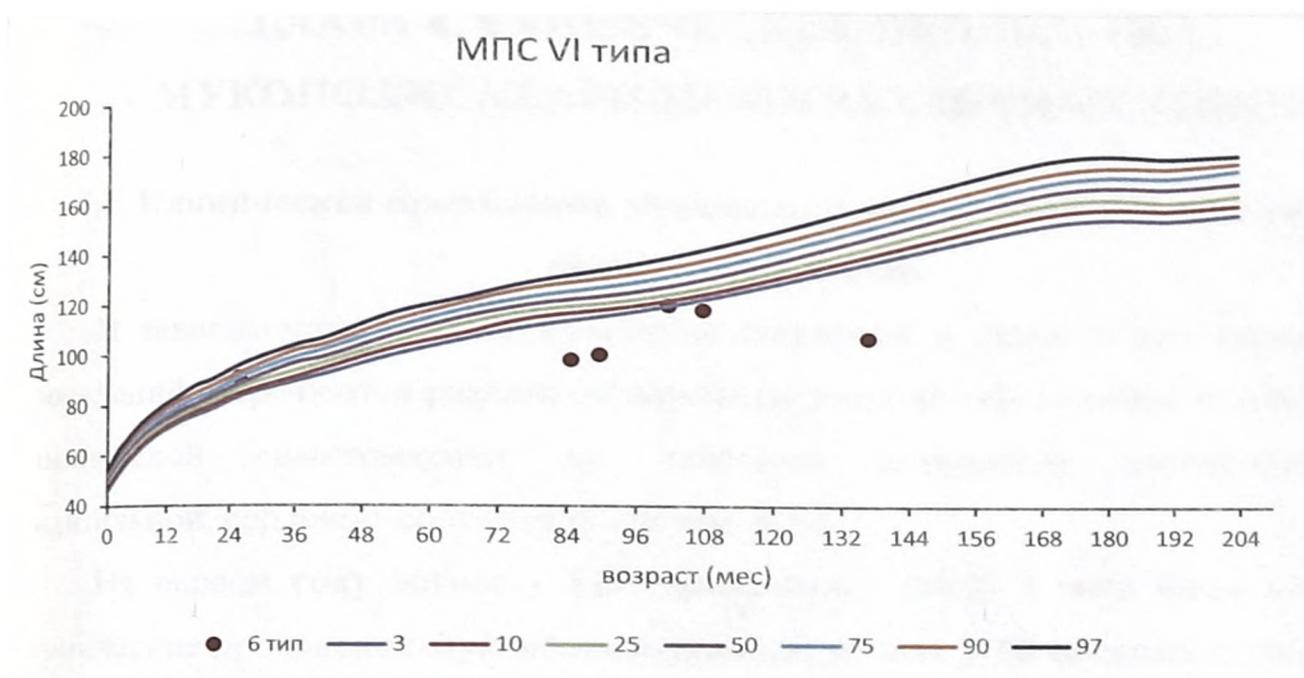


Рисунок 3.6 - Показатели длины и массы тела пациентов с различными типами МПС в зависимости от возраста

В результате проведенного исследования, нами было показано, что все дети с различными типами мукополисахаридозов при рождении имеют нормальные, а иногда и высокие показатели роста и веса, однако по мере прогрессирования заболевания, рост детей замедляется и становится ниже нормы уже в первые годы жизни. Наиболее выраженная задержка роста наблюдается у пациентов с МПС IV и МПС VI типов. Наличие большого количества детей с избыточной массой тела связано с повышенным аппетитом, нарушением пищевого поведения, и малоподвижным образом жизни пациентов. Однако к 10 году жизни у большинства пациентов наблюдается постепенное снижение массы тела в связи с развитием тяжелой клинической картины заболевания.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ

4.1. Клинические проявления мукополисахаридозов различных типов в первые годы жизни

В зависимости от типа мукополисахаридоза и тяжести его клинических проявлений встречаются различные варианты течения заболевания: от отсутствия клинической симптоматики до тяжелого поражения костно-суставной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, ЦНС.

На первом году жизни у 82% пациентов с МПС I типа были выявлены клинические проявления мукополисахаридоза, из них у 16 больных с синдромом Гурлер и у 3 детей с синдромом Гурлер – Шейе.

**Таблица 4.1 - Клинические проявления на первом году жизни у детей
с МПС I типа**

Клинические проявления	Тугоподвижность суставов	Фенотипические изменения	Частые ОРИ	Грыжи	Костные изменения	Диарея	Патология сердца	Помутнение роговицы	Задержка психомоторного развития	Гепатоспленомегалия
n=23	n=10 (43%)	n=7 (30%)	n=6 (26%)	n=14 (61%)	n=9 (39%)	n=5 (22%)	n=2 (8, 5%)	n=4 (17%)	n=10 (43%)	n=4 (17%)

Наиболее часто встречались грыжи (61%), тугоподвижность в суставах (43%), задержка психомоторного развития (43%), изменения скелета и деформация грудной клетки (39%). Изменения лица по типу гаргоилизма были выявлены у 7 пациентов (30 %). Каждый третий ребенок в данной группе на первом году жизни часто болел ОРИ. Реже встречались диарея (22%),

гепатоспленомегалия (17%) и помутнение роговицы (17%). Патология сердца в виде поражения клапанного аппарата и гипертрофической кардиомиопатии была выявлена у 2-х пациентов с синдромом Гурлера.



Рисунок 4.1 - Основные клинические проявления МПС I типа у детей на первом году жизни

Каждый второй ребенок с синдромом Хантера имел характерные клинические признаки уже на первом году жизни. По данным медицинской документации, эти пациенты часто болели респираторными заболеваниями (31%), обращались к хирургу по поводу паховой и/или пупочной грыжи (27%), каждый пятый пациент наблюдался у невролога с диагнозом задержка темпов психомоторного развития.

Таблица 4.2 - Клинические проявления на первом году жизни у детей с МПС II типа

Клинические проявления	Тугоподвижность суставов	Фенотипические изменения	Частые ОРИ	Грыжи	Костные изменения	Диарея	Патология сердца	Задержка психомоторного развития	Гепатоспленомегалия
n=55	n=6 (11%)	n=6 (11%)	n=17 (31%)	n=15 (27%)	n=7 (13%)	n=6 (11%)	n=6 (11%)	n=11 (20%)	n=8 (14,5%)

Гепатомегалия выявлялась у 14,5% пациентов, синдром раздражённого кишечника – у 11%. Деформация грудной клетки, кифоз и сколиоз диагностированы у 13% детей, 11 % детей имели тугоподвижность в суставах, характерные фенотипические изменения и патологию клапанного аппарата сердца.



Рисунок 4.2 - Основные клинические проявления МПС II типа у детей на первом году жизни

В группе детей с мукополисахаридозом III типа изменения на первом году жизни были выявлены в 17 % случаев в виде задержки психомоторного развития, а частые респираторные инфекции - у 12% детей. Из 7 пациентов синдромом Моркио только у одного ребёнка на первом году жизни были выявлены патология со стороны опорно-двигательного аппарата. Интересен тот факт, что у 37,5% с синдромом Марото-Лами на первом году жизни были диагностированы изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде недостаточности клапанов. Один ребенок наблюдался у ортопеда с дисплазией ТБС.

На втором году жизни первые клинические проявления заболевания – тугоподвижность суставов - выявлены у 1 ребенка МПС I типа (синдром Гурлера-Шейе). Так же на втором году жизни заболевание манифестировало у 19 детей с синдромом Хантера.

Таблица 4.3 - Клинические проявления на втором году жизни у детей с МПС II типа

Клинические проявления	Тугоподвижность суставов	Фенотипические изменения	Частые ОРИ	Грыжи	Диарея	Патология сердца	Задержка психомоторного развития	Гепатоспленомегалия
n=19	n=5 (26%)	n=10 (52%)	n=11 (57%)	n=12 (63%)	n=3 (16%)	n=2 (10%)	n=11 (58%)	n=8 (37%)

Наиболее часто, в 63% случаев, встречались паховая и пупочная грыжи. Более половины детей имели задержку психоречевого развития (58%), частые респираторные заболевания - отиты, риниты, гипертрофия аденоидов и миндалин, бронхиты (57%).

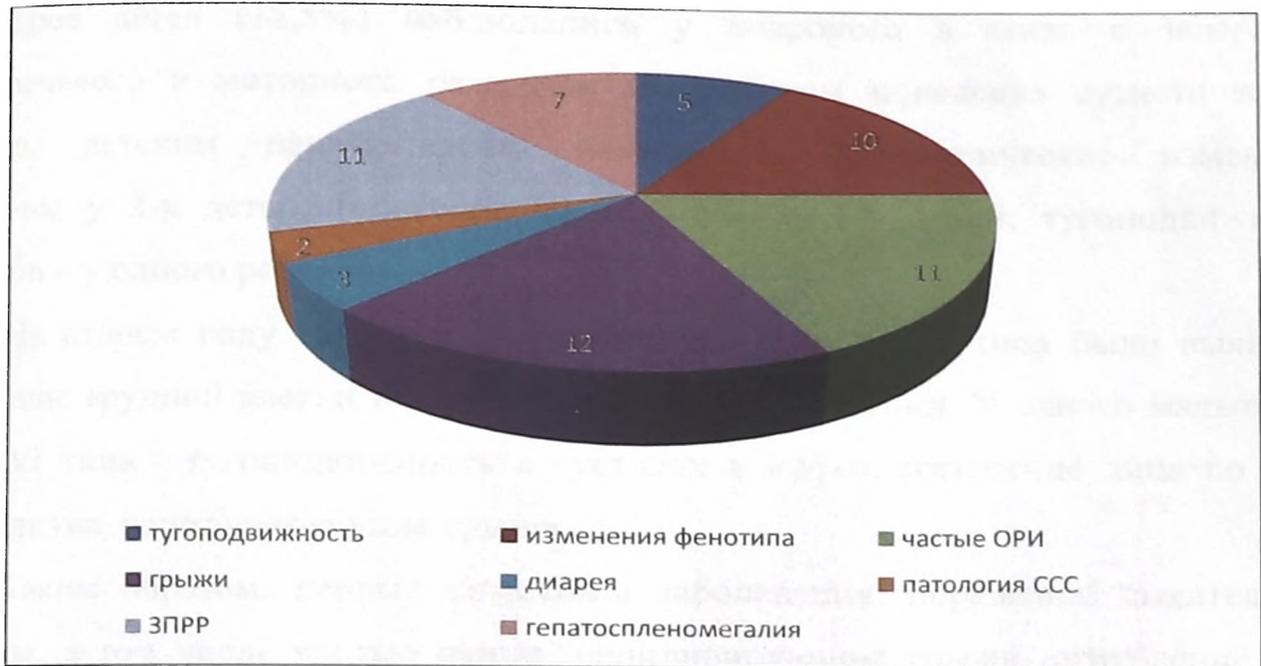


Рисунок 4.3 - Основные клинические проявления на втором году жизни у пациентов с МПС II типа

Характерный фенотип выявлен у 52% детей. Реже выявлялись гепатоспленомегалия (37%), тугоподвижность в суставах (26%), диарея (16%).

В группе детей с МПС III типа у 5 детей заболевание манифестировало на втором году жизни.

Таблица 4.4 - Клинические проявления на втором году жизни у детей с МПС III типа

Клинические проявления	Тугоподвижность суставов	Фенотипические изменения	Шумное дыхание	Задержка психоречевого развития	Гепатоспленомегалия
n=5	n=1 (4 %)	n=2 (8%)	n=2 (8%)	n=3 (12,5%)	n=2 (8%)

Трое детей (12,5%) наблюдались у невролога в связи с задержкой психоречевого и моторного развития, нарушением поведения аутистического спектра, детским церебральным параличом. Фенотипические изменения выявлены у 2-х детей, гепатоспленомегалия – у 2-х детей, тугоподвижность суставов – у одного ребенка.

На втором году жизни у 2-х пациентов с МПС IV типа было выявлено изменение грудной клетки в виде килевидной деформации. У одного мальчика с МПС VI типа - тугоподвижность в суставах и кифоз, изменение лица по типу гаргоилизма, рецидивирующие грыжи.

Таким образом, первые симптомы заболевания: поражение дыхательной системы, в том числе частые отиты, рецидивирующие грыжи, огрубление черт лица, изменения со стороны костно-суставной системы, задержка психомоторного развития возникали у большинства пациентов с различными типами МПС. По результатам проведенного нами обследования, наиболее часто на первом году жизни заболевание манифестировало у пациентов с МПС I типа (синдром Гурлер) и у пациентов с МПС II типа. На втором году жизни первые симптомы заболевания в виде патологии ЦНС, нарушений поведения наиболее часто наблюдались у пациентов с МПС III. Патология сердечно-сосудистой системы в дебюте заболевания чаще встречалась у пациентов с МПС VI типа.

4.2. Поражение органа зрения у пациентов с различными типами мукополисахаридозов

Поражение органов зрения часто встречается у пациентов с различными типами МПС. Так, встречались ретинопатия (37%), астигматизм (37%), помутнение роговицы было диагностировано у 26% с МПС I и МПС VI типов.

Таблица 4.5 - Патология органов зрения у пациентов с МПС

Типы МПС	Помутнение роговицы	Дегенерация сетчатки	Косоглазие	Ретинопатия	Гиперметропия	Кератопатия	Астигматизм	Мегалокорнеа	ЧАЗН
МПС I (n=23)	18	1	1	2	6	0	3	3	3
МПС II (n=55)	2	1	1	33	11	5	22	6	0
МПС III (n=24)	2	0	4	8	6	0	12	3	0
МПС IV (n=7)	3	0	0	0	2	1	4	0	1
МПС VI (n=8)	5	1	2	0	0	3	2	1	2
Всего n=117 (%)	30 (26%)	3 (2,5%)	8 (7%)	43 (37%)	25 (21%)	9 (8%)	43 (37%)	13 (11%)	6 (5%)

ЧАЗН: частичная атрофия зрительного нерва

Гиперметропия выявлена у 21% пациентов, мегалокорнеа - у 11 %, кератопатия - у 9 %, косоглазие - у 7%, частичная атрофия зрительного нерва - у 5% и дегенерация сетчатки - у 2,5% больных с МПС. Глаукома диагностирована у одного пациента, в одном случае была заподозрена катаракта.

Отек диска зрительного нерва обнаружен у одного пациента МПС I типа с тяжелым течением заболевания и у двух пациентов с МПС II типа при осмотре в реанимационном отделении.

Полная утрата зрения наступила у пациентки с МПС I типа после падения и черепно-мозговой травмы, и у пациентки с МПС VI типа с поздно диагностированным заболеванием и тяжелым течением болезни.

Следует отметить, что повышение внутриглазного давления часто встречается у больных с различными типами МПС, однако из-за утолщения роговой оболочки может давать ложно высокие показатели.

Учитывая прогрессирующее течение заболевания, нами был проанализирован спектр офтальмологической патологии у пациентов с различными типами МПС при первичной и повторной госпитализации.

Таблица 4.6 - Поражение органов зрения у пациентов с различными типами МПС при первичной и повторной госпитализации

Симптомы	Тип МПС	Помутнение роговицы	Косоглазие	Ретинопатия	Гиперметропия	Кератопатия	Астигматизм	ЧАЗН	Мегалокорнеа
1-я госпитализация	МПС I	9	0	1	2	0	2	2	0
	МПС II	0	1	19	8	3	13	0	4
	МПС III	2	1	5	4	0	6	0	2
	МПС IV	0	0	0	1	1	2	1	0
	МПС VI	4	1	0	0	2	1	1	0
	Всего	15	3	25	15	6	24	4	6
2-я госпитализация	МПС I	17	1	1	4	2	2	2	0
	МПС II	0	2	21	10	3	17	1	6
	МПС III	2	1	7	5	0	9	0	2
	МПС IV	0	1	2	1	1	2	1	0
	МПС VI	6	0	0	1	1	2	1	0
	Всего	25	5	31	21	7	32	5	8
P		<u>0,021</u>	0,625	0,109	<u>0,031</u>	1	<u>0,039</u>		

При повторной госпитализации выявлено достоверное увеличение числа пациентов, имеющих помутнение роговицы, в основном за счет детей с МПС I и VI типов ($p=0,021$), гиперметропию ($p= 0,031$) и астигматизм ($p= 0,039$).

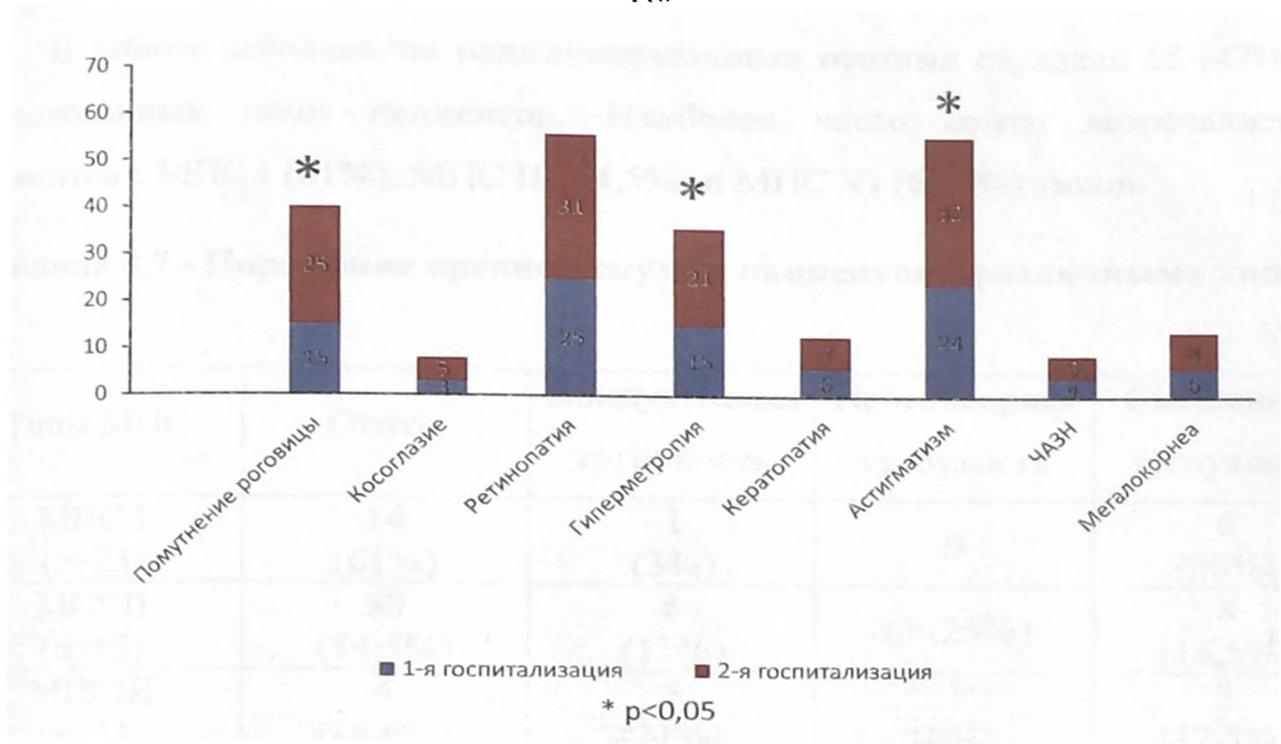


Рисунок 4.4 - Спектр офтальмологической патологии у пациентов с различными типами МПС

Таким образом, патология органов зрения у пациентов с различными типами МПС имеет прогрессирующий характер течения и в основном представлена астигматизмом, ретинопатией, помутнением роговицы и гиперметропией. Помутнение роговицы является достаточно серьезным проявлением заболевания в связи с быстрым прогрессированием, возможностью развития тяжелых осложнений вплоть до полной потери зрения.

4.3. Поражение органов слуха у пациентов с различными типами мукополисахаридозов

Настороженность ЛОР-врачей играет существенную роль в ранней диагностике данной группы заболеваний. Поражение слуха выявляется практически у всех пациентов с различными типами МПС.

В дебюте заболевания рецидивирующими отитами страдали 55 (47%) из обследованных нами пациентов. Наиболее часто отиты встречались у пациентов с МПС I (61%), МПС II (54,5%) и МПС VI (62,5%) типов.

Таблица 4.7 - Поражение органов слуха у пациентов с различными типами МПС

Типы МПС	Отиты	Кондуктивная тугоухость	Нейсенсорная тугоухость	Смешанная тугоухость
МПС I (n=23)	14 (61%)	1 (3%)	0	6 (26%)
МПС II (n=55)	30 (54,5%)	6 (11%)	14 (25%)	8 (14,5%)
МПС III (n=24)	4 (16,6%)	5 (21%)	1 (4%)	3 (12,5%)
МПС IV (n=7)	2 (28,5%)	0	0	3 (43%)
МПС VI (n=8)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0	0
Всего n=117 (%)	55 (47%)	14 (12%)	15 (13%)	14 (12%)

По мере прогрессирования заболевания частые инфекции верхних дыхательных путей могут приводить к частичной или полной потере слуха.

При инструментальном обследовании у пациентов, включенных в исследование, кондуктивная и смешанная тугоухость встречалось с одинаковой частотой - 12 % от общего числа пациентов. Чаше кондуктивная тугоухость встречалась у детей с МПС VI типа (37,5%) и МПС III типа (21%), смешанная тугоухость – у пациентов с МПС IV типа (43%) и МПС I типа (26%). Нейросенсорная тугоухость диагностирована у 13 % больных с МПС всех типов, большая часть из них были пациенты с синдромом Хантера.

В связи с прогрессирующим характером заболевания, наличием консервативного и хирургического лечения, а также для части пациентов – ФЗТ, нами была проведена оценка состояния детей при первичной и повторной госпитализации.

Таблица 4.8 - Патология органов слуха у пациентов с различными типами МПС при первичной и повторной госпитализации

	Типы МПС	Отиты	Кондуктивная тугоухость	Нейросенсорная тугоухость	Смешанная тугоухость
1-я госпитализация	МПС I (n)	4	0	0	4
	МПС II (n)	18	3	8	5
	МПС III (n)	2	2	1	2
	МПС IV (n)	0	0	0	2
	МПС VI (n)	2	1	0	0
	Всего (n)	26	6	9	13
2-я госпитализация	МПС I (n)	3	0	0	5
	МПС II (n)	13	2	11	6
	МПС III (n)	2	3	2	2
	МПС IV (n)	0	1	0	2
	МПС VI (n)	2	1	0	0
	Всего (n)	20	7	13	15
P		P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05

На фоне проводимой ферментозаместительной терапии несколько снизилась количество пациентов, страдающих отитами.

Рецидивирующие отиты в сочетании с частыми инфекциями дыхательных путей являются одним из важных симптомов, указывающих на возможное наличие у ребенка заболевания из группы мукополисахаридозов.

4.4. Патология органов брюшной полости, брюшной стенки и кожных покровов у пациентов с различными типами мукополисахаридоза

К проявлениям со стороны органов брюшной полости и брюшной стенки у пациентов с различными типами МПС относятся пупочные, паховые грыжи, гепатомегалия, спленомегалия и другая патология желудочно-кишечного тракта.

Таблица 4.9 - Патология органов брюшной полости и брюшной стенки у пациентов с различными типами МПС

Типы МПС	Диарея	Запоры	Гепатомегалия	Спленомегалия	Грыжесечение	Пупочная грыжа	Паховая грыжа
МПС I (n=23)	7	2	18	14	8	12	6
МПС II (n=55)	18	7	46	42	6	30	12
МПС III (n=24)	7	4	23	21	17	12	4
МПС IV (n=7)	1	0	4	2	0	1	0
МПС VI (n=8)	2	1	8	4	0	7	4
Всего n=117 (%)	36 (31%)	14 (12%)	99 (85%)	83 (71%)	23 (20%)	62 (53%)	26 (22%)

У пациентов с различными типами МПС наиболее часто встречались гепатомегалия (85% случаев) и спленомегалия (71%). Пупочная грыжа выявлялась в 53% случаев, паховая грыжа – в 22% случаев, иногда они имели рецидивирующий характер. Операция по поводу грыжесечения была проведена каждому пятому ребенку.

У детей раннего возраста часто встречалось нарушение функции кишечника в виде частого стула (31%), особенно у пациентов с МПС II типа. В

подростковом возрасте, особенно при ограничении двигательной активности, наблюдались запоры (12%).

Таблица 4.10 - Патология органов брюшной полости и брюшной стенки у пациентов с различными типами МПС при первичной и повторной госпитализации

Типы МПС		Диарея	Запор	Гепатомегалия	Спленомегалия	Пупочная грыжа	Паховая грыжа	Грыжосечение
1-я госпитализация	МПС I (n)	1	0	4	2	2	2	2
	МПС II (n)	15	4	28	26	21	8	11
	МПС III (n)	4	2	13	12	8	1	0
	МПС VI (n)	1	0	3	2	0	0	0
	МПС IV (n)	0	0	3	0	2	1	0
	Всего (n)	21	6	51	42	33	12	13
2-я госпитализация	МПС I (n)	1	1	2	2	1	0	3
	МПС II (n)	5	8	20	16	17	7	12
	МПС III (n)	0	3	14	12	8	1	0
	МПС IV (n)	1	0	2	1	0	0	0
	МПС IV (n)	0	0	1	1	1	1	0
	Всего (n)	7	12	39	32	27	9	15
P		<u>0,001</u>	0,07	<u>0,008</u>	<u>0,031</u>	0,07	0,375	0,625

При повторной госпитализации у пациентов с различными типами МПС достоверно реже встречались диарея, гепатомегалия, и спленомегалия, в основном это наблюдалось у пациентов с МПС II типа, получавших ФЗТ. Увеличилось число пациентов с дисфункцией толстого кишечника.

Изменения со стороны кожных покровов в основном были представлены гирсутизмом и лихенификацией (шагреновой кожей) у пациентов с болезнью Хантера (у 8 детей из 55).

4.5. Патология костно-суставной системы у пациентов различными типами мукополисахаридоза

Основными клиническими проявлениями заболеваний из группы МПС являются низкий рост, деформация позвоночника (сколиоз, кифосколиоз), деформация грудной клетки, контрактуры крупных и мелких суставов и нарушение походки.

Таблица 4.11 - Основные клинические проявления патологии костно-суставной системы у детей с МПС I, МПС II, МПС III и МПС VI типов

Типы МПС	Нарушение походки/отсутствие самостоятельной ходьбы	Деформация грудной клетки	Контрактуры нижних конечностей	Контрактуры в верхних конечностях	Контрактуры мелких суставов	Сколиоз	Деформация кисти по типу «когтистой лапы»
МПС I (n=23)	14/5	10	21	18	17	15	11
МПС II (n=55)	35/8	21	50	49	45	25	18
МПС III (n=24)	12/7	7	22	16	10	8	1
МПС VI (n=8)	5/3	5	8	5	8	7	3
Всего n=110 (абс, %)	66/23 (81%)	43 (39%)	101 (92%)	78 (71%)	80 (72%)	55 (50%)	33 (30%)

У 89 (81%) детей было выявлено нарушение походки, вплоть до утраты способности самостоятельной ходьбы (20%). Контрактуры нижних конечностей разной степени выраженности были обнаружены у 101 пациента (92 %), верхних конечностей – у 78 детей (71%), мелких суставов кисти – у 80 человек (72%). Деформация кисти по типу «когтистой лапы» наблюдалась у 30% детей с МПС. Нарушение осанки в виде сколиоза/кифоза разной степени выявлено у каждого второго ребенка – 55 человек. Деформация грудной клетки наблюдалась у 43 детей (39%).

Отдельно следует сказать о скелетных деформациях и поражении суставов у пациентов с синдромом Моркио. У всех пациентов была выявлена гипермобильность мелких суставов, деформация запястий, нарушение мелкой моторики, вальгусная деформация и нестабильность коленных суставов, нарушение походки, деформация позвоночника, килевидная деформация грудной клетки.

Таблица 4.12 - Поражение костно-суставной системы у детей с различными типами МПС

Типы МПС		Деформация грудной клетки	Нарушение походки	Отсутствие самостоятельной ходьбы	Контрактуры нижних конечностей	Контрактуры верхних конечностей	Контрактуры мелких суставов кисти	Сколиоз	Когтистая лапа
1-я госпитализация	МПС I (n)	1	3	6	6	6	3	3	2
	МПС II (n)	11	18	22	35	35	25	13	5
	МПС III (n)	2	11	3	14	14	6	5	0
	МПС IV (n)	5	5	2	3	3	2	3	1
	МПС VI (n)	1	1	0	3	3	3	2	1
	Всего (n)	20	38	33	61	61	39	26	9
2-я	МПС I (n)	4	6	6	6	6	6	6	5

МПС II (n)	16	22	27	36	36	26	21	17
МПС III (n)	3	12	7	14	14	6	7	2
МПС IV (n)	5	5	3	3	3	2	3	1
МПС VI (n)	1	1	0	3	3	3	3	2
Всего (n)	29	46	43	62	62	43	40	27
P	0,012	0,039	0,002	1	1	0,219	0	0

Продолжение таблицы 4.12

По мере прогрессирования заболевания достоверно увеличилось количество пациентов с нарушением походки. К моменту повторной госпитализации утратили способность ходить 10 детей, деформация грудной клетки стала более выраженной у 29 пациентов. Количество детей, имеющих сколиоз, выросло до 40 человек, прогрессировала деформация кисти по типу «когтистой лапы».

Следует отметить, что поражение костно-суставной системы у пациентов с МПС с возрастом неуклонно прогрессирует, не зависимо от типа заболевания.

4.6. Поражение центральной нервной системы и периферической нервной системы у пациентов с различными типами мукополисахаридоза

Патология центральной и периферической нервной систем является одним из основных клинических проявлений заболеваний из группы МПС. Тяжесть клинических проявлений зависит от типа мукополисахаридоза, длительности заболевания, сопутствующей патологии.

Одним из факторов, который может привести к утяжелению клинических проявления со стороны ЦНС является у их матерей отягощенный акушерский анамнез, в частности угроза прерывания беременности.

Таблица 4.13 - Угроза прерывания беременности и тяжесть неврологических проявлений у пациентов с различными типами МПС

Типы МПС		Степень тяжести неврологических проявлений		
		Легкая n=8	Среднетяжелая n=37	Тяжелая n=72
МПС I n=23	Угроза прерывания беременности n=12	1	5	6
	Без патологии n=11	2	3	6
МПС II n=55	Угроза прерывания беременности n=25	0	5	20
	Без патологии n=30	4	6	20
МПС III n=24	Угроза прерывания беременности n=11	-	1	10
	Без патологии n=13	-	3	10
МПС IV n=7	Угроза прерывания беременности n=3	-	3	-
	Без патологии n=4	-	4	-
МПС VI n=8	Угроза прерывания беременности n=4	1	3	-
	Без патологии n=4	0	4	-
Все n=117 (%)	Угроза прерывания беременности n=55	2	17	36
	Без патологии n=62	6	20	36

Статистически достоверных различий в группах пациентов с различной степенью тяжести неврологических проявлений, имевших и не имевших отягощенный акушерский анамнез, не выявлено.

Однако, следует отметить, что практически в половине случаев (55 из

117), беременность у матерей детей с МПС проходила с угрозой прерывания на различных сроках.

Основным клиническим проявлением заболевания со стороны ЦНС являлась интеллектуальная недостаточность различной степени тяжести.

Задержку психоречевого развития имели 67 % пациентов с МПС I, II и III, лишь 43,5% больных имели фразовую речь. В 77 случаях из 117 (66%) у детей отмечался регресс навыков с 2-8 лет жизни и дементный синдром.

Таблица 4.14 - Неврологические проявления у больных с различными типами МПС

Типы МПС	Судорожный синдром	Карпальный туннельный синдром	Нарушение мелкой моторики	Регресс интеллектуальных навыков	Гиперактивность	Нарушение сна	Гидроцефалия (агрофическая, гипертензионная)	Миелопатия шейного отдела позвоночника	Стеноз шейного отдела позвоночника	Центральный тетрапарез	Спастический тетрапарез	Псевдобульбарный синдром	Наличие речи	Поражение зрительных/слуховых нервов
МПС I n=23	3	4	12	13	4	8	13/5	3	3	1	1	4	11	3/3
МПС II n=54	8	19	31	39	31	38	43/13	9	5	2	8	12	25	5/13
МПС III n=24	5	3	15	23	9	17	20/6	3	2	0	4	4	2	2/3
МПС IV n=7	0	1	2	0	0	1	1/0	2	0	0	1	0	7	0/0
МПС VI n=8	1	3	3	0	0	4	6/4	4	2	1	5	1	6	2/0
Всего n=117	17	30 (26%)	63 (54%)	77 (66%)	44 (38%)	68 (58%)	83/28 (71%)	21 (18%)	12 (10%)	4 (3%)	19 (16%)	21 (18%)	51 (44%)	12/19 (10%/16%)

ПРР- психоречевое развитие

Нарушение сна наблюдалось у 68 детей (58%), гидроцефалия – у 83 детей (71%). Псевдобульбарный синдром был диагностирован у 21 ребенка, спастический тетрапарез – у 19, центральный тетрапарез выявлен у 4 детей. Судорожный синдром развивается, как правило, при тяжелом или среднетяжелом течении заболевания, он был выявлен у 17 детей (14,5%).

Нейросенсорная тугоухость была диагностирована в 16% случаев, патология зрительных нервов – в 10%.

Карпальный тоннельный синдром был выявлен у 30 детей (26%). Из-за интеллектуального дефицита пациенты редко сообщали о болевых ощущениях, что часто затрудняло диагностику заболевания.

При сдавлении шейного отдела спинного мозга утолщенной твердой мозговой оболочкой за счет отложения в ней ГАГ или вследствие нестабильности атлантоаксиального сустава, возникала клиническая картина шейной миелопатии. Она выявилась у 18 % детей с МПС.

Пяти пациентам с МПС II, МПС III МПС VI типов было проведено оперативное вмешательство по поводу шунтирования гидроцефалии.

В связи с прогрессирующим течением заболеваний из группы мукополисахаридозов нами был проведен сравнительный анализ основных клинических проявлений заболевания со стороны ЦНС и периферической нервной системы у обследованных нами пациентов в динамике.

Таблица 4.15 - Неврологические проявления у пациентов с различными типами МПС при первичной и повторной госпитализации

Госпитализация	Типы МПС	Судорожный синдром	Нарушение мелкой моторики	Нарушение психоречевого развития	Регресс навыков	Гиперактивность	Нарушение сна	Гидроцефалия (атрофическая, гипертензионная)	Миелопатия шейного отдела позвоночника	Стеноз шейного отдела позвоночника	Псевдобульбарный синдром	Спастический тетрапарез
1-я	МПС I (n)	1	3	1	1	1	0	2 1	0	0	0	0
	МПС II (n)	3	19	32	27	20	23	26 7	3	5	6	3
	МПС III (n)	1	7	12	14	5	10	13 3	2	1	2	3
	МПС IV (n)	0	2	0	0	0	1	1 0	2	3	0	1
	МПС VI (n)	0	1	1	0	0	1	3 2	1	1	0	0
	Всего (n)	5	32	46	42	26	35	45 13	8	10	8	7
2-я	МПС I (n)	1	5	3	2	1	1	2 1	1	2	0	0
	МПС II (n)	10	22	31	26	14	22	30 14	9	17	15	8
	МПС III (n)	4	9	13	14	4	13	14 5	3	1	4	2
	МПС IV (n)	0	4	0	0	0	0	2 0	3	3	0	1
	МПС VI (n)	1	1	0	0	0	0	2 1	1	2	0	0
	Всего (n)	16	41	47	42	19	36	0 21	17	25	19	11
P		<u>0,003</u>	<u>0,012</u>	1	1	<u>0,039</u>	1	0,125 <u>0,021</u>	<u>0,012</u>	<u>0,000</u>	<u>0,001</u>	0,289

Как видно из таблицы 4.15 выявлено статистически достоверное увеличение числа пациентов, страдающих судорожным синдромом, с нарушением мелкой моторики при повторной госпитализации. По данным МРТ картина стеноза и

миелопатии шейного отдела позвоночника встречалось достоверно чаще по мере прогрессирования заболевания. Достоверно увеличилось число пациентов с псевдобульбарным синдромом.

Неврологические нарушения неуклонно прогрессируют. Поражение ЦНС и периферической нервной системы является основным фактором, который приводит к развитию тяжелых состояний у пациентов с различными типами МПС, к инвалидизации пациентов, а в части случаев, - к летальному исходу.

4.7. Поражение дыхательной системы у пациентов с различными типами мукополисахаридоза

На момент поступления в клинику 44% пациентов страдали частыми респираторными заболеваниями, аденотомия к этому времени была проведена у 20% детей. Выраженная гипертрофия аденоидной ткани и миндалин выявлена у каждого пятого пациента с МПС. Наиболее часто эта патология встречалась у детей с МПС I типа.

Макроглоссия отмечена у 46 из 117 пациентов (39%). Наиболее часто макроглоссия встречалась у детей с МПС II типа (69% случаев), МПС VI типа (62,5%), МПС I типа (56,5%) (у всех пациентов с синдромом Гурлера (100%) и 66% с Гурлера-Шейе).

Таблица 4.16 - Патология верхних дыхательных путей у детей с разными типами МПС

Типы МПС	Макроглоссия	Аденоиды 1 степени	Аденоиды 2 степени	Аденоиды 3 степени	Гипертрофия миндалин	Частые риниты	Аденотомия
МПС I n=23 (абс, %)	13 (56,5%)	2 (8,7%)	8 (35%)	7 (30%)	15 (65%)	15 (65%)	4 (17%)

МПС II n=55 (абс, %)	38 (69%)	15 (27%)	20 (36%)	10 (18%)	8 (14,5%)	21 (38)	8 (14,5%)
МПС III n=24 (абс, %)	3 (12,5%)	8 (33,3%)	10 (42%)	3 (12,5%)	8 (33,3%)	8 (33,3%)	8 (33,3%)
МПС IV n=7 (абс, %)	0	0	3 (43%)	2 (28,5%)	0	0	0
МПС VI n=8 (абс, %)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	1 (12,5%)	3 (37,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)
Всего n=117 (абс, %)	46 (39%)	28 (24%)	44 (38%)	23 (20%)	23 (20%)	52 (44%)	23 (20%)

Продолжение таблицы 4.16

Мы сравнили частоту патологических изменений верхних дыхательных путей при первичной и повторной госпитализации пациентов.

Таблица 4.17 - Патология верхних дыхательных путей при первичной и повторной госпитализации пациентов с различными типами МПС

Госпитализация	Тип МПС	Макроглоссия	Аденоиды 1 степени	Аденоиды 2 степени	Аденоиды 3 степени	Частые риниты	Аденотонзилэктомия	Гипертрофия миндалин
1-я	МПС I (n)	2	0	2	1	3	0	0
	МПС II (n)	26	11	12	3	20	4	12
	МПС III (n)	1	6	5	1	8	4	6
	МПС IV (n)	0	0	2	1	0	0	0
	МПС VI (n)	3	2	0	1	1	0	0
	Всего (n)	32	19	21	7	32	8	18
2-я	МПС I	3	1	1	2	1	1	0

(n)								
МПС II (n)	26	11	10	3	13	7	11	
МПС III (n)	3	4	6	3	8	4	6	
МПС IV (n)	0	0	3	0	1	1	2	
МПС VI (n)	2	2	0	1	0	0	0	
Всего (n)	34	18	20	9	23	13	19	
P	0,625	1,000	1,000	0,687	0,012	0,063	1,000	

Продолжение таблицы 4.17

На фоне проводимой ФЗТ у пациентов с МПС I, МПС II и МПС VI типов достоверно снизилась частота респираторных инфекции ($p=0,012$).

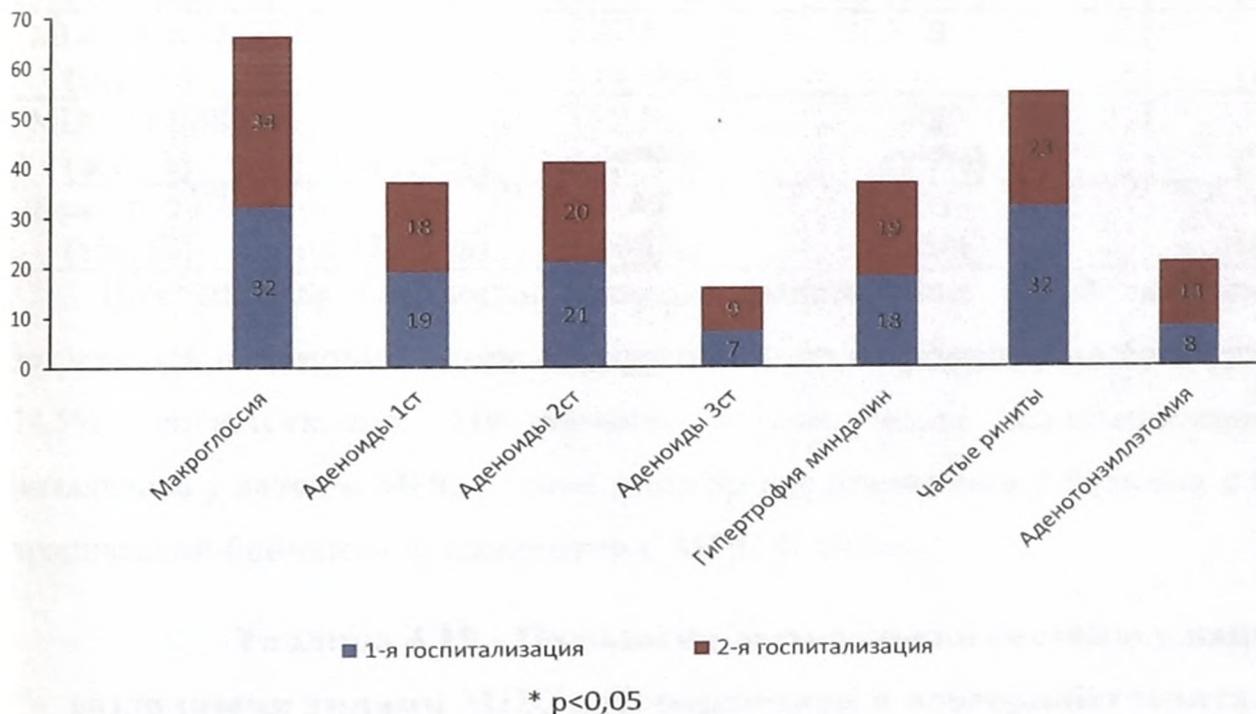


Рисунок 4.4 - Клинические проявления со стороны верхних дыхательных путей у пациентов с различными типами МПС

Патология дыхательной системы, как и кардиоваскулярные нарушения, является одной из главных причин заболеваемости и смертности у пациентов с МПС.

У каждого второго ребенка при поступлении в клинику было выявлено шумное дыхание (51%). При этом апноэ диагностировано у 40 % пациентов (47 из 117). Наиболее редко апноэ встречалось у пациентов с синдромом Моркио.

Таблица 4.18 - Поражение дыхательной системы у пациентов с МПС

Типы МПС	Хронический бронхит	Апноэ	Пневмонии	Шумное дыхание
МПС I n=23 (абс, %)	3 (13%)	10 (43%)	6 (26%)	12 (52%)
МПС II n=55 (абс, %)	10 (18%)	27 (49%)	9 (16%)	33 (60%)
МПС III n=24 (абс, %)	3 (13%)	4 (17%)	4 (17%)	10 (42%)
МПС IV n=7 (абс, %)	0	1 (14%)	0	1 (14%)
МПС VI n=8 (абс, %)	1 (12,5%)	5 (62%)	2 (25%)	4 (50%)
Всего n=117 (абс, %)	17 (14,5%)	47 (40%)	21 (18%)	60 (51%)

При анализе патологии нижних дыхательных путей наиболее часто встречались пневмонии (чаще аспирационные) и хронический бронхит - 21% и 14,5% соответственно. Пневмонии, в том числе аспирационные часто выявлялись у детей с МПС I типа, повторные пневмонии у больных с МПС VI, хронический бронхит – у пациентов с МПС II типа.

Таблица 4.19 - Патология дыхательной системы у пациентов с различными типами МПС при первичной и повторной госпитализации

Госпитализация	Типы МПС	Хронический бронхит	Апноэ	Пневмонии	Шумное дыхание
1-я	МПС I (n)	0	2	1	2
	МПС II (n)	5	15	9	20

	МПС III (n)	2	3	3	6
	МПС IV (n)	0	0	0	0
	МПС VI (n)	0	1	1	1
	Всего (n)	7	21	14	29
2-я	МПС I (n)	0	3	0	3
	МПС II (n)	10	17	4	21
	МПС III (n)	2	3	3	6
	МПС IV (n)	0	0	0	0
	МПС VI (n)	0	1	0	1
	Всего (n)	12	24	7	31
P		0,063	0,453	<u>0,039</u>	0,625

Продолжение таблицы 4.19

Выявлено статистически достоверное снижение в динамике числа пациентов, болеющих пневмониями, рецидивирующими обструктивными нарушениями, в основном это были больные с синдромом Хантера на фоне ФЗТ.

Патология дыхательной системы может приводить к развитию тяжелых, жизнеугрожающих состояний у пациентов с различными типами МПС. Ранняя диагностика заболеваний данной группы и раннее назначение ФЗТ играют важную роль в развитии серьезных осложнений со стороны органов дыхания у пациентов данной группы.

ГЛАВА 5. ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО–СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ

Мы провели ретроспективный анализ кардиоваскулярных нарушений у пациентов с различными типами МПС. Основную группу исследования составили 117 пациентов с МПС: 87 (74%) мальчиков и 30 (26%) девочек.

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 1-го - дефект межжелудочковой перегородки, также были обнаружены: у 1-го коарктация аорты и 1-го открытый артериальный проток.

Таблица 5.1 - Распределение пациентов с различными типами МПС по полу, возрасту и антропометрическим характеристикам

Характеристика	Мальчики	Девочки	p
	n=87	n=30	
Возраст (мес)	83,53±48,23 (3-207) 5,17	90,33±54,46 (6-223) 9,94	p>0,05
Рост (см)	109,85±18,08 (63-167) 1,94	110,83±19,07 (63-146) 3,48	
Масса тела (кг)	23,76±9,12 (6-67) 0,98	22,3±7,41 (6-40) 1,35	
ППТ (м ²)	0,85±0,22 (0,32-1,76) 0,02	0,82±0,20 (0,32-1,18) 0,04	
ИМТ (кг/м ²)	19,12±3,22 (12,07-31,24) 0,35	17,84±3,01 (11,26-25,2) 0,55	

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.

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.

Изменения со стороны сердца выявлены у 100 из 117 пациентов (85%). В ряде случаев, эти нарушения были диагностированы у детей случайным образом, при выполнении эхокардиографии.

Поражение сердечно-сосудистой системы было диагностировано у 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 выявления кардиоваскулярных нарушений 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, у детей с МПС VI, III и IV типов патологию сердечно-сосудистой системы диагностировали чуть позже, в $5,88 \pm 1,69$ лет, $6,61 \pm 0,94$ лет и $7,00 \pm 0$ лет соответственно. Минимальный возраст выявления первых изменений сердца зарегистрирован у девочки с синдромом Гурлера (5 мес).

Таблица 5.2 - Средний возраст выявления изменений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными типами МПС

Типы МПС	МПС (абс, %) n=117	МПС I (абс, %) n=23	МПС II (абс, %) n=55	МПС III (абс, %) n=24	МПС IV (абс, %) n=7	МПС VI (абс, %) n=8
Патология ССС	100 (85%)	23(100%)	49(89%)	17 (71%)	3(43%)	8(100%)
Без патологии ССС	17 (15%)	0	6(11%)	7(29%)	4(57%)	0
$M \pm m$	$5,04 \pm 0,37$	$4,61 \pm 0,82$	$4,45 \pm 0,47$	$6,61 \pm 0,94$	$7,00 \pm 0$	$5,88 \pm 1,69$
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
Стандартная отклонения (σ)	3,68	3,95	3,3	3,79	0	4,79

Минимум		0	0	0	0	7	1
Максимум		15	13	15	14	7	15
Процентили	25	2,25	1	2	3,5	7	1,25
	50	5	3	4	6	7	5,5
	75	7	6	6	10,5	7	8,75

ССС - сердечно-сосудистая система.

Продолжение таблицы 5.2

Мы сравнили дебют кардиологических нарушений и выявленные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы при первой госпитализации. Инструментальные и клинические проявления кардиоваскулярной патологии у пациентов с МПС I типа выявлялись достоверно чаще по сравнению с МПС IV типа ($p=0,025$), при МПС II типа - чаще, чем у пациентов с МПС III и IV типов ($p<0,05$). Выявлены достоверные различия возраста начала поражения сердечно-сосудистой системы ($p=0,003$) у пациентов с синдромом Гурлер по сравнению с более легкими формами МПС I типа.

Пациенты с синдромом Гурлер достоверно раньше ($p=0,008$) поступали в медицинские учреждения для обследования и лечения, и, соответственно, средний возраст постановки диагноза составил $18,64\pm 4,61$ (5-62) мес. и существенно отличался от пациентов с синдромами Гурлера-Шейе и Шейе: $49,78\pm 12,66$ (4-136) мес.

Таблица 5.3 - Патология сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными типами МПС

Признаки	МПС I		P	МПС I n=23	МПС II n=49	МПС III n=17	МПС IV n=3	МПС VI n=8	МПС n=100	P
	Г n=14	ГШ+Шейе n=9								
Средний возраст при 1-ой госпитализаций Возраст (мес)	54,79±12,33 (6-137)	116,44±17,98 (34-176)	<u>0,008</u>	78,91±11,91 (6-176)	85,00±7,26 (3-207)	91,41±9,63 (46-179)	90,00±9,02 (80-108)	119,00±22,39 (26-223)	87,56±5,12 (3-223)	P>0,05
Патология ССС (дебют) возраст (г)	2,79±0,79 (0-12)	7,44±1,24 (1-13)	<u>0,003</u>	4,61±0,82 (0-13)	4,45±0,47 (0-15)	6,59±0,94 (0-14)	7,44±0,02 (3-14)	5,88±1,69 (1-15)	5,04±0,37 (0-15)	1-4 <u>0,008</u> 2-3 <u>0,031</u> 2-4 <u>0</u>
Средний возраст постановки диагноза Возраст (мес)	18,64±4,61 (5-62)	49,78±12,66 (4-136)	<u>0,014</u>	30,83±6,40 (4-136)	45,02±4,33 (2-141)	63,65±7,34 (31-123)	60,33±8,01 (45-72)	60,38±10,39 (18-97)	46,61±3,16 (2-141)	1-3 <u>0,002</u> 1-6 <u>0,025</u> 2-3 <u>0,033</u>

ССС- сердечно-сосудистая системы, Г- синдром Гурлер, ГШ- синдром Гурлер-Шейе, Ш – Шейе, 1-МПС I типа, 2-МПС

II типа, 3-МПС III типа, 4- МПС IV типа, 5- МПС VI типа.

5.1. Патология клапанов сердца у детей с мукополисахаридозом

Клапанные нарушения - наиболее часто выявляемая кардиологическая проблема у детей с МПС. В таблице 5.4 приведены данные о распространенности и степени тяжести регургитации на митральном, аортальном, трикуспидальном и легочном клапанах, дилатация аорты, а также о сочетании стеноза и недостаточности митрального и аортального клапана.

Достоверно чаще выявлена дисфункция митрального клапана в виде регургитации (недостаточности) - у 86 (73,5%) пациентов, чуть реже встречалась недостаточность аортального (45%) и трикуспидального клапана (38%), редко дисфункция легочного клапана (14%). Дилатация корня аорты зафиксировано у 16 % пациентов.

Таблица 5.4 - Патология клапанного аппарата сердца при МПС

Тип МПС	MP (абс,%) n	AP (абс,%) N	TP (абс,%) n	LP (абс,%) n	MP+MC (абс,%) n	AP+AC (абс,%) n	Дилатация аорты (абс, %) n	P MP, AP, TP, LP
МПС I n=23	23 (100%)	10 (43%)	10 (43%)	4 (17%)	2 (9%)	0	4 (17%)	1-2 <u>0,024</u> 1-3 <u>0,024</u> 1-4 <u>0</u>
МПС II n=55	44 (80%)	31 (56%)	23 (42%)	10 (18%)	1 (2%)	2 (4%)	7 (13%)	1-3 <u>0,014</u> 1-4 <u>0</u> 2-4 <u>0,001</u> 3-4 <u>0,024</u>
МПС III n=24	11 (46%)	7 (29%)	4 (17%)	0	0	0	6 (25%)	p>0,05
МПС IV n=7	2 (28%)	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 (73,5%)	53 (45%)	44 (38%)	16 (14%)	3 (2,6%)	2 (2%)	19 (16%)	1-2 <u>0,006</u> 1-3 <u>0</u> 1-4 <u>0</u> 2-4 <u>0</u> 3-4 <u>0</u>

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.

Патологические изменения митрального клапана выражается в регургитации (недостаточности) и/или стенозе, что можно легко идентифицировать при помощи 2D эхокардиографии и доплеровского исследования. Митральная регургитация 1 и 2 степени наблюдалась достоверно чаще ($p < 0,05$) у пациентов с МПС (34% и 32%), чем тяжелая степень митральной недостаточности (7%). Основные жалобы пациентов с тяжелой степенью митральной недостаточности включали в себя утомляемость, одышку, учащенное сердцебиение.

Поражение сердца при МПС иногда проявляется митральным стенозом, который у наших пациентов всегда сочеталась с митральной недостаточностью. По клиническим проявлениям митральная недостаточность преобладала над стенозом. Диастолический градиент давления >5 мм рт. ст. отмечен при митральном стенозе у 3-х пациентов. На момент наблюдения в клинике у пациентов хирургическая пластика или протезирование клапанов не проводилась.

Таблица 5.5 - Патология митрального клапана у пациентов с различными типами МПС

Типы МПС	MP (abc) n=86			P	MP (abc %) n=86	МС (abc) n=3	MP+МС (abc) n=3
	MP 1	MP2	MP3				
МПС I n=23	11	10	2	1-3 <u>0,013</u> 2-3 <u>0,021</u>	23 (100%)	2	2
МПС II n=55	19	23	2	1-3 <u>0</u> 2-3 <u>0</u>	44 (80%)	1	1
МПС III n=24	6	4	1	P>0,05	11 (46%)	0	0
МПС IV n=7	2	0	0	-	2 (28,5%)	0	0
МПС VI n=8	2	1	3	P >0,05	6 (75%)	0	0
МПС n=117	40 (34%)	38 (32%)	8 (7%)	1-3 <u>0</u> 2-3 <u>0</u>	86 (73,5%)	3 (2,6%)	3

MP- регургитация на митральном клапане, MP1(1)- регургитация на митральном клапане первой степени, MP2 (2)- регургитация на митральном клапане второй степени, MP(3)- регургитация на митральном клапане 3 степени, МС- стеноз митрального клапана,

Патология аортального клапана была диагностирована у пациентов с МПС в 45% случаев. Регургитация первой степени на аортальном клапане наблюдалась достоверно чаще (у 30% больных), чем недостаточность 2 и 3 степени (12 и 2,6% пациентов). У одного ребенка с синдромом Хантера выявлена регургитация 4 степени. Сочетание стеноза с регургитацией на аортальном клапане отмечено у двух детей.

Таблица 5.6 - Патология аортального клапана у детей с различными типами МПС

Типы МПС	АР (абс, %) n=53				P	АР (абс, %) n=53	АС n=2	АР+АС n=2
	АР1	АР2	АР3	АР4				
МПС I n=23	7	3	0	0	P >0,05	10 (43%)	0	0
МПС II n=55	19	9	2	1	1-3 <u>0</u> 1-4 <u>0</u> 2-3 <u>0,035</u> 2-4 <u>0,011</u>	31(56%)	2	2
МПС III n=24	5	1	1	0	P >0,05	7 (29%)	0	0
МПС IV n=7	1	0	0	0	-	1(14%)	0	0
МПС VI n=8	3	1	0	0	P >0,05	4(50%)	0	0
МПС (абс, %) n=117	35 (30%)	14 (12%)	3 (2,6%)	1 (1%)	1-2 <u>0,003</u> 1-3 <u>0</u> 1-4 <u>0</u> 2-3 <u>0,008</u> 2-4 <u>0,001</u>	53 (45%)	2 (2%)	2 (2%)

АР- регургитация на аортальном клапане, АР1(1)- регургитация на аортальном клапане первой степени, АР2(2)- регургитация на аортальном клапане второй степени, АР2(3)- регургитация на аортальном клапане третьей степени, АР3(4)- регургитация на аортальном клапане четвертой степени, АС – стеноз аортального клапана.

Недостаточность на трикуспидальном клапане диагностирована у 37% пациентов с МПС, наиболее часто она встречалась у пациентов I, II и VI типами МПС. Регургитация на трикуспидальном клапане достоверно чаще встречалась у 44 пациентов, из них 1 степени у 27 детей, 2 степени – у 15, и у двух пациентов - 3 степени (P < 0,05). При физикальном осмотре у пациентов с недостаточностью трикуспидального клапана 3 степени отмечались умеренное набухание шейных вен.

Таблица 5.7 - Патология трикуспидального клапана у пациентов с различными типами МПС

Типы МПС	ТР (абс) n=44			P	ТР (абс %)
	ТР1 n=27	ТР2 n=15	ТР3 n=2		
МПС I n=23	4	5	1	P >0,05	10 (43%)
МПС II n=55	15	8	0	P >0,05	23 (42%)
МПС III n=24	4	0	0	P >0,05	4 (17%)
МПС IV n=7	1	0	0	P >0,05	1 (14%)
МПС VI n=8	3	2	1	P >0,05	6 (75%)
Всего (абс, %) n=117	27 (23%)	15 (13%)	2 (2%)	1-3 <u>0</u> 2-3 <u>0,002</u>	44 (38%)

ТР- регургитация на трикуспидальном клапане, ТР1(1)-регургитация на трикуспидальном клапане первой степени, ТР2(2)-регургитация на трикуспидальном клапане второй степени, ТР3(3)-регургитация на трикуспидальном клапане третьей степени.

Небольшое количество детей имели поражение легочного клапана (14 %). Регургитация 1-й степени на легочном клапане встечалась достоверно чаще, чем недостаточность 2-й степени - 12 % и 2 % соответственно.

Таблица 5.8 - Патология легочного клапана у детей с различными типами МПС

Типы МПС	ЛР n=16 (абс, %)		P
	ЛР1 n=14	ЛР2 n=2	
МПС I (n=23)	4 (17%)	0	-
МПС II (n=55)	9 (16%)	1(2%)	<u>0,011</u>
МПС III (n=24)	0	0	-
МПС IV (n=7)	0	0	-
МПС VI (n=8)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	P >0,05
Всего (n=117)	14 (12%)	2 (2%)	<u>0,003</u>

ЛР – регургитация на легочном клапане, ЛР1(1) – регургитация на легочном клапане первой степени, ЛР2(2) – регургитация на легочном клапане второй степени.

Слабость соединительной ткани при МПС приводит к дилатации аорты. Данная патология была выявлена у 19 детей (16%) с различными типами МПС, за исключением пациентов с синдромом Моркио. Из них 4 ребенка были с МПС I типа, 7 больных - с МПС II типа, 6 – с МПС III типа и 2 - с МПС VI типа. Z-score варьировал от 2,5 до 4,5. Основным осложнением при дилатации аорты является высокий риск ее разрыва и расслаивания, поэтому данная группа пациентов требует внимательного наблюдения со стороны лечащего врача и кардиолога.

Таким образом, первым симптомом патологии сердца при заболеваниях из группы мукополисахаридозов, является прогрессирующее поражение клапанов (стеноз, недостаточность, миксоматоз). Болезнь затрагивает все клапаны сердца. Наиболее часто встречается поражение митрального и аортального клапана. У части пациентов с регургитацией на клапанах изменения долго остается компенсированным без выраженных клинических проявлений сердечной недостаточности. Наиболее типичная жалоба при недостаточности клапанов - одышка, наблюдалась у пациентов при наличии 3 степени регургитации на митральном и аортальном клапане.

Патология сердца при МПС носит прогрессирующий характер, со временем тяжесть клинических проявлений возрастает. Мы сравнили изменения на клапанах при первичной и повторной госпитализации у 46 пациентов с разными типами заболевания. Проводилась оценка наличия и степени недостаточности, стеноза или утолщения створок клапанов. Статистически достоверных ухудшений или улучшений состояния клапанного аппарата сердца в обследованной группе пациентов не выявилось (таб.5.9).

Таблица 5.9 - Патология клапанов сердца при первой и повторной госпитализации у детей с МПС I, МПС II и МПС VI типов

Типы МПС	МК			АК			ТК	ЛК
	Регургитация	Утолщение створок	Стеноз	Регургитация	Утолщение створок	Стеноз	Регургитация	Регургитация
n=46								
МПС I (абс) n=8	1-я госпитализация							
	8	6	2	3	1	0	4	1
	повторная госпитализация							
	8	6	1	2	8	0	3	1
P	P>0,05							
МПС II (абс) n=35	1-я госпитализация							
	27	17	1	20	6	1	13	4
	повторная госпитализация							
	35	20	0	23	35	0	14	3
P	P>0,05							
МПС VI (абс) n= 3	1-я госпитализация							
	3	2	0	2	8	0	3	0
	повторная госпитализация							
	3	3	0	3	3	0	3	1
P	P>0,05							

Мы изучали влияние ФЗТ, проводимой препаратами ларонидаза для МПС I типа, идурсульфазы для МПС II типа и галсульфазы для МПС VI типа, на прогрессирование клапанной дисфункции. Всего в исследование вошли 46 пациентов с МПС I типа (7 больных), II типа (35 больных) и VI типа (4 больных). Средний возраст детей составил $81,54 \pm 50,24$ мес. Сравнивались показатели при первой и последней госпитализации.

Таблица 5.10 - Клапанная дисфункция у пациентов с МПС, получавших ФЗТ, при динамическом наблюдении

Клапаны сердца	Регургитация на клапанах	Все (абс) n=46		
		Первая Госпитализация (абс)	Последняя госпитализация (абс)	T-критерий Уилкоксона
АК	Нет регургитации	29	18	0,020
	1 степени	7	13	
	2 степени	5	10	
	3 степени	3	3	
	4 степени	2	2	
ЛК	Нет регургитации	40	39	1,000
	1 степени	5	7	
	2 степени	1	0	
МК	Нет регургитации	8	7	0,074
	1 степени	19	11	
	2 степени	14	24	
	3 степени	4	2	
	4 степени	1	2	
ТК	Нет регургитации	31	27	0,259
	1 степени	8	11	
	2 степени	6	7	
	3 степени	1	1	

АК- аортальный клапан. ЛК- легочный клапан. МК- митральный клапан. ТК- трикуспидальный клапан

Как видно из таблицы 5.10, T-критерий Уилкоксона (непараметрический статистический критерий, используемый для сравнения двух парных выборок) оказался статистически незначимым.

Надо отметить, что длительное бессимптомное течение заболевания отмечено у пациентов при сочетанной недостаточности на митральном и аортальном клапане со стенозом. При бессимптомном течении тяжелого аортального стеноза состояние пациента может быть тяжелее, чем можно предположить на основании жалоб. Для определения функционального класса должна быть проведена нагрузочная проба, однако, это было невозможно из-за ограничения двигательной активности у больных, включенных в исследование. Обмороки, обусловленные недостаточным сердечным

выбросом при умеренном и тяжелом аортальном стенозе, у пациентов с МПС не были выявлены.

Артериальная гипертензия (АГ). Под АГ понимают стойкое повышение артериального давления выше 95-го перцентиля для конкретного возраста и пола ребенка. Повышение систолического артериального давления отмечалась у 13 мальчиков ($137,31 \pm 6,65$ мм. рт. ст.) и 4-х девочек ($135,0 \pm 10,8$ мм. рт. ст.), повышение диастолического АД - у 5 мальчиков ($84 \pm 6,52$ мм.рт.ст) и 2-х девочек (85 мм. рт. ст.). Системную гипертензию в анамнезе (жалобы со стороны родителей или выписка из амбулаторной карты) имели всего 4 пациента при поступлении. Однако, при измерении АД в момент включения пациентов в исследование было выявлено, что 14,5 % пациентов до 18 лет имели высокие цифры АД для своего возраста. Следует отметить, что разовый подъем АД еще не говорит о диагнозе гипертензии, но уже является сигналом для дальнейшего наблюдения таких пациентов, потому что гипертензия определяет увеличение кардиоваскулярного риска.

При ранней диагностике артериальная гипертензия хорошо поддается терапии.

Таблица 5.11 - Показатели артериального давления у пациентов с различными типами МПС

АД сист *	МПС I	МПС II	МПС III	МПС IV	МПС VI	ВСЕ
	n=23	n=55	n=24	n=7	n=8	n=117
Норма	$97,37 \pm 7,7$	$102,45 \pm 7,8$	$98,18 \pm 7,2$	$93,57 \pm 12$	$103,0 \pm 10,9$	$99,95 \pm 8,5$
	n=19	n=47	n=22	n=7	n=5	n=100
Повыше но	$131,25 \pm 6,3$	$136,88 \pm 5,9$	$135,0 \pm 7,1$		$145,0 \pm 8,7$	$136,76 \pm 7,5$
	n=4 (17%)	n=8 (14,5%)	n=2 (8%)	n=0	n=3 (37,5%)	n=17 (14,5%)
Р кач/коли ч	<u>0,002/0,001</u>	<u>0/0</u>	<u>0/0,018</u>		<u>0,48/0,024</u>	<u>0/0</u>

*систолическое артериальное давление

АД диаст*	МПС I	МПС II	МПС III	МПС IV	МПС VI	ВСЕ
	n=23	n=55	n=24	n=7	n=8	n=117
Норма	61,30±7,5 7	62,43±6,5 2	63,75±5,7 6	57,86±8,0 9	61,4±3,1	62,15±6, 6
	n=23	n=51	n=24	n=7	n=5	n=110
Повышено		85,0±7,07			83,33±2,9	84,29±5, 3
	n=0	n=4	n=0	n=0	n=3	n=7
Р кач/колич		<u>0/0,001</u>			<u>0,48/0,016</u>	<u>0/0</u>

*диастолическое артериальное давление

Продолжение таблицы 5.11

Из-за гиперактивности, нарушения поведения, инверсии сна, интеллектуального дефицита не всем пациентам было возможно проведение суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Разовые измерения давления не всегда давали возможность объективно оценить показатели АД у ребенка. В ходе исследования мы не выявили достоверных различий между наличием артериальной гипертензии у пациентов с различными типами МПС. Следует отметить, что повышение АД наиболее часто наблюдалась у детей с МПС VI типа (37,5 % случаев) и чуть реже у детей с МПС I и МПС II (17% и 14,5 % соответственно), всего у 8% больных с МПС III типа. Не зафиксированы случаи повышения АД у больных с синдромом Моркио.

Таблица 5.12 - Показатели частоты сердечных сокращении у пациентов с МПС

Показатели		Мальчики n=87	Р мальчики кач/колич	Девочки n=30	Р девочки кач/колич	Р колич
ЧСС		99,13±1,53		104,77±2,82		p>0,05
ЧСС%Д		104,6±1,6		112,23±3,37		<u>0,025</u>
ЧСС	Норма % Д	91,39±1,02 n=38	0,159	91,63±2,49 n= 8	<u>0,011</u>	p>0,05
	Тахикардия % Д	114,31±1,61 n=49		<u>0</u>		119,73±3,26 n=22

%Д- процент от должненставяющего

Тахикардия была диагностирована у 71 ребенка (61 %), из них - 49 мальчиков ($114,31 \pm 1,61$) и 22 девочки ($119,73 \pm 3,26$). Средняя ЧСС составила у мальчиков $99,13 \pm 14,13$ уд/мин, у девочек $104,77 \pm 15,43$ уд/мин. Случаи синусовой брадикардии в данной группе пациентов не зарегистрированы. При анализе ЧСС у пациентов с различными типами МПС, выявлено, что тахикардия наиболее часто встречается у пациентов с синдромом Марото-Лами (89,5% случаев), реже у больных с МПС I типа (65 %), МПС III (66,6%) и IV (57%) и у каждого второго ребенка с МПС II типа.

Таблица 5.13 - Нарушения ритма сердца у пациентов с различными типами МПС

ЧСС	МПС I n=23	МПС II n=55	МПС III n=24	МПС IV n=7	МПС VI n=8	МПС n=117
Норма	$90,75 \pm 2,12$ n=8	$92,09 \pm 1,23$ n=26	$89,66 \pm 2,47$ n=8	$94,44 \pm 5,56$ n=3	85,22 n=1	$91,41 \pm 0,93$ n=44
Тахикардия	$111,18 \pm 2,23$ n=15	$115,16 \pm 2,31$ n=29	$115,78 \pm 2,83$ n=16	$115,41 \pm 4,67$ n=4	$130,7 \pm 7,05$ n=7	$116,01 \pm 1,52$ n=71
P кач/колич	0,144/ <u>0</u>	0,686/ <u>0</u>	0,061/ <u>0</u>	p>0,05	<u>0,034</u> /-	<u>0,012</u> / <u>0</u>

У 3-х пациентов выявлено нарушение проводимости сердца в виде атриовентрикулярной блокады 1-2-й степени: у 2-х мальчиков с МПС II типа и у одной девочки с МПС VI типа. Жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца в данной группе пациентов на момент обследования не зафиксировано.

5.2. Кардиомиопатия у пациентов с мукополисахаридозом

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. Диагноз был подтвержден на основании наличия гипертрофии, снижения показателя сократимости левого желудочка – фракции выброса и расширении камер сердца с увеличением

конечно-систолического и/или конечно-диастолического размеров и/или объемов левого желудочка. Среди жалоб преобладала одышка, утомляемость. Клиническая картина при этом была вариабельна и определялась тяжестью нарушения кровообращения на момент обследования. Аускультативная картина отличалась полиморфностью и неспецифичностью. Чаще всего КМП встречалось у детей с МПС VI типа (62,5%), у детей с МПС I типа (30%), МПС II типа (22%), у одного ребенка с синдромом Санфилиппо. Среди пациентов с синдромом Моркио данная патология не была выявлена.

Таблица 5.14 - Показатели ЭхоКГ при различных типах МПС

М±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)

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

Из обследованных 84 пациентов с различными типами МПС 40% имели увеличение индекса массы левого желудочка. Особенно часто у пациентов с МПС VI, II, I типов.

Таблица 5.15 – индекс массы миокарда левого желудочка при различных типах МПС

Типы МПС	ИММЛЖ соответствует норме		ИММЛЖ больше нормы	
	n	M±σ; min-max	n	M±σ; min-max
ВСЕГО n=80	48	59,35±9,11; (41,56-77,58)	32	103,21±25,62; (69,16-180,37)
МПС I n=20	8	58,50±10,83; (44,10-77,58)	12	105,77±19,7; (72,42-135,76)
МПС II n=39	26	60,83±9,23; (45,38-77,20)	13	105,09±33,69; (69,16-180,37)
МПС III n=18	13	56,67±8,32; (41,56-67,98)	5	93,26±24,57; (69,23-134,86)
МПС VI n=3	1	68,59	2	99,25±22,08; (83,63-114,86)

ИММЛЖ- индекс массы миокарда левого желудочка.

Наиболее ранним проявлением нарушений функции миокарда является диастолическая дисфункция одного или обоих желудочков. Оценка диастолической функции у наших пациентов была затруднена, а порой и невозможна. ЧСС, не превышающая 100-120 уд/мин, является необходимым условием адекватной оценки диастолической функции ЛЖ. Однако, физиологическая ЧСС для большинства детей раннего возраста выше этих значений; помимо этого, у детей с МПС часто встречается синусовая тахикардия. Диастолическая дисфункция выявлена у 14 (12%) детей с МПС.

Легочная гипертензия (ЛГ) ассоциированная с МПС, была выявлена у 7% пациентов - 6 мальчиков и 2 девочек. Это были дети с МПС I типа - один ребенок, с МПС II типа- 4 детей, МПС VI типа - 3 детей. У всех детей ЛГ диагностирована случайно при проведении ЭхоКГ. Симптомы болезни: одышка при нагрузке, утомляемость, сердцебиение, головокружения и предсинкопальные состояния были слабо выражены. Данные жалобы

являются неспецифическими и могут быть проявлением поражения других органов и систем. Значимо чаще ЛГ наблюдалась у детей с МПС I и МПС II ($p < 0,05$). Среднее давление в легочной артерии составило 38 ± 6 мм.рт.ст.

Таблица 5.16 – Проявления кардиомиопатии (КМП) и легочной гипертензии (ЛГ) среди 66 с МПС при первичной и повторной госпитализации

Типы МПС	Госпитализация	ЛГ (абс) нет/да	КМП (абс) нет/да
МПС I n=8/8	1	8/0	7/1
	2	8/0	8/0
МПС II n=36/36	1	34/2	30/6
	2	32/4	30/6
МПС III n=14/14	1	14/0	13/1
	2	14/0	13/1
МПС IV n=5/5	1	5/0	5/0
	2	5/0	5/0
МПС VI n=3/3	1	3/0	2/1
	2	3/0	1/2
МПС (Все типы) n=66/66	1	64/2	57/9
	2	62/4	57/9
	$P > 0,05$		

ЛГ-легочная гипертензия; КМП –кардиомиопатия. 1-первая госпитализация, 2-последняя госпитализация.

Мы наблюдали в динамике 66 пациентов (средний возраст $83,30 \pm 47,08$ мес) с различными типами МПС. При первичной госпитализации легочная гипертензия наблюдалась у 2 пациентов с синдромом Хантера. По мере прогрессирования заболевания, ЛГ появилось еще у 2-х детей. У остальных детей, включенных в исследование, и получавших ферментозаместительную терапию, давление в легочной артерии оставалось в пределах нормы. Кардиомиопатия была диагностирована у 6 больных - с МПС II, у 2-х - с МПС VI, у 1 - с МПС III, и у 1 пациента с МПС I. При последней госпитализации на фоне проводимой патогенетической и симптоматической терапии, не выявлено статистически достоверного ухудшения кардиоваскулярных проявлений.

5.3. Распределение детей по функциональному классу

Среди наблюдавшихся нами пациентов с различными типами МПС наиболее часто встречались дети с I функциональным классом (ФК) - 55,5% случаев. ФК II диагностирован у 40 из 117 детей (34 %). ФК III был у 12 детей (10 %). Выявлены статистически достоверные различия между пациентами с ФК I и ФК III ($P= 0,005$). Наибольшее количество детей с тяжелой кардиоваскулярной патологией встречались среди больных с синдромом Марото-Лами (25%) и с синдромом Хантера (13%). При болезни Моркио у большинства пациентов диагностирован ФК I, и лишь один ребенок имел ФК II. Проведенный анализ показал, что статистически значимое уменьшение количества пациентов с различными типами МПС, по мере увеличения функционального класса. Исключение составили больные с МПС IV типа, так как они не имели выраженной сердечной недостаточности. Пациенты с МПС VI типа были относительно равномерно перераспределены по ФК.

Таблица 5.17 - Распределение пациентов с различными типами МПС
МПС по ФК

Типы МПС (абс)	ФК I (абс, %) n=65	ФК II (абс, %) n=40	ФК III (абс, %) n=12	P
МПС I n=23 (абс, %)	13 (56%)	8 (35%)	2(9%)	1-3 <u>0,005</u>
МПС II n=55 (абс, %)	25(45%)	23 (42%)	7 (13%)	1-3 <u>0,001</u> 2-3 <u>0,003</u>
МПС III n=24 (абс, %)	19 (79%)	4 (17%)	1(4%)	1-2 <u>0,002</u> 1-3 <u>0</u>
МПС IV n=7 (абс, %)	6 (86%)	1(14%)	0	P>0,05
МПС VI n=8 (абс, %)	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)	P>0,05
Всего n=117 (абс, %)	65 (56%)	40 (34%)	12 (10%)	1-2 <u>0,015</u> 1-3 <u>0</u> 2-3 <u>0</u>

ФК- функциональный класс по Ross.

В результате проведенного обследования было выявлено, что практически во всех группах статистически достоверно чаще встречались пациенты с первым функциональным классом. Однако, надо отметить, что детей с ФК II и ФК III было 44% от общего количества пациентов с МПС. Данные результаты могут свидетельствовать в пользу среднетяжелого состояния детей на момент первой госпитализации в клинику.

Результаты распределения пациентов с различными типами МПС по ФК по Ross при повторной госпитализации представлены на **рисунке 5.1**.

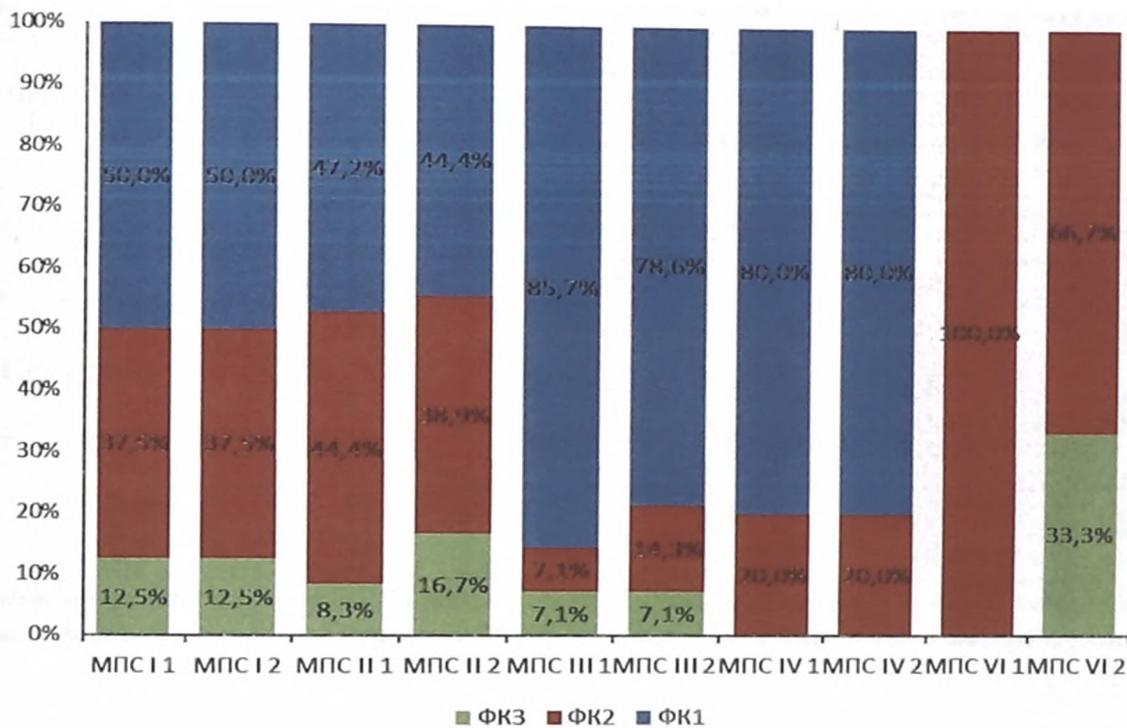


Рисунок 5.1 - Распределение пациентов с различными типами МПС по степени функционального класса хронической сердечной недостаточности

При повторной госпитализации из 8 пациентов с МПС I типа, отрицательная динамика отмечалась у одного ребенка, из 36 больных с МПС II типа у 4-х, у 1 пациента из 14 с синдромом Сан-Филиппо и у 1 пациента из 3-х с МПС VI типа. Всего из 66 пациентов (средний возраст $83,30 \pm 47,08$ мес.) наблюдаемых нами пациентов у 7 отмечено увеличение степени

функционального класса хронической сердечной недостаточности за время наблюдения.

Ведущее место в обследовании детей с кардиомиопатией отводится ЭхоКГ. Мы провели корреляционный анализ по критериям г Спирмена и выявили прямую корреляцию между ФК и размерами МЖП.

Таблица 5.18 - Параметры ЭхоКГ у детей с различными типами МПС

Корреляции Спирмена		ФК	ФВ	ЛЖ	МЖП	ЗСЛЖ
ФК	R	1,000	-0,044	0,246	<u>0,318</u>	0,097
	P	.	0,763	0,121	<u>0,045</u>	0,551
	n	55,000	49,000	41,000	40,000	40,000
ФВ (%)	R	-0,044	1,000	0,055	-0,113	<u>-0,369</u>
	P	0,763	.	0,738	0,493	<u>0,021</u>
	n	49,000	49,000	40,000	39,000	39,000
ЛЖ (см)	R	0,246	0,055	1,000	<u>0,476</u>	-0,070
	P	0,121	0,738	.	<u>0,002</u>	0,670
	n	41,000	40,000	41,000	39,000	39,000
МЖП (см)	R	<u>0,318</u>	-0,113	<u>0,476</u>	1,000	<u>0,567</u>
	P	<u>0,045</u>	0,493	<u>0,002</u>	.	<u>0,000</u>
	n	40,000	39,000	39,000	40,000	40,000
ЗСЛЖ (см)	R	0,097	<u>0,369</u>	-0,070	<u>0,567</u>	1,000
	P	0,551	<u>0,021</u>	0,670	<u>0,000</u>	.
	n	40,000	39,000	39,000	40,000	40,000

ФК-функциональный класс, ФВ- фракция выброса, ЛЖ-левый желудочек, МЖП- межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ- задняя стенка левого желудочка.

Течение сердечной недостаточности при МПС имеет прогрессирующий характер. Изучение этой проблемы на ранних этапах ее развития вызывает особый интерес. Неспецифичность или отсутствие жалоб, своеобразие клинической симптоматики приводит к трудности диагностики сердечной недостаточности в дебюте заболевания. Вместе с тем диагностика сердечной недостаточности на 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. Этот

биохимический показатель используется для определения как тяжести сердечной недостаточности, так и прогноза заболевания. Мы оценивали уровень NT-proBNP у 30 пациентов с МПС (23 мальчика и 7 девочек). Средний возраст обследованных больных составил $67,23 \pm 41,92$ мес. Концентрация натрийуретических пептидов варьирует в зависимости от возраста. Референсные значения для мальчиков ≤ 62 пг/мл, для девочек ≤ 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. У 43% больных МПС I типа и у 53 % с МПС II типа было повышение концентрации NT-proBNP.

При сравнении фактических показателей не выявлено статистически достоверных различий ($P=0,143$, $P=0,399$, $P=0,317$, $P=0,808$, $P=0,835$) в обследованных группах детей.

Таблица 5.19 - Уровень NT-proBNP у пациентов с различными типами МПС

	n		МПС I n=7	МПС II n=17	МПС III n=3	МПС VI n=3	Все* n=30
	NT-proBNP M±m (min-max)	М n=23	Норма	49,9 n=1	43,2±3,9 (24,5-55,2) n=8	51,2±8,0 (43,2-59,2) n=2	0
Повыш.			107,9±15,5 (87,6-138,4) n=3	117,7±17,5 (66,7-216,0) n=9	0	0	115,2±13,4 (66,7-216) n=12
Д n=7		Норма	53,6±11,6 (30,5-66,2) n=3	0	63,3 n=1	54,7 n=1	55,8±6,6 (30,5-66,2) n=5
		Повыш.	0	0	0	144,7±43 (102,1-187,3) n=2	144,7±42,6 (102,1-187,3) n=2
P		P>0,05					

М- мальчики; Д- девочки; *Дети с МПС 4 типа в обследовании не участвовали

Диагностические возможности определения натрийуретических пептидов также были исследованы у пациентов с патологией клапанов сердца. В результате было выявлено, что у пациентов данной группы часто наблюдается повышение уровня NT-proBNP, поэтому их тестирование может быть полезным для диагностики и прогноза течения заболевания.

Мы оценивали и сравнивали повышение уровня NT-proBNP у пациентов с недостаточностью, миксоматозом, стенозом на клапанах и без этих проявлений.

Таблица 5.20 - Уровень NT-проBNP при патологии клапанов сердца

Изменения на клапанах		МК			АК			ТК	ЛК	
		Регургитация (2-4ст)	Утолщение створок	Стеноз	Регургитация	Утолщение	Стеноз	Регургитация	Регургитация	
NT-проBNP	1*	Норма	47,12±3,9 (30,5-64,1) n=10	45,55±5,0 (30,5-63,3) n=6	48,53±3,16 (24,53-66,2) n=16	44,74±6,13 (24,53-66,2) n=7	47,35±3,14 (24,53-64,1) n=15	48,75±3,37 (24,53-66,2) n=15	47,38±3,84 (24,53-66,2) n=13	48,53±3,16 (24,53-66,2) n=16
		Повышение уровня	111,99±16,4 (66,7-183,4) n=7	125,01±20,01 (67,71-183,4) n=5	121,55±13,43 (66,7-216,0) n=13	89,62±13,24 (66,7-138,4) n=5	114,53±12,54 (66,7-216,0) n=13	119,45±12,61 (66,7-216,0) n=14	116,77±16,16 (66,7-216,0) n=10	114,23±12,4 (66,7-216,0) n=13
	P (норма-повыш) кач		0,467	0,763	0,577	0,564	0,705	0,853	0,532	0,577 (оч<5)
	2**	Норма	50,88±5,71 (24,53-66,2) n=6	50,32±4,17 (24,53-66,2) n=10	n=0	51,48±2,98 (32,82-63,3) n=9	66,2 n=1	45,3 n=1	53,53±1,17 (51,2-54,7) n=3	n=0
		Повышение уровня	126,92±20,04 (80,2-216,0) n=7	116,37±16,95 (66,7-216,0) n=9	92,2 n=1	136,03±16,04 (87,59-216,0) n=9	183,4 n=1	n=0	126,16±20,81 (97,82-187,3) n=4	187,3 n=1
	P (норма-повыш)		0,782	0,819	-	1	1	-	0,705	-
	P (сравнение нет-да) кач		0,491	0,919	0,467	0,654	1	1	0,675	0,467

1*- отсутствие недостаточности, миксоматоза, стеноза на клапанах; 2** - наличие недостаточности, миксоматоза, стеноза на клапанах;

В исследуемых группах проводилась оценка корреляции содержания в крови NT-proBNP с ФК. Всего 3 пациентов с ФК I имели повышенный уровень NT-proBNP в сыворотке крови ($p=0,052$). У всех пациентов с ФК III содержание N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида в крови было повышено и составило $127,93 \pm 33,12$ пг/мл.

Таблица 5.21 - Уровень NT-proBNP у пациентов с МПС с различными функциональными классами

Функциональные классы			ФК I n=16	ФК II n=10	ФК III n=4
NT- proBNP	Мальчики n=23	Норма	47,32±2,73 (32,82-59,2) n=10	24,53 n=1	n=0
		Повышение	110,44±14,0 (95,1-138,4) n=3	107,98±20,62 (66,7-183,4) n=5	127,93±33,12 (67,71-216,0) n=4
	P (норма-повышение) кач		0,052	p>0,05	-
	Девочки n=7	Норма	52,63±11,07 (30,5-64,1) n=3	60,45±5,75 (54,7 - 66,2) n=2	n=0
		Повышение	n=0	144,7±42,6 (102,1-187,3) n=2	n=0
	P (норма-повышение) кач		-	P>0,05	-
P (сравнение мальчики-девочки) кач			P>0,05	P>0,05	P>0,05

С помощью корреляционного анализа Спирмена нами было показано, что уровень NT-proBNP в крови имеет прямую корреляцию с функциональным классом сердечной недостаточности у детей с МПС. Следует отметить, что мы выявили также связь повышения уровня NT-proBNP с гипертрофией миокарда и КМП.

Таблица 5.22 - Связь NT-proBNP с функциональным классом, легочной гипертензией, артериальной гипертензией, кардиомиопатией

NT-proBNP		ФК	ЛГ	АГ	КМП
Качественный анализ	г	0,576	0,286	0,299	0,478
	Р	0,001	0,126	0,109	0,008
	п	30	30	30	30
Количественный анализ	г	0,518	0,124	0,176	0,553
	Р	0,003	0,515	0,353	0,002
	п	30	30	30	30

КМП – кардиомиопатия; ЛГ - легочная гипертензия; АГ - артериальная гипертензия;

Сравнительный анализ уровня NT-proBNP с КМП, АГ, ФК до настоящего времени не описан в российской и зарубежной литературе.

Таким образом, NT-proBNP является ранним маркером, надежным скрининговым тестом для диагностики сердечной недостаточности у пациентов с МПС, отражает величину индивидуального кардиоваскулярного риска, прогноз течения заболевания и может быть использован для подбора и мониторинга эффективности проводимой терапии.

Полиморфная клиническая картина у пациентов с МПС обуславливает необходимость комплексного подхода к лечению и широкое использование симптоматической терапии. Основная цель лечения - уменьшение и/или предупреждение симптомов сердечной недостаточности. Для коррекции состояния детей использовали следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: эналаприл (стартовая доза 1,25мг/кг/сутки до 10-20 мг в 2 приема) и каптоприл (1мг/кг/сутки) 22 (19%) детей, β -блокаторы: бисопролол (в среднем 2,5 мг/сутки) и карведилол (0,1-0,2мг/кг/сутки, подростки получали в среднем 15 мг/сутки) 18 (15%) больных, диуретики (спиринолактон в дозе 2мг/кг/сутки) - у 6 (5 %) детей.

Проведенная кардиопротективная терапия оказывала положительный эффект а состояние пациента.

Таблица 5.23 - Кардиотропная терапии у пациентов с различными типами МПС при первой госпитализации

Фармакологическая группа лекарственных препаратов		МПС I n=23	МПС II n=55	МПС III n=24	МПС IV n=7	МПС VI n=8	Всего n=117
Ингибиторы АПФ	Каптоприл	3	10	3	-	3	19
	Эналаприл	-	2	1	-	-	3
	Всего	3	12	4	-	3	22
Бета-адреноблокаторы	Бисопролол	3	10	2	1	1	17
	Карведилол	-	1	-	-	-	1
	Всего	3	11	2	1	1	18
Диуретики	Спиронолактон	1	4	1	-	-	6

Основная цель лечения - уменьшение и/или предупреждение симптомов сердечной недостаточности. Бессимптомная легкая и умеренная митральная и аортальная недостаточность не требовали назначения терапии. Длительный прием вазодилататоров оказывал благоприятное влияние на состояние ЛЖ при средней и тяжелой митральной и аортальной недостаточности. При отсутствии побочных эффектов пациентам назначали прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в среднетерапевтических дозировках, β -блокаторы - препараты первой линии в лечении пациентов с КМП. Пациенты с легкой степенью легочной гипертензии специфическую терапию не получали, их состояние улучшалось при симптоматической терапии.

Учитывая прогрессирующий характер сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МПС, при повторных госпитализациях отмечалось увеличение количества пациентов, получавших симптоматическую терапию, однако это не было статистически значимым.

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.

ГЛАВА 6. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МУКАПОЛИСАХАРИДОЗА

6.1. Характеристика показателей плазменного гемостаза у детей с мукаполисахаридозом

Показатели гемостаза были исследованы в динамике 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.

На первом этапе была проведена оценка показателей плазменного звена гемостаза крови у пациентов с различными типами МПС.

Для оценки внутреннего пути свертывания крови проводилась оценка показателя, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ, сек). Нарушения внутреннего пути свертывания крови по типу гиперкоагуляции наблюдались у всех пациентов с различными типами МПС, причем наиболее часто у детей с МПС III, IV и VI типов (58-60%). У пациентов с МПС I и МПС II типов изменения АЧТВ (сек) встречались реже – 38 и 39% случаев соответственно. Гипокоагуляция была выявлена у 5 пациентов МПС II типа, у которых был диагностирован изолированный дефицит VIII фактора свертывания. Из них в трех случаях наблюдался сочетанный дефицит IX фактора. Следует отметить тот факт, что при значительном удлинении АЧТВ отмечался дефицит VIII, IX и XII факторов свертывания.

Не отмечалось нарушений во внутреннем пути свертывания крови при МПС I, МПС IV, МПС VI типов.

Для изучения внешнего пути плазменного гемостаза проводилась оценка протромбинового времени (ПВ, сек). Наблюдались незначительные нарушения в виде гиперкоагуляции в 19% случаев при МПС I типа и у одного пациента с МПС VI типа. Гипокоагуляция встречалась при МПС I типа в 9%; МПС II типа в 16%; при МПС III типа -24% случаев.

Для оценки конечного этапа каскада свертывания использовали результаты определения тромбинового времени (ТВ, сек) и фибриногена (Ф, г/л). Были выявлены единичные случаи гиперкоагуляции при МПС II и VI типа. Гипокоагуляция встречалась при всех типах МПС, но чаще МПС II (50%) и МПС I (40%). Гипофибриногенемия отмечалась при МПС III у каждого пятого пациента. Чуть реже снижение уровня фибриногена наблюдалось при МПС VI типа (12,5%), еще реже при МПС II типа (8%). При МПС I типа выявлены лишь единичные случаи снижения уровня фибриногена. Следует отметить что в некоторых случаях при МПС II и МПС III типов наблюдались повышенные значения Д-димера, как маркера плазминемии.

Тромбоцитопения встретилась у 6 пациентов при МПС II типа и 6 пациентов МПС III типа. В единичных случаях при МПС I и МПС II наблюдался тромбоцитоз. В остальных группах (МПС IV, VI) тромбоциты оставались в пределах референсных интервалов.

Таблица 6.1 - 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)	100,67±12,74 (67,92-133,41)	116,38±21,45 (65,65-167,1)
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	248,1±19,11 (208,23-287,96)	239,53±11,02 (217,42-261,64)	198,79±14,34 (169,13-228,46)	256,83±22,2 (199,76-313,9)	230,75±22,2 (178,18-283,32)
АЧТВ (с)	35,72±0,9 (33,79-37,65)	35,06±0,82 (33,95-37,26)	33,86±0,92 (31,96-35,76)	29,46±3,41 (19,99-38,93)	31,34±1,79 (27,11-35,56)
ПВ (с)	13,71±0,41 (12,86-14,56)	13,63±0,13 (13,37-13,89)	13,89±0,18 (13,52-14,24)	13,78±0,31 (12,99-14,58)	13,13±0,42 (12,1-14,16)
ТВ (с)	22,44±1,9 (18,3-26,58)	22,01±2,33 (22,33-31,69)	19,55±1,3 (16,86-22,23)	18,4±2,45 (12,11-24,69)	17,08±1,40 (13,73-20,37)
Фибриноген (г)	2,71±0,16 (2,39-3,04)	2,62±0,08 (2,46-2,77)	2,09±0,13 (1,83-2,35)	2,84±0,27 (2,14-3,53)	2,66±0,22 (2,14-3,17)
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	-

Выявлена статистически значимая прямая достоверная связь между отклонением ТВ от нормы. Следовательно, у детей с МПС часто отмечается отклонение от нормы ТВ ($p < 0.05$), что приводит к выраженному нарушению тромбообразования.

Динамика показателей внешнего пути свертывания у детей с различными типами МПС при первичной и повторной госпитализации представлена на рисунке 6.1.

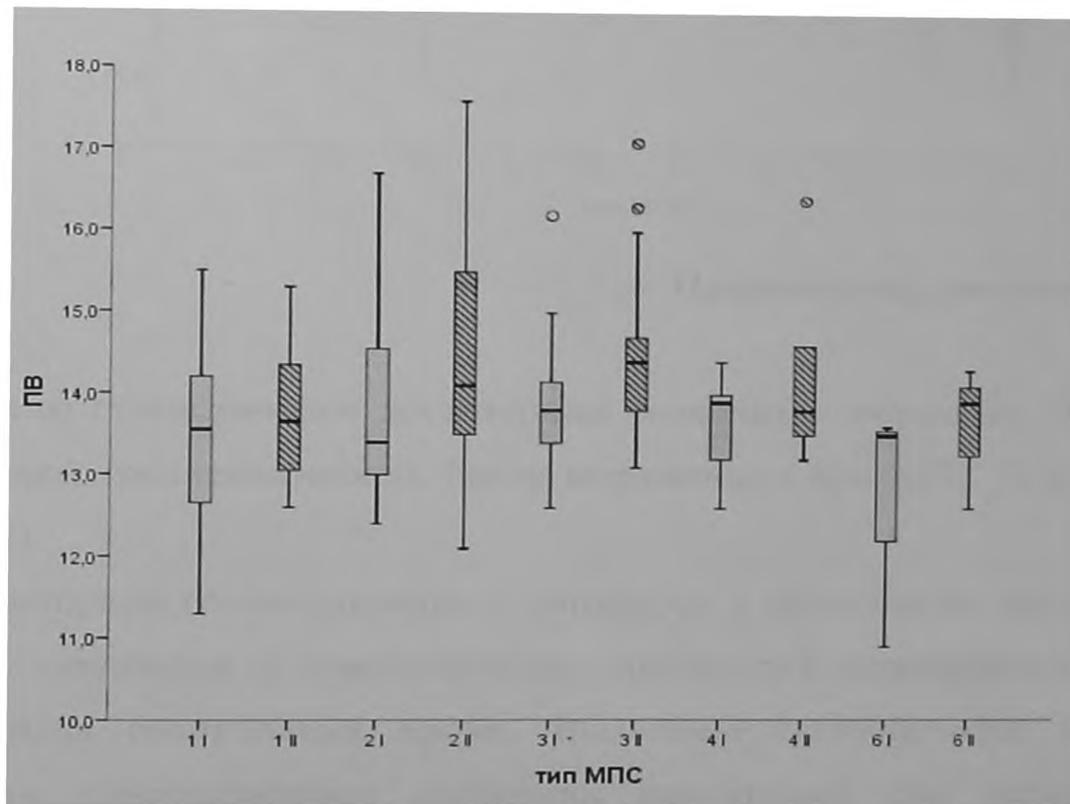
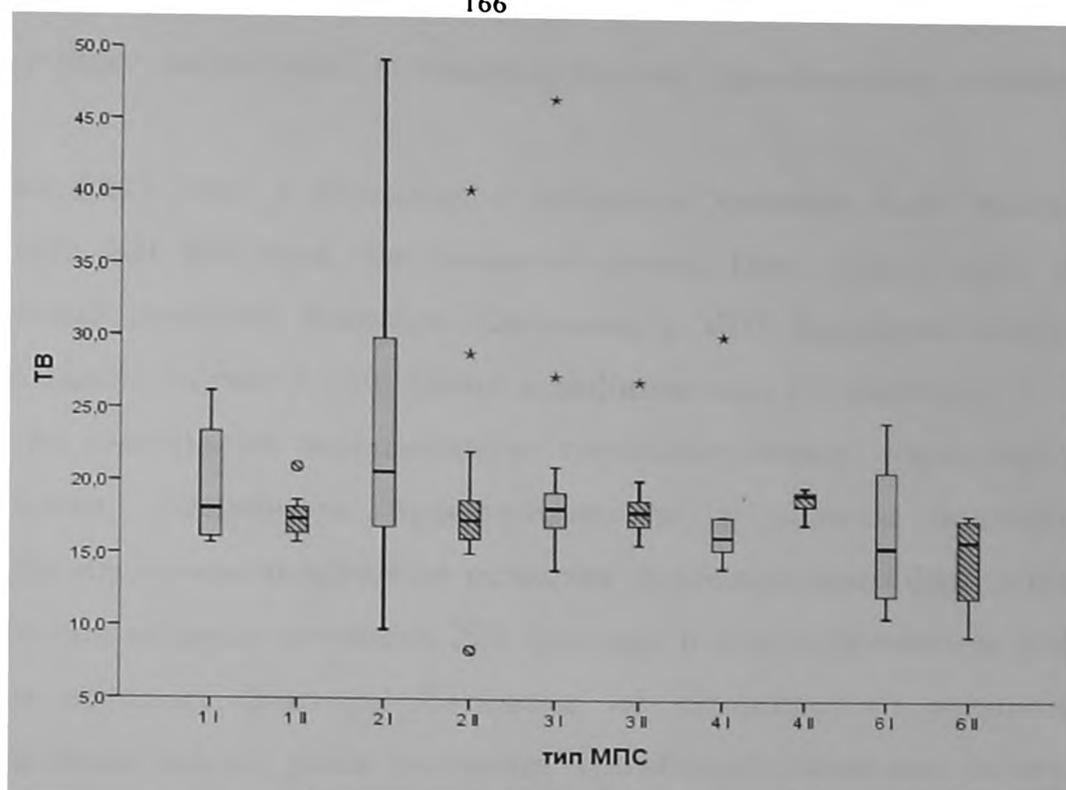


Рисунок 6.1 - Динамика показателей внешнего пути свертывания при первичной и повторной госпитализации у пациентов с различными типами МПС

(ПВ – протромбиновое время, ТВ – тромбиновое время).



Продолжение рисунка 6.1

Выявлены статистически достоверные различия в значениях ПВ между первой и второй госпитализацией, более выраженные при МПС II и МПС III типа ($p < 0,05$)

При повторной госпитализации у пациентов с различными типами МПС наблюдалась тенденция к нормализации показателей плазменного пути и конечного этапа свертывания крови. Выявлены статистически значимые различия при количественном сравнении показателей при первичной и повторной госпитализации у детей с МПС ($p < 0,05$).

Очевидно, данную динамику можно расценить как положительный эффект ФЗТ, приводящий к улучшению функционального состояния внешнего пути свертывания крови. Ферментные препараты, вводимые пациентам, обеспечивает поступление экзогенного фермента в клеточные лизосомы. Маннозо-6-бета-фосфатные остатки (М6Ф) на олигосахаридных цепях позволяют ферменту специфически связываться с М6Ф-рецепторами на клеточной поверхности, что приводит к интернализации фермента, нацеленного

на внутриклеточные лизосомы, и последующему катаболизму накопленных ГАГ.

Интересен факт, что у больных с синдром Хантера были выявлены 5 случаев дефицита XII фактора свертывания крови. При этом в двух случаях имелся сочетанный дефицит фактора Хагемана с VIII фактором свертывания крови, из них в одном случае в сочетании с дефицитом с IX фактора.

Однако, не смотря на выраженную гипокоагуляцию, характерную для болезни Хагемана, признаков кровоточивости у наших пациентов не наблюдалось. До настоящего времени остается необъяснимым факт отсутствия кровоточивости при недостаточности XII фактора и его выраженном дефиците. Интересно, что дефицит фактора Хагемана не защищает от возникновения тромбозов, при этом высок риск развития тромбоэмболических осложнений. Ниже приведен клинический пример пациента с дефицитом фактора Хагемана при синдроме Хантера (клинический пример).

6.2. Клинический пример

Случай дефицита фактора Хагемана у пациента с МПС II типа.

Ребенок С., 8 лет.

Мукополисахаридоз II типа (болезнь Хантера). Недостаточность митрального и аортального клапанов. Функциональный класс I по Ross.

Из анамнеза известно, что родители здоровы. Беременность первая, протекала на фоне угрозы прерывания на 5 месяце гестации, роды в срок. Масса тела при рождении 3250г., длина 52,5 см. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. На грудном вскармливании до 10 месяцев. Сидит с 6 месяцев, ходит с 1 года 2 месяцев.

Перенесенные заболевания: гнойный отит, частые ОРИ, ларингит до 3-4 лет - 1 раз в год.

Наследственность: у отца полиноз. У матери в детстве отмечались частые носовые кровотечения, у бабушки со стороны матери часто образуются гематомы, периодически возникают носовые кровотечения. У двоюродной сестры со стороны матери патология свертываемости крови.

Status: Физическое развитие низкое, дисгармоничное, дефицит массы тела I степени (рост 120 см (3-10 перцентиль), вес - 22, 5 кг (10-25 перцентиль). Обучается в обычной школе. Успеваемость хорошая.

При молекулярно-генетическом обследовании в экзоне 5 гена *IDS* обнаружена мутация *p.Cys171Tyr* в гемизиготном состоянии. Мать пробанда является носителем данной мутации.

Начата терапия Элапразой в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неделю в/в капельно. Переносимость хорошая.

При плановом обследовании была выявлена гипокоагуляция по внутреннему пути - удлинение АЧТВ до 105,2-116,9 сек. В плазме - дефицит фактора XII - 7% (референсный интервал 80-120 %). Диагностирован наследственный дефицит XII фактора свертывания крови. При обследовании была выявлена сниженная активность XII фактора крови. Тромбоциты в норме – $223 \times 10^9/\text{л}$.

При молекулярно-генетическом обследовании выявлен полиморфизм G455A в гетерозиготном состоянии в гене *FGB*, полиморфизм C677T в гомозиготном состоянии в гене *MTHFR* и A66G полиморфизм в гомозиготном состоянии в гене *MTRR*. В дальнейшем при исследовании тромбоцитарного звена гемостаза была выявлена тромбоцитопатия - гипоагрегация с АДФ 18 (35-74), арахидоновой кислотой 46(56-90) и коллагеном 26(72-125). В терапию добавлены витамины группы B и фолиевая кислота. По окончании курса проведенной терапии отмечалась нормализация показателей тромбоцитарного звена гемостаза. При наблюдении в динамике жалобы на носовые кровотечения отсутствовали.

Изменения, наблюдаемые у таких пациентов, могут свидетельствовать о нарушениях в системе гемостаза (возможно, наследственно детерминированных) у больных с МПС.

6.3. Оценка тромбоцитарного звена в различных группах мукаполисахаридоза

На втором этапе исследования системы гемостаза нами проводилась оценка тромбоцитарного звена в различных группах МПС. При исследовании функциональной активности тромбоцитов нами проводилась оценка их агрегационной активности. Данные представлены в таблице 6.2

**Таблица 6.2 - Показатели агрегационной функции тромбоцитов у
пациентов с различными типами МПС**

Показатели Гипоагрегация/норма/ гиперагрегация	МПС I n=4	МПС II n=11	МПС III n=4	МПС IV	МПС VI
Агрегация с АДФ (%)	3/1/0	9/2/0	3/1/0	-	-
Агрегация с арахидоновой кислотой (%)	3/1/0	9/1/0	4/0/0	-	-
Агрегация с тромбином (%)	1/3/0	5/4/1	0/3/0	-	-

Снижение агрегационной функции тромбоцитов в виде гипоагрегации с аденозиндифосфорной кислотой (АДФ) отмечалась во всех группах, но чаще встречалась при МПС I, МПС II, МПС III типа - 75% пациентов в каждой группе. При этом гиперагрегации с АДФ не наблюдалось.

Гипоагрегация с арахидоновой кислотой также наблюдалась у пациентов МПС I, МПС II типов в 2/3 случаев, и у всех пациентов с МПС III типа.

Гиперагрегация с тромбином была выявлена в одном случае у ребенка с МПС II типа. При этом гипоагрегация встречалась у половины пациентов. В группе детей с МПС I типа гипоагрегация с тромбином наблюдалась у каждого четвертого пациента.

Учитывая, что пациенты с МПС имеют тенденцию как к гиперкоагуляции, так и гипокоагуляции в плазменном звене гемостаза, а также - гипоагрегации тромбоцитов мы провели исследования для выявления факторов наследственной предрасположенности к развитию тромбофилии. Молекулярно-генетическое обследование полиморфизмов генов системы свертываемости крови проводились у 73 пациентов с различными типами МПС.

Таблица 6.3 - Полиморфизмы генов системы гемостаза при различных типах МПС

Тип МПС	Полиморфизм	PLANH1	ITGB3	MTHFR	MTRR	F2	F5	FGB	MTR
I n=14	Нет	9 (64,29%)	10 (71,43%)	9 (64,29%)	6 (42,86%)	14 (100%)	14 (100%)	11 (78,57%)	10 (71,43%)
	Да	5 (35,71%)	4 (28,57%)	5 (35,71%)	8 (57,14%)	0	0	3 (21,43%)	4 (28,57%)
	Гетеро	2 (14,29%)	4 (28,57%)	5 (35,71%)	5 (35,71%)	0	0	3 (21,43%)	4 (28,57%)
	Гомо	3 (21,43%)	0	0	3 (21,43%)	0	0	0	0
II n=30	Нет	11 (36,67%)	24 (80%)	14 (46,67%)	8 (26,67%)	29 (96,67%)	28 (93,33%)	18 (60%)	20 (66,67%)
	Да	19 (63,33%)	6 (20%)	16 (53,33%)	22 (73,33%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)	12 (40%)	10 (33,33%)
	Гетеро	15 (50%)	6 (20%)	14 (46,67%)	11 (36,67%)	1 (3,33%)	2 (6,67%)	12 (40%)	8 (26,67%)
	Гомо	4 (13,33%)	0	2 (6,67%)	11 (36,67%)	0	0	0	2 (6,67%)
III N=20	Нет	8 (40%)	18 (90%)	17 (85%)	8 (40%)	20 (100%)	19 (95%)	16 (80%)	10 (50%)
	Да	12 (60%)	2 (10%)	3 (15%)	12 (60%)	0	1 (5%)	4 (20%)	10 (50%)
	Гетеро	6 (30%)	2 (10%)	2 (10%)	6 (30%)	0 (0%)	1 (5%)	4 (20%)	9 (45%)
	Гомо	6 (30%)	0	1 (5%)	6 (30%)	0	0	0	1 (5%)
IV n=3	Нет	0	2 (66,67%)	1 (33,33%)	0	3 (100%)	3 (100%)	2 (66,67%)	3 (100%)
	Да	3 (100%)	1 (33,33%)	2 (66,67%)	3 (100%)	0	0	1 (33,33%)	0
	Гетеро	1 (33,33%)	1 (33,33%)	2 (66,67%)	2 (66,67%)	0	0	1 (33,33%)	0
	Гомо	2 (66,67%)	0	0	1 (33,33%)	0	0	0	0
VI	Нет	4	5 (83,33%)	5 (83,33%)	3	6	5 (83,33%)	5	4 (66,67%)

n=6		(66,67%)			(50%)	(100%)		(83,33%)	
	Да	2 (33,33%)	1 (16,67%)	1 (16,67%)	3 (50%)	0	1 (16,67%)	1 (16,67%)	2 (33,33%)
	Гетеро	0	1 (16,67%)	1 (16,67%)	2 (33,33%)	0	1 (16,67%)	1 (16,67%)	2 (33,33%)
	Гомо	2 (33,33%)	0	0	1 (16,67%)	0	0	0	0
Все n=73	Нет	32 (43,84%)	59 (80,82%)	46 (63,01%)	25 (34,25%)	72 (98,63%)	69 (94,52%)	52 (71,23%)	47 (64,38%)
	Да	41 (56,16%)	14 (19,18%)	27 (36,99%)	48 (65,75%)	1 (1,37%)	4 (5,48%)	21 (28,77%)	26 (35,62%)
	Гетеро	24 (32,88%)	14 (19,18%)	24 (32,88%)	26 (35,62%)	1 (1,37%)	4 (5,48%)	21 (28,77%)	23 (31,51%)
	Гомо	17 (23,29%)	0	3 (4,11%)	22 (30,14%)	0	0	0	3 (4,11%)

*-исследованные полиморфизмы в генах *PLANH1* - 5G(-675)4G, *ITGB3* - Leu33Pro, *MTHFR* - C677T, *MTRR* A66G, *F2* - G20210A, *F5* - G1691A, *FGB* G(-455) A, *MTR* A2756G, гетеро-гетерозигота, гомо-гомозигота.

Продолжение таблицы 6.3

6.4. Полиморфизмы генов системы гемостаза при различных типах мукаполисахаридоза

Полиморфизм в гене ингибитора активации плазминогена (PLANH1) -5G(-675) чаще всего встречается при МПС IV типа - у всех пациентов, при МПС II и III типах в 63 и 60% соответственно, и у трети пациентов с МПС I и VI типами.

В гене тромбоцитарного гликопротеина III а (ITGB3) полиморфизм Leu33Pro встречался чаще при МПС IV типа (33,3%), чуть реже при МПС I и II типов - 28,5 и 20% соответственно. При МПС VI и III типов - 16,7 и 10 %.

Таблица 6.4 - Полиморфизмы генов системы свертываемости крови у пациентов с МПС

Полиморфизм генов*	PLANH1	ITGB3	MTHFR	MTRR	F2	F5	FGB	MTR
Все n=73	41 (56%)	14 (19%)	27 (37%)	48 (66%)	1 (1%)	4 (5%)	21 (29%)	26 (36%)

*-исследованные полиморфизмы в генах *PLANH1 - 5G(-675)4G*, *ITGB3 - Leu33Pro*, *MTHFR - C677T*, *MTRR A66G*, *F2 - G20210A*, *F5 - G1691A*, *FGB G(-455) A*, *MTR A2756G*

В гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) полиморфизмы отмечены при МПС IV типа - 66,7%, при МПС II типа - у половины пациентов, при МПС I типа - у каждого третьего пациента. Реже всего данный полиморфизм наблюдался при МПС III и VI типов - в 15% и 16,7% случаев.

В гене метионинсинтазы редуктазы (MTRR) полиморфизм A66G выявлен у всех больных с МПС IV типа. При МПС II типа - 73,3 %, а при МПС III, I и VI типов по 60%; 57%; 50 % соответственно. В генах фактора II - протромбина (F2 G20210A) встречались единичные полиморфизмы при МПС II типа (3,3%). При остальных типах МПС полиморфизм не встречался. В гене фактора V (F5) полиморфизм G1691A (мутация Лейден) встречался лишь в единичных случаях, при МПС VI типа (16,7%) и МПС II и III типов – по 7 % в каждом.

В гене фактора I фибриногена FGB полиморфизм G(-455) A: при МПС II типа – у 40% пациентов, при МПС I и III типов по 20%, при МПС III - у трети больных, а при МПС VI типа - у 16%. В гене метионин синтазы (MTR) A2756G изменения выявлены у половины пациентов с МПС III типа. При МПС I, II и VI типов - у трети пациентов. При МПС IV типа мутации в данном гене не встречались.

Полиморфизмов в генах F2-G20210A и F5-G1691A в гомозиготном состоянии, приводящих к развитию тяжелых тромбозов, у наших пациентов не выявлено.

6.5. Клинические проявления нарушений гемостаза у пациентов с мукаполисахаридозом

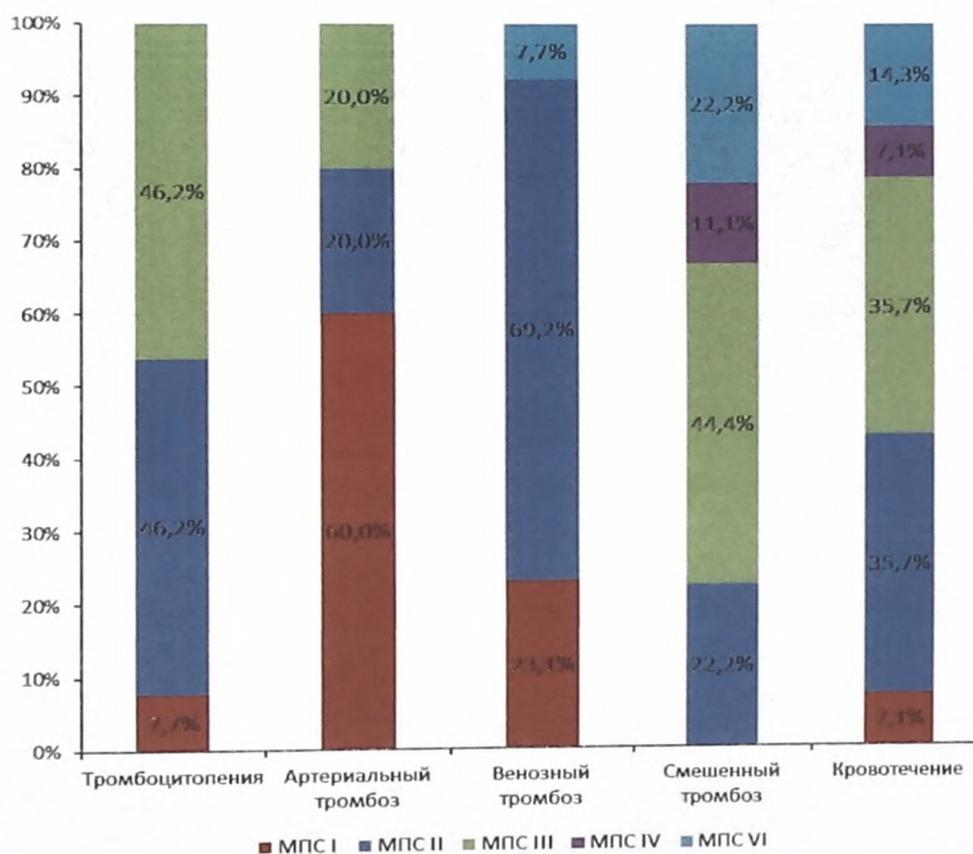


Рисунок 6.2 - Клинические проявления нарушений гемостаза у пациентов с различными типами МПС

Учитывая то, что наличие полиморфизмов в генах гемостаза приводит к высокому риску развития таких осложнений как тромбозы, нами был проведен

анализ случаев осложнений при нарушении функции системы гемостаза.

Артериальные тромбозы выявлены у пациентов с МПС I типа, реже - при МПС II и III типа. Венозный тромбоз - при МПС II типа, редко - при МПС I.

Тромбозы смешанного типа чаще наблюдались при МПС III, реже - при МПС II и VI типов, единичные - при МПС IV типа. Кровотечения были выявлены у пациентов МПС II и III типов.

Нами проведен сравнительный анализ полиморфизмов в генах системы свертываемости крови и клинических признаков нарушения гемостаза с помощью точного критерия Фишера, (F-критерий Фишера). Значимыми считались значения при $p < 0,05$.

Таблица 6.5 - Полиморфизмы генов системы свертываемости крови и клинические признаки нарушения гемостаза (*- 1- отсутствие полиморфизма; 2- наличие полиморфизма)

Полиморфизм *		PLANH1		ITGB3		MTHFR		MTRR		F5		F2		FGB		MTR	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
N		32	41	59	14	46	27	25	48	72	1	69	4	52	21	47	26
Тромбоз	Нет	29	26	46	9	36	19	21	34	55	0	52	3	42	13	34	21
	Да	3	15	13	5	10	8	4	14	17	1	17	1	10	8	13	5
	P	<u>0,007</u>		0,312		0,450		0,216		0,247		1,000		0,090		0,424	
Кровотечение	Нет	30	29	51	8	40	19	24	35	58	1	58	1	44	15	38	21
	Да	2	12	8	6	6	8	1	13	14	0	11	3	8	6	9	5
	P	<u>0,013</u>		<u>0,022</u>		0,082		<u>0,026</u>		1,000		<u>0,021</u>		0,207		1,000	
Венозный Тромбоз	Нет	31	29	49	11	39	21	22	38	60	0	57	3	45	15	39	21
	Да	1	12	10	3	7	6	3	10	12	1	12	1	7	6	8	5
	P	<u>0,004</u>		0,705		0,532		0,522		0,178		0,552		0,176		1,000	
Артериальный Тромбоз	Нет	0	38	56	12	42	28	24	44	67	1	64	4	49	19	43	25
	Да	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	
Смешанный Тромбоз	Нет	31	33	54	10	43	21	24	40	63	1	63	1	47	17	41	23
	Да	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		<u>0,005</u>		0,269		1,000	

Выявлена статистически достоверная зависимость между полиморфизмами в гене PLANH1 5G(-675)4G, кровотечениями ($p=0,013$), иеквенозными тромбозами ($p=0,004$). Точный критерий Фишера показал, что тромбоз в целом, венозный тромбоз и кровотечения возникают статистически значимо чаще при наличии полиморфизма 5G(-675)4G в гене PLANH. Найдены различия частоты кровотечения - при мутации в генах ITGB3 Leu33Pro, MTRR A66G и F5 G1691A кровотечения развивается значимо чаще, чем при отсутствии полиморфизмов в этих генах. Смешанный тромбоз развивается чаще при изменениях в гене F5 – полиморфизм G1691A.

**Таблица 6.6 - Полиморфизмы генов системы свертываемости крови в гомозиготном и гетерозиготном состоянии
и клинические признаки нарушения гемостаза**

Полиморфизм *		PLANH1		ITGB3		MTHFR		MTRR		F5		F2		FGB		MTR	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
n		24	17	14	0	24	3	26	22	1	0	4	0	21	0	23	3
Тромбоз	Нет	16	10	9	0	16	3	22	12	0	0	3	0	13	0	20	1
	Да	8	7	5	0	8	0	4	10	1	0	1	0	8	0	3	2
	P	0,607	-	0,532	<u>0,022</u>	-	-	-	0,085								
Кровотечение	Нет	20	9	8	0	17	2	19	16	1	0	1	0	15	0	19	2
	Да	4	8	6	0	7	1	7	6	0	0	3	0	6	0	4	1
	P	<u>0,045</u>	-	1,000	0,978	-	-	-	0,488								
Венозный тромбоз	Нет	16	13	11	0	18	3	23	15	0	0	3	0	15	0	19	2
	Да	8	4	3	0	6	0	3	7	1	0	1	0	6	0	4	1
	P	0,729	-	1,000	0,152	-	-	-	0,488								
Артериальный тромбоз	Нет	23	15	12	0	23	3	25	19	1	0	4	0	19	0	23	2
	Да	1	2	2	0	1	0	1	3	0	0	0	0	2	0	0	1
	P	0,560	-	1,000	0,320	-	-	-	0,115								
Смешанный тромбоз	Нет	22	11	10	0	19	2	20	20	1	0	1	0	17	0	20	3
	Да	2	6	4	0	5	1	6	2	0	0	3	0	4	0	3	0
	P	<u>0,049</u>	-	0,545	0,260	-	-	-	1,000								

*-1 - Гетерозигота по исследованному полиморфизму, 2 –гомозигота по исследованному полиморфизму

При наличии полиморфизмов в генах MTRR и PLANH1 в гомозиготном состоянии тромбозы возникают чаще, чем при наличии данных полиморфизмов в гетерозиготном состоянии ($p=0,022$; $p=0,049$).

Таблица 6.7 - Сравнительный анализ между результатами молекулярно-генетического анализа генов системы свертываемости крови и показателями коагулограммы

Полиморфизмы в генах	P	АЧТВ*	ПВ*	ФГ*	Д-димер*	ТЦ*	ТВ*
PLANH1	P	0,098	0,092	0,041	0,175	-0,161	-0,016
	r	0,419	0,455	0,735	0,404	0,175	0,892
ITGB3	P	0,230	-0,063	0,156	-0,165	-0,046	0,061
	r	0,056	0,609	0,198	0,431	0,699	0,613
MTHFR	P	0,133	0,073	-0,146	-0,121	0,071	0,076
	r	0,274	0,556	0,229	0,565	0,548	0,530
MTRR	P	-0,011	0,052	-0,210	0,202	0,024	-0,003
	r	0,930	0,676	0,081	0,333	0,838	0,979
F2	P	-0,128	-0,016	0,039	-	0,055	0,185
	r	0,290	0,898	0,747	-	0,645	0,122
F5	P	-0,031	-0,200	-0,093	-	0,112	-0,082
	r	0,799	0,102	0,444	-	0,345	0,498
FGB	P	0,097	0,098	-0,061	0,041	-0,021	0,032
	r	0,424	0,427	0,618	0,845	0,863	0,790
MTR	P	0,113	-0,166	-0,316	-0,315	0,032	-0,134
	r	0,353	0,177	0,008	0,125	0,785	0,267

*- норма, выше, ниже

При сравнении показателей коагулограммы и полиморфизмов в генах системы гемостаза выявлена обратная корреляционная зависимость между наличием полиморфизма A2756G в гене MTR и содержанием фибриногена в крови ($r=0,316$; $p<0,05$).

Таблица 6.8 - Сравнительный анализ между наличием полиморфизмов генов системы свертываемости крови и показателями агрегации тромбоцитов

Полиморфизм	P	Агрегация АДФ n=18	Агрегация арахидоновой кислотой n=17	Агрегация тромбином n=17	ТЦ n=18
PLANH1	P	-0,060	-0,065	-0,263	-0,316
	r	0,814	0,803	0,308	0,201
ITGB3	P	-0,130	-0,091	0,147	0,086
	r	0,608	0,728	0,574	0,735
MTHFR	P	0,152	-0,065	0,183	0,081
	r	0,546	0,803	0,483	0,751
MTRR	P	0,130	0,091	-0,147	-0,086
	r	0,608	0,728	0,574	0,735
F2	P	-	-	-	-
	r	-	-	-	-
F5	P	-0,130	-0,091	0,147	0,086
	r	0,608	0,728	0,574	0,735
FGB	P	0,357	0,228	0,065	-0,236
	r	0,146	0,379	0,804	0,345
MTR	P	0,209	0,344	-0,421	0,040
	r	0,405	0,176	0,092	0,876

При проведении корреляционного анализа Спирмена между наличием полиморфизмов в генах системы свертываемости крови и показателями агрегации тромбоцитов статистически значимой зависимости не выявлено.

Таблица 6.9 - Клинические проявления нарушения системы гемостаза и наличие полиморфизмов в генах системы свертываемости крови

Полиморфизм		Тромбоз	Кровотечение	Венозный тромбоз	Артериальный тромбоз	Смешанный тромбоз
PLANH1	r	<u>0,313*</u>	<u>0,290*</u>	<u>0,339**</u>	0,021	<u>0,247*</u>
	P	0,007	0,013	0,003	0,860	0,035
ITGB3	r	0,125	<u>0,293*</u>	0,046	0,143	<u>0,241*</u>
	P	0,292	0,012	0,699	0,226	0,040
MTHFR	r	0,088	0,203	0,088	-0,095	<u>0,231*</u>
	P	0,457	0,084	0,457	0,422	0,050
MTRR	r	0,145	<u>0,278*</u>	0,110	0,081	0,183
	P	0,221	0,017	0,356	0,494	0,122
F2	r	0,206	-0,057	<u>0,253*</u>	-0,032	-0,044

	P	0,080	0,630	0,031	0,788	0,710
F5	r	0,002	<u>0,341**</u>	0,045	-0,065	<u>0,459**</u>
	P	0,987	0,003	0,704	0,583	0,000
FGB	r	0,198	0,152	0,179	0,067	0,130
	P	0,093	0,200	0,130	0,572	0,273
MTR	r	-0,094	0,001	0,028	-0,088	-0,018
	P	0,431	0,993	0,816	0,457	0,881
<i>**.</i> Корреляция значима на уровне 0.01 (2-сторон.).						
<i>*</i> . Корреляция значима на уровне 0.05 (2-сторон.).						

Продолжение таблицы 6.9

При проведении корреляционного анализа Спирмена выявлена прямая зависимость между наличием полиморфизмов в гене пламиногена и развитием кровотечений, венозных и смешанных тромбозов. Полиморфизмы в гене тромбоцитарных рецепторов могут приводить к кровотечениям и смешанным тромбозам. При наличии полиморфизмов генах фолатного цикла возникает риск развития смешанных тромбозов и кровотечений. При наличии полиморфизма G20210A в гене F2 возможно развитие венозных тромбозов.

При оценке изменений клинко-лабораторных показателей на фоне ферментозаместительной терапии отмечено изменение показателей протромбинового времени ($P=0,039$). При сравнении данного показателя на фоне терапии при различных типах МПС отмечена достоверная разница на фоне ФЗТ между МПС I и МПС III типов ($p=0,036$), МПС II и III ($p=0,07$), а также МПС II и IV ($p=0,021$) и МПС II и VI ($p=0,001$). Остальные показатели коагулограммы существенно не изменялись в процессе терапии данными препаратами.

6.6. Сравнение плазменного звена гемостаза у пациентов с различными типами мукополисахаридоза и у детей из группы здоровых

При сравнении данных плазменного звена гемостаза у пациентов с различными типами МПС и у детей из группы здоровых, выявлены достоверные отличия в значениях протромбина по Квику ($p < 0,05$), что свидетельствует об активном синтезе факторов свертывания, возможно в связи с проводимой ФЗТ.

Таблица 6.10 - Показатели коагулограммы у детей с различными типами МПС и здоровых детей

	Дети с МПС		Условно здоровые дети		P
	M±m	95%ДИ	M±m	95%ДИ	
Протромбин по Квику (%)	92,49±1,23 n=108	90,06-94,92	78,38±5,53 n=13	66,33-90,44	0,003
ПВ (с)	13,68±0,11 n=106	13,46-13,9	14,45±0,81 n=33	12,81-16,09	0,761
МНО	1,06±0,01 n=110	1,04-1,08	1,13±0,05 n=34	1,03-1,22	0,091
ТВ (с)	23,29±1,23 n=108	20,85-25,73	17,73±0,3 n=34	17,13-18,33	0,121
АЧТВ (с)	34,66±0,53 n=111	33,62-35,71	33,52±0,76 n=34	31,97-35,06	0,175
Фибриноген (г/л)	2,53±0,06 n=110	2,41-2,65	2,47±0,11 n=34	2,25-2,7	0,873
D- димер(нг/мл)	0,79±0,26 n=31	0,26-1,31	0,17±0,06 n=5	0-0,34	0,128

Также мы провели сравнительный анализ наличия полиморфизмов генов системы свертываемости в группе больных мукополисахаридозами и в группе здоровых детей.

Таблица 6.11 - Сравнение результатов молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов системы свертываемости крови у детей с МПС и здоровых детей

Ген	Группа детей *	Нормальный вариант	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%)		73 (100%)	
ITGBb	1	72 (77,4%)	21 (22,6%)		93 (100%)	0,594
	2	59 (80,8%)	14 (22,6%)		73 (100%)	
MTHFR	1	60 (65,9%)	26 (28,6%)	5 (5,5%)	91 (100%)	0,795
	2	46 (63,0%)	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	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%)	

*-1 - дети с МПС; 2 - условно здоровые дети

При сравнении группы больных мукополисахаридозом с группой здоровых детей выявлены различия между наличием полиморфизмов в генах плазминогена и фибриногена, как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. Других статистически достоверных различий между группами найдено не было.

Наличие данных полиморфизмов в группе детей, больных мукополисахаридозом может объяснить развитие тромботических осложнений, особенно при сочетании нескольких полиморфизмов и факторов риска, таких как наличие внутривенного катетера, хирургических вмешательств, низкой двигательной активности.

6.7. Риск тромботических осложнений у пациентов с различными типами мукополисахаридоза

Мы провели расчет риска тромботических осложнений с помощью билиарной логистической регрессии у больных с МПС. Нами учитывались такие критерии как катетеризация периферических вен, длительная иммобилизация пациентов и факт хирургических операции в анамнезе.

Таблица 6.12 - Риск тромботических осложнений у пациентов с различными типами МПС

Полиморфизм		Тромбоз	Кровотечение	Венозный тромбоз	Артериальный тромбоз	Смешанный тромбоз
PLANH1	г	<u>0,313**</u>	<u>0,290*</u>	<u>0,339**</u>	0,021	<u>0,247*</u>
	р	0,007	0,013	0,003	0,860	0,035
ITGB3	г	0,125	<u>0,293*</u>	0,046	0,143	<u>0,241*</u>
	р	0,292	0,012	0,699	0,226	0,040
MTHFR	г	0,088	0,203	0,088	-0,095	<u>0,231*</u>
	р	0,457	0,084	0,457	0,422	0,050

MTRR	r	0,145	<u>0,278*</u>	0,110	0,081	0,183
	p	0,221	0,017	0,356	0,494	0,122
F2	r	0,206	-0,057	<u>0,253*</u>	-0,032	-0,044
	p	0,080	0,630	0,031	0,788	0,710
F5	r	0,002	<u>0,341**</u>	0,045	-0,065	<u>0,459**</u>
	p	0,987	0,003	0,704	0,583	0,000
FGB	r	0,198	0,152	0,179	0,067	0,130
	p	0,093	0,200	0,130	0,572	0,273
MTR	r	-0,094	0,001	0,028	-0,088	-0,018
	p	0,431	0,993	0,816	0,457	0,881
<i>**.</i> Корреляция значима на уровне 0.01 (2-сторон.).						
<i>*</i> . Корреляция значима на уровне 0.05 (2-сторон.).						

Продолжение таблицы 6.12

Было выявлено, что при наличии полиморфизмов в генах плазминогена в сочетании с катетеризацией периферических вен более чем в 70% случаев может развиваться венозный тромбоз. В случае присоединения такого фактора риска как хирургическая операция, вероятность тромбоза возрастает в несколько раз.

Смешанный тип тромбоза (артериальный и венозный) чаще развивается при наличии изменений в гене тромбоцитарных рецепторов ITGB3 Leu33Pro и имеющих у пациента таких факторов риска, как иммобилизация и 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 между развитием тромбоза в зависимости от типа МПС. Следовательно, осложнения нарушение гемостаза могут развиваться при любом типе МПС при наличии определённых факторов риска.

Как было установлено при мукополисахаридозах у детей наблюдаются изменения в системе плазменного и тромбоцитарного гемостаза. Выявленные нарушения отражают активность факторов свертывания плазменного звена гемостаза. Если в начале наблюдения у больных чаще наблюдалось состояние гипокоагуляции, то при наблюдении в динамике на фоне ферментозаместительной терапии отмечалась нормализация показателей плазменного звена гемостаза. По всей видимости, это может быть связано с улучшением функции печени при лечении ферментными препаратами пациентов с мукополисахаридозами. При этом может возрастать активность факторов свертывания в печени, и снижаться риск развития кровотечений.

Следует отметить, что гипокоагуляция развивалась обычно у больных с синдромом Хантера. При углубленном исследовании показателей гемостаза у пациентов данной группы был выявлен дефицит XII фактора свертывания крови (дефицит фактора Хагемана). В двух случаях он наблюдался в сочетании с дефицитом других факторов свертывания крови (VIII и IX факторов).

Как правило, больные с дефицитом фактора Хагемана не нуждаются в проведении гемостатической терапии, даже при хирургических операциях, но иногда можно вводить небольшие объемы донорской плазмы.

Однако необходимо помнить, что при осуществлении расширенных хирургических вмешательств, а также при травмах, может возникнуть необходимость использования свежей замороженной плазмы по 5—10 мл/кг с учетом периода полувыведения фактора Хагемана (48—56 ч). Таким образом, повторное назначение свежзамороженной плазмы (5 мл/кг) должно осуществляться каждые 48 ч. Кроме того, в послеоперационном периоде целесообразно использовать низкомолекулярные гепарины для профилактики тромбоэмболических осложнений. Пациентам с болезнью Хагемана противопоказано применение ингибиторов фибринолиза (транексамовой и аминокапроновой кислот), поскольку эти медикаменты увеличивают у них риск тромбообразования.

Учитывая то, что изменение первичной структуры субъединицы в гене плазминогена PAI-1 приводит к уменьшению активности противосвертывающей системы, высока вероятность развития тромботических осложнений, особенно в сочетании с дополнительными факторами риска - венозным катетером и хирургическими вмешательствами.

Снижение функциональной активности фермента фолатного цикла при полиморфизме в этих генах может способствовать развитию гомоцистеинемии, особенно в сочетании с полиморфизмом гена MTR: 2756A> G, что важно для прогностической оценки риска развития кардиоваскулярных осложнений.

Таким образом, 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.

Изменения в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе протекают с нарушением агрегационной функции тромбоцитов по типу гипокоагуляции на фоне дисфункции сосудистого эндотелия. Учитывая полученные данные, можно предположить, что у больных МПС в тромбоцитах имеется недостаточность циклооксигеназы, что может приводить к нарушению высвобождения данного фермента, ионов кальция и других активных веществ из гранул в тромбоцитах. Данные нарушения могут приводить к развитию кровотечений после небольших хирургических вмешательств.

Таким образом, применение антиагрегантных препаратов, особенно группы аспирина, у пациентов с МПС должно быть ограничено и назначаться только под контролем агрегатограммы.

Всем пациентам с мукополисахаридозами (вне зависимости от типа), находящимся в стационаре, должна проводиться профилактика тромбоэмболических осложнений. Наиболее оптимальным препаратом на наш взгляд является фраксипарин, применяемый в профилактических дозах при постановке периферического катетера, иммобилизации пациента и проведении хирургической операции.

При амбулаторном наблюдении за больными МПС должны проводиться контрольные исследования функции тромбоцитов. Пациентам из групп риска для нормализации функции сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза можно рекомендовать в дополнение к базисной, терапию препаратами магния и кальция, омегакислот. Учитывая, что у всех пациентов выявлены полиморфизмы в генах фолатного цикла, им необходимо проводить прием фолиевой кислоты, витаминов группы B6 и B12 курсами в течение наблюдения.

ГЛАВА 7. СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МУКАПОЛИСАХАРИДОЗА

7.1. Клиническая характеристика пациентов обследованных на наличие синдрома обструктивного апноэ сна

Целью данного фрагмента исследования было определение распространенности СОАС и динамики изменений его течения в зависимости от тяжести поражения различных органов у детей с мукополисахаридозом. В исследование были включены 51 ребенок от 1,5 до 17 лет (9 девочек и 42 мальчика) из них 15 детей до 3 летнего возраста.

На первичном приеме пациенты жаловались на одышку, шумное дыхание, беспокойный сон, храп, дневную сонливость.

Степень тяжести СОАС оценивалась по индексу апноэ-гипопноэ (ИАГ). Выделялись три степени тяжести СОАС: легкая форма (при ИАГ 1,5-5/ч), умеренная форма (при ИАГ 5-10/ч) и тяжелая форма (при ИАГ более 10/ч).

Мукополисахаридоз легкого течения был диагностирован у 4-х детей, среднетяжелого – у 17, и тяжелого – у 46 пациентов. Распределение по тяжести проводили в соответствии с наличием или отсутствием сохранности интеллекта.

Таблица 7.1 - Клиническая характеристика пациентов с различными типами и тяжестью течения МПС, включенных в исследование

Симптомы	Клинические формы МПС		
	Легкая n=4	Средней тяжести n=13	Тяжелая n=34
n=51			
Возраст (лет)	4,25±1,44 (2-8)	5,77±1,19 (1-16)	6,41±0,64 (1-14)
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 типа	0	3	6

МПС II типа	3	6	21
МПС III типа	0	1	7
МПС VI типа	1	3	0
Гипертрофия миндалин (да/нет)	1/3	3/10	17/17
Гипертрофия аденоидов (нет/есть/2 и 3 ст.)	2/2/2	2/11/6	4/30/23
Макроглоссия (да/нет)	0/4	9/4	23/11
Бронхиты, пневмонии (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 I	4	8	16
ФК II	0	5	14
ФК III	0	0	4
ФК IV	-	-	-

Продолжение таблицы 7.1

Патология со стороны верхних дыхательных путей выявлены практически у всех пациентов, включенных в исследование. Гипертрофии аденоидов у 84% детей, гипертрофия миндалин у 59% детей, макроглоссия – у 63% пациентов. Шумное дыхание было выявлено у 55% детей с МПС. Преимущественно это были дети с тяжелыми формами заболевания. Костная патология в виде сколиоза, кифоза и деформации грудной клетки диагностирована у 25 детей (49 % от общего числа детей). На нарушение сна жаловались 78% детей со среднетяжелым и тяжелым течением МПС.

7.2. Показатели индекса апноэ-гипопноэ, индекса десатурации, SpO₂ у детей с мукополисахаридозом разных возрастных групп

Показатели ИАГ, SpO₂ были изучены у 51 детей и ИД у 44 пациента с мукополисахаридозами I, II, III и VI типов. Синдром обструктивного апноэ во сне (ИАГ > 1,5) диагностирован в 33 случаях (65 %): легкой степени (ИАГ 1,5-5) - у 14 пациентов (27%), средней тяжести (ИАГ 5-10) – у 3-х (6%), тяжелый (ИАГ > 10) – у 15 (29%). Средний показатель ИАГ у пациентов от 1 года до 3-х лет составил 8,93±4,34 (0-63) /час, в 4-7 лет 15,03±4,98 (0,4-54) /час, старше 7 лет 17,49±5,98 (0-94) /час. СОАС отсутствовал у 35% больных.

СОАС не был выявлен у 6 (40%) детей из 15 в возрасте от 1 до 3 лет, легкое повышение ИАГ выявлено у 5 (33%) детей в этой возрастной группе, умеренное повышение всего у одного ребенка и значительное повышение - у 3 (20%) детей. В группе детей от 4 до 7 лет не имели эпизоды СОАС 7 детей из 18 (39%), 4 (22%) пациентов были с легкой степенью СОАС, средняя тяжесть диагностирована у 1 ребенка из 18, и тяжелая степень встречалась в 33% случаев (6 из 18).

В группе детей старше 7 лет отсутствовало повышение ИАГ у 5 детей из 18 (28%), небольшое повышение СОАС выявлен у 5 детей, средняя тяжесть СОАС у одного из 18 и тяжелая степень - у наибольшего количества больных - 7 из 18 (39 %). С возрастом имело место нарастание тяжести СОАС.

Таблица 7.2 - Уровни ИАГ у детей разных возрастных групп с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

ИАГ n=51	1-3 года n=15	4-7 лет n=18	> 7 лет n=18	P
Среднее	8,93±4,34 (0-63)	15,03±4,98 (0,4-54)	17,49±5,98 (0-94)	A - 0,550 B - 0,437 C - 0,912
Норма n=18	6	7	5	P<0,5
Легкое превышение (1,5-5) n=15	5	4	5	

Умеренное превышение (5-10) n=3	1	1	1	
Значительно выше нормы (>10) n=16	3	6	7	

A – 1-3г и 4-7л; B* – 1-3г и >7л; C* – 4-7л и >7л*

Продолжение таблицы 7.2

Показатели ИАГ, SpO₂ были изучены у 30 детей с МПС II типа (синдром Хантера). Синдром обструктивного апноэ во сне (ИАГ>1,5) диагностирован у каждого второго ребенка. Легкой степени (ИАГ 1,5-5) - у 7 пациентов (23,3%), средней тяжести (ИАГ 5-10) – у 2-х (6,6%), тяжелой (ИАГ>10) – у 6 (20%). Средний показатель ИАГ при синдроме Хантера составил 5,3 ± 6,9/час.

СОАС отсутствовал у 6 из 9 (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 до 7 лет СОАС отсутствовал у 5 детей, 25% пациентов имели легкую степень повышения ИАГ, и 4 из 12 (33%) - тяжелую степень. В группе детей старше 7 лет – легкое повышение СОАС выявлена у 2 из 9 (22%), у одного пациента среднетяжелая степень, и у двух - тяжелая степень.

Таблица 7.3 - Уровни ИАГ у детей разных возрастных групп с МПС II типа

Значение ИАГ n=30	1-3 года n=9	4-7 лет n=12	> 7 лет n=9	P
Среднее	1,91±0,72 (0-5,3)	13,35±5,88 (0,4-54)	6,64±3,12 (0-27,5)	A* - 0,79 B* - 0,158 C* - 0,372
Норма n=15	6	5	4	P<0,5
Легкое повышение (1,5-5) n=7	2	3	2	
Умеренное повышение (5-10) n=2	1	0	1	
Значительно выше нормы (>10) n=6	0	4	2	

A – 1-3г и 4-7л; B* – 1-3г и >7л; C* – 4-7л и >7л*

Средний показатель насыщения крови кислородом (SpO_2) составил в 1-3 года $97,07 \pm 0,28$, в 4-7 лет $95,13 \pm 1,42$ и $96,23 \pm 0,43$ старше 7 лет. Индекс десатурации (ИД) 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 число пациентов $25,14 \pm 8,17$. Не было найдено достоверных различий между средними значениями SpO_2 и средним числом эпизодов снижения насыщения оксигемоглобина крови кислородом (ИД) в данных возрастных группах.

Таблица 7.4 - Уровни SpO_2 (%), ИД у детей разных возрастных групп с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

Возраст	1-3 года	4-7 лет	> 7 лет	P
SpO_2 n=51	$97,07 \pm 0,28$ (94,8-98,4)	$95,13 \pm 1,42$ (73,5-99,1)	$96,23 \pm 0,43$ (92,8-99,2)	$p > 0,05$
ИД n=38	$9,86 \pm 5,49$ (1,0-59)	$29,85 \pm 11,63$ (0,5-98)	$25,14 \pm 8,17$ (0,5-93,6)	$p > 0,05$

Среди пациентов с синдромом Хантера не было найдено достоверных различий между средними значениями SpO_2 и средним числом ИД в данных возрастных группах.

Таблица 7.5 - Уровни SpO_2 (%), ИД у детей разных возрастных групп с МПС II типа

Возраст	1-3 года	4-7 лет	> 7 лет n=13/9	p
SpO_2 n=40	$96,59 \pm 0,51$ (92,3-98)	$96,41 \pm 0,73$ (90,1-99,1)	$96,41 \pm 0,55$ (93,1-99,2)	$p > 0,05$
ИД n=24	$17,14 \pm 14,77$ (1-105,7)	$18,35 \pm 8,25$ (0,5-58)	$9,41 \pm 4,22$ (0,5-36,7)	$p > 0,05$

7.3. Показатели индекса апноэ-гипопноэ, индекса десатурации, SpO_2 у детей с мукополисахаридозом в зависимости от тяжести течения болезни

Средние показатели ИАГ у детей с легкой формой мукополисахаридоза были в пределах нормы $2,0 \pm 1,03$ /час. У пациентов со средней и тяжелой формами синдрома Хантера они составили $18,66 \pm 6,55$ и $13,79 \pm 3,72$ соответственно, без

достоверных различий между группами ($p > 0,05$). Тем не менее, необходимо отметить, что в группе детей с легкой формой болезни отсутствовал СОАС или отмечалось небольшое повышение ИАГ. При среднетяжелом течении болезни у 5 из 13 (38%) не было выявлено апноэ сна, у 3-х (23%) диагностировано легкое повышение ИАГ и у 5 из 13 (38%) - тяжелая степень повышения ИАГ. При тяжелой форме МПС, преобладали пациенты с СОАС - 23 из 34 (67,7 %), из них 11 (32%) детей имели выраженное увеличение СОАС.

Таблица 7.6 - Уровни ИАГ у детей с легкой средней и тяжелой формами с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

Значение ИАГ n=51	Легкая форма n=4	Средней тяжести n=13	Тяжелая форма n=34	P
Среднее	2,0±1,03 (0-4,4)	18,66±6,55 (0,4-54)	13,79±3,72 (0-94)	A – 0,335 B – 0,207 C – 0,877
Норма	2	5	11	0,652 - ожидаемая частота меньше 5
Легкое повышение (1,5-5)	2	3	9	
Умеренное повышение (5-10)	0	0	3	
Значительно выше нормы (>10)	0	5	11	

Средние показатели ИАГ у детей с легкой, средней и тяжелыми формами синдрома Хантера составили соответственно $1,2 \pm 0,92$ /час, $10,12 \pm 8,79$ /час и $8,23 \pm 2,89$ /час, без достоверных различий между группами ($p > 0,05$). В группе детей с легкой формой болезни были пациенты с отсутствием СОАС или с легкими изменениями, при среднетяжелой форме тоже преобладали дети с отсутствием СОАС, однако у одного пациента из шести была выявлена тяжелая степень нарушения дыхания во сне. При тяжелой форме болезни СОАС средней и тяжелой степени был выявлен у 33% (7 из 21) больных синдром Хантера.

Таблица 7.7 - Уровни ИАГ у детей с легкой, средней и тяжелой формами с МПС II типа

Значение ИАГ n=30	Легкая форма n=3	Средней тяжести n=6	Тяжелая форма n=21	P
Среднее	1,2±0,92 (0-3)	10,12±8,79 (0,4-54)	8,23±2,89 (0-54)	A – 0,515 B - 0,176 C – 0,431
Норма	2	4	9	0,857 - ожидаемая частота меньше 5
Легкое повышение (1,5-5)	1	1	5	
Умеренное повышение (5-10)	0	0	2	
Значительно выше нормы (>10)	0	1	5	

Средние показатели SpO₂ (легкая форма - 97,5±0,5, среднетяжелая форма - 96,28±0,49, тяжелая форма - 95,91±0,6) достоверно не различались между данными группами пациентов. Средние показатели ИД при легких формах заболевания составили 1,93±0,52, что достоверно отличается от средних показателей при среднетяжелом течении болезни - 34,41±11,74. При тяжелых формах наблюдали высокие цифры десатурации (18,95±5,78), однако достоверной разницы не было выявлено. Подавляющее число пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами показывали SpO₂ ниже 95%.

Таблица 7.8 - Уровни SpO₂ (%) у детей с легкой, среднетяжелой и тяжелой формами МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

Среднее значение	Легкая форма n=4/3	Средней тяжести n=13/11	Тяжелая форма n=34/24	p
SpO ₂ n=51	97,5±0,5 (96-98)	96,18±0,55 (91,7-98,6)	95,89±0,77 (73,5-99,2)	p>0,05
ИД n=38	1,93±0,52 (1-2,8)	34,41±11,74 (1,3-93,6)	18,95±5,78 (0,5-98)	<u>0,020</u>

Средние показатели SpO₂ у 30 пациентов с синдромом Хантера достоверно не отличались при легкой, среднетяжелой и тяжелой формах заболевания.

Среднее число эпизодов снижения насыщения оксигемоглобина крови кислородом при лёгком течении составил $1,5 \pm 0,5$, при среднетяжелой форме - $16,28 \pm 13,92$, и при тяжелой форме - $9,31 \pm 3,89$.

Таблица 7.9 - Уровни SpO₂ (%) и ИД у детей с легкой, среднетяжелой и тяжелой формой МПС II типа

Среднее значение	Легкая форма n=3/2	Средней тяжести n=6/4	Тяжелая форма n=21/15	p
SpO ₂ n=30	$97,33 \pm 0,67$ (96-98)	$96,7 \pm 1,02$ (91,7-98,6)	$96,58 \pm 0,51$ (90,1-99,2)	p>0,05
ИД n=21	$1,5 \pm 0,5$ (1-2)	$16,28 \pm 13,92$ (1,4-58)	$9,31 \pm 3,89$ (0,5-52)	p>0,05

7.4. Показатели индекса апноэ-гипопноэ, индекса десатурации, SpO₂ у детей с мукаполисахаридозом с патологией дыхательной системы

Мы проанализировали средние показатели ИАГ, SpO₂, ИД у детей с поражением респираторного тракта. СОАС отсутствовал у 3 детей с дыхательными расстройствами. В группе детей с отсутствием поражения дыхательной системы преобладали дети с нормальными значениями СОАС (37,5%) или с легким повышением ИАГ (32,5%). Среднетяжелое и тяжелое СОАС было выявлено у 30 % детей в этой группе. Не выявлена достоверная разница между группами детей с нарушением дыхания и без, однако СОАС чаще выявлялся у пациентов при наличии патологии нижних дыхательных путей - 8 из 11 детей (72,7%).

Таблица 7.10 - Уровни ИАГ в зависимости от наличия дыхательных расстройств и при их отсутствии у детей с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

Значение ИАГ n=51	Норма n=40	Дыхательные нарушения n=11	р
Среднее	10,81±2,83 (0-63)	26,09±8,84 (0-94)	0,128
Норма	15	3	0,201 ожидаемая частота меньше 5
Легкое повышение (1,5-5)	13	1	
Умеренное повышение (5-10)	2	1	
Значительно выше нормы (>10)	10	6	

Нередко патология нижних дыхательных путей (бронхов, легких) встречалась у пациентов с МПС II типа. Из 7 пациентов с нарушением дыхания у 27,5% был выявлен СОАС тяжелой степени. Однако, из 23 детей без патологии дыхательной системы в 48% случаев диагностированы дыхательные нарушения различной степени тяжести.

Таблица 7.11 - Уровни ИАГ в зависимости от наличия дыхательных расстройств и при их отсутствии у детей с МПС II типа

Значение ИАГ n=30	Норма n=23	Дыхательные нарушения n=7	р
Среднее	7,53±3,18 (0-54)	9,14±4,51 (0-27,5)	0,589
Норма	12	3	0,672
Легкое повышение (1,5-5)	6	1	
Умеренное повышение (5-10)	1	1	
Значительно выше нормы (>10)	4	2	

При определении средних показателей SpO₂, ИД у детей с патологией нижних дыхательных путей и без, выявлена достоверная разница между этими группами. Средний показатель SpO₂ у 11 больных с МПС с дыхательными нарушениями был достоверно ниже (93,06±1,88), чем у детей без нарушений дыхания (96,79±0,26) (P=0,002). Средние значения ИД достоверно повышались по мере появления дыхательных нарушений (P=0,046). Средние значения ИД у больных без патологии дыхания составил 14,66±4,69, у 9 детей с патологией - 45,98±12,97.

Таблица 7.12 - Уровни SpO₂ (%), ИД в зависимости от наличия дыхательных расстройств и при их отсутствии у детей с мукополисахаридозом I, II, III, VI типа

Среднее значение	Норма n=40/29	Дыхательные нарушения n=11/9	P
SpO ₂ n=51	96,79±0,26 (91,7-99,2)	93,06±1,88 (73,5-98,5)	<u>0,002</u>
ИД n=38	14,66±4,69 (0,5-93,6)	45,98±12,97 (1-98)	<u>0,046</u>

Наше исследование доказало достоверное различие в средних показателях сатурации у детей с МПС II типа при наличии дыхательных расстройств по сравнению с детьми без нарушения дыхания (p=0,028).

Средние показатели ИД были высокими в группе пациентов с патологией дыхательной системы, однако, достоверных различий не было найдено.

Таблица 7.13 - Уровни SpO₂ (%), ИД в зависимости от наличия дыхательных расстройств и при их отсутствии у детей с МПС II

Среднее значение	Норма n=23/16	Дыхательные нарушения n=7/5	P
SpO ₂ n=30	97,17±0,4 (91,7-99,2)	95,07±1,0 (90,1-98,5)	<u>0,028</u>
ИД n=21	6,41±3,55 (0,5-58)	21,04±9,93 (1-52)	0,094

7.5. Синдром обструктивного апноэ сна у детей с мукаполисахаридозом с костной патологией

Наличие костных изменений в виде кифоза, сколиоза, деформации грудной клетки встречаются достаточно часто у детей с МПС.

Таблица 7.14 - Уровни ИАГ в зависимости от наличия костной патологии у детей с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

Значение ИАГ n=51	Норма n=19	Костная патология N=32	P
Среднее	2,81±0,79 (0-14,5)	20,81±4,38 (0-94)	0,014
Норма	10	8	0,017 ожидаемая частота <5
Легкое превышение (1,5-5)	7	7	
Умеренное превышение (5-10)	1	2	
Значительно выше нормы (>10)	1	15	

Из 51 ребенка у 32 (73%) больных с костной патологией было тяжелое течение СОАС по сравнению с детьми с МПС с нормальным строением грудной клетки и без нарушения осанки (p=0,014).

Таблица 7.15 - Уровни ИАГ в зависимости от наличия костной патологии у детей с МПС II

Значение ИАГ n=30	Норма n=14	Костная патология n=16	P
Среднее	2,81±1 (0-14,5)	12,37±4,62 (0-54)	0,328
Норма	8	7	0,116 ожидаемая частота <5
Легкое повышение (1,5-5)	5	2	
Умеренное повышение (5-10)	0	2	
Значительно выше нормы (>10)	1	5	

При синдроме Хантера у пациентов с костными изменениями чаще выявлялся СОАС (56%), средние значения ИАГ у 16 пациентов было $12,37 \pm 4,62$ /час, у остальных 14 больных без патологии – ИАГ составил $2,81 \pm 1$ /час.

Таблица 7.16 - Сравнение показателей ИАГ, SpO₂ (%), ИД в зависимости от наличия костной патологии у детей с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

Всего	Норма n=19/19/13	Костная патология n=32/32/25	P
ИАГ n=51	$2,81 \pm 0,79$ (0-14,5)	$20,81 \pm 4,38$ (0-94)	0,014
SpO ₂ n=51	$97,78 \pm 0,17$ (96-99,1)	$95,08 \pm 0,79$ (73,5-99,2)	0,002

7.6. Синдром обструктивного апноэ сна у детей с мукаполисахаридозом в зависимости от наличия гипертрофии аденоидов

При изучении у 31 пациента с МПС с гипертрофией аденоидов средние цифры ИАГ ($20,23 \pm 4,51$) достоверно увеличены по сравнению с пациентами без гипертрофии миндалин ($4,62 \pm 1,80$). Достоверно СОАС выявляли у 24 пациентов из 31 (77%) с гипертрофией аденоидов: легкой степени - у 26% пациентов, средней тяжести – у 10 %, тяжелой степени – у 42%. СОАС отсутствовал 22,5% детей с гипертрофией аденоидов.

Таблица 7.17 - Уровни ИАГ в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии аденоидов у детей с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

Значение ИАГ n=51	Отсутствие гипертрофии или 1 ст. n=20	P	Гипертрофия 2-3 ст. n=31
Среднее	$4,62 \pm 1,80$ (0-27,5)	0,004	$20,23 \pm 4,51$ (0,4-94)
Норма	11	0,038 ожидаемая частота <5	7
Легкое повышение (1,5-5)	6		8
Умеренное повышение (5-10)	0		3

Значительно выше нормы (>10)	3		13
------------------------------	---	--	----

Продолжение таблицы 17.7

Нами отдельно изучено влияние гипертрофии аденоидов на показатели ИАГ, SpO₂, ИД у детей с синдромом Хантера. СОАС выявлен у 65% детей с гипертрофией аденоидов: легкой степени – в 29% случаев, средней тяжести – 17%, тяжелой степени – 23,5%. СОАС отсутствовал у 35% детей с гипертрофией аденоидов. Средний показатель ИАГ в группе составил 10,68±4,23, у пациентов без гипертрофии миндалин – 4,28±2,28.

Таблица 7.18 - Уровни ИАГ в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии аденоидов у детей с МПС II типа

Значение ИАГ n=30	Отсутствие гипертрофии или 1 ст. n=13	Гипертрофия 2-3 ст. n=17	P
Среднее	4,28±2,28 (0-27,5)	10,68±4,23 (0,4-54)	p>0,05
Норма	9	6	0,252 ожидаемая частота <5
Легкое повышение (1,5-5)	2	5	
Умеренное повышение (5-10)	0	2	
Значительно выше нормы (>10)	2	4	

Выявлены достоверно высокие показатели ИД и снижение сатурации у пациентов с разными типами МПС с гипертрофией аденоидов. Средние цифры сатурации у 32 пациентов с МПС составили 95,37±0,69 (P=0,008).

Таблица 7.19 - Уровни SpO₂ (%), ИД в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии аденоидов у детей МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

Среднее значение	Отсутствие гипертрофии или 1 ст. n=19/15	P	Гипертрофия 2-3 ст. n=32/23
SpO ₂ n=51	97,28±0,33 (93,7-99,2)	0,008	95,37±0,69 (73,5-99)

ИД n=38	8,33±4,31 (0,5-64)	<u>0,011</u>	32,08±7,65 (0,5-98)
------------	-----------------------	---------------------	------------------------

Продолжение таблицы 7.19

ИД был значительно выше (32,08±7,65) у пациентов с гипертрофией миндалин по сравнению с детьми с отсутствием этой патологии (8,33±4,31) (P=0,011).

Также достоверно низкие показатели SpO₂ встречались у пациентов с гипертрофией миндалин при болезни Хантера - 95,9±0,56. ИД при гипертрофии миндалин и без гипертрофии был, соответственно, 13,87±6,28 и 5,52±3,5.

Таблица 7.20 - Уровни SpO₂ (%), ИД в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии аденоидов у детей с МПС II типа

Среднее значение	Отсутствие гипертрофии или 1 ст. n=13/10	P	Гипертрофия 2-3 ст. n=17/11
SpO ₂ n=30	97,08±0,41 (93,1-99,2)	<u>0,041</u>	95,9±0,56 (90,1-99)
ИД n=21	5,52±3,5 (0,5-36,7)	0,273	13,87±6,28 (0,5-58)

7.7. Синдром обструктивного апноэ сна у детей с мукаполисахаридозом с патологией сердечно-сосудистой системы

Средние показатели ИАГ превышали норму при всех функциональных классах. У детей с ФК I показатели ИАГ были в пределах 12,11±4,24 /час, у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами синдрома Хантера составили 16,97±5,01/ч и 14,45±7,62/ч, соответственно, без достоверных различий между группами (p>0,05). В группе детей с ФК I СОАС отсутствовал у 36% детей (10 из 28). Значительное повышение ИАГ зафиксировано у каждого четвертого пациента. При втором ФК не было выявлено апноэ сна у 37% (7 из 19), у такого

же количества детей выявлена тяжелая форма СОАС, легкое и умеренное повышение выявлено у 26% (5 из 19). Всего у 4 детей с ФК III было проведено ПСГ, половина этих пациентов (50%) имели значительно повышенные показатели ИАГ.

Таблица 7.21 - Уровни ИАГ при наличии кардиологической патологии у детей с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

Значение ИАГ n=51	ФК I n=28	ФК II n=19	ФК III n=4	Р
Среднее	12,11±4,24 (0-94)	16,97±5,01 (0-63)	14,45±7,62 (0-30)	A - 0,522 B - 0,776 C - 1
Норма	10	7	1	0,683 ожидаемая частота <5
Легкое повышение (1,5-5)	10	3	1	
Умеренное повышение (5-10)	1	2	0	
Значительно выше нормы (>10)	7	7	2	

У пациентов с МПС II типа средние показатели ИАГ превышали норму во всех функциональных классах, 7,09±3,35/час при ФК I, 8,73±5,13/час и 9,27±7,1/час соответственно при ФК II и ФК III. Тяжелая форма СОАС выявлена у 19% детей с ФК I. Практически такое же количество детей с ФК II (18%) имели тяжелое нарушение дыхания во сне, у 33,3 % диагностирована тяжелая степень повышения ИАГ.

Таблица 7.22 - Уровни ИАГ при наличии кардиологической патологии у детей МПС II

Значение ИАГ n=30	ФК I n=16	ФК II n=11	ФК III n=3	Р
Среднее	7,09±3,35 (0-54)	8,73±5,13 (0,3-54)	9,27±7,1 (0-25)	A - 0,786 B - 0,867 C - 0,938
Норма	7	7	1	0,832 ожидаемая частота
Легкое повышение (1,5-5)	5	1	1	

Умеренное повышение (5-10)	1	1	0	< 5
Значительно выше нормы (>10)	3	2	1	

Продолжение таблицы 7.22

Наличие ФК I или ФК II (при сопутствующей терапии) не приводило к значительному снижению SpO₂ (среднее значение SpO₂ при ФК I - 96,93±0,34 %, при ФК II - 95,16±1,28 %). Однако, мы выявили достоверное снижение SpO₂ у пациентов с ФК III (94,63±1,51) по сравнению с детьми с ФК I.

Таблица 7.23 - Уровни SpO₂ (%), ИД при наличии кардиологической патологии у детей с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

Среднее значение	ФК I n=28/21	ФК II n=19/13	ФК III n=4/4	P
SpO ₂ n=51	96,93±0,34 (91,7-99,2)	95,16±1,28 (73,5-99,1)	94,63±1,51 (90,1-96,4)	<u>0,036</u>
ИД n=38	13,95±6,16 (0,5-93,6)	35,32±9,94 (0,5-98)	21,75±11,83 (1-52)	p>0,05

Значение ИД (среднее значение ИД при ФК I -13,95±6,16 /час, ФК II - 35,32±9,94 /ч, ФК III 21,75±11,83) у пациентов с МПС в обследованных группах достоверно не отличалось.

Таблица 7.24 - Уровни SpO₂ (%), ИД при наличии кардиологической патологии у детей с МПС II типа

Среднее значение	ФК I n=16/12	ФК II n=11/6	ФК III n=3/3	P
SpO ₂ n=30	97,26±0,41 (91,7-99,2)	96,56±0,72 (91,7-99,1)	94,03±1,97 (90,1-96)	<u>0,017</u>
ИД n=21	3,25±1,13 (0,5-14,8)	18,47±9,65 (0,5-58)	19,33±16,37 (1-52)	p>0,05

При синдроме Хантера также выявлено достоверное снижение уровня SpO₂ у пациентов с ФК III (94,03±1,97) по сравнению с пациентами с первым ФК (SpO₂ =97,26±0,41).

7.8. Синдром обструктивного апноэ сна у детей с мукаполисахаридозом зависимости от наличия макроглоссии

Средние значения ИД достоверно не отличались в этих группах, хотя средние показатели ИД были выше у пациентов с ФК II ($18,47 \pm 9,65$) и ФК 3 ($19,33 \pm 16,37$). Макроглоссия наблюдалась у пациентов с МПС I, МПС II и МПС VI типов. Сравнение средних показателей ИАГ выявило влияние макроглоссии на степень выраженности СОАС.

Таблица 7.25 - Уровни ИАГ в зависимости от наличия макроглоссии у детей с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

Значение ИАГ N=51	Норма n=19	Макроглоссия n=32	Р
Среднее	$9,61 \pm 4,31$ (0-54)	$16,78 \pm 4,04$ (0,4-94)	<u>0,050</u>
Норма	8	10	0,075 ожидаемая частота <5
Легкое повышение (1,5-5)	8	6	
Умеренное повышение (5-10)	0	3	
Значительно выше нормы (>10)	3	13	

У 69 % пациентов (22 из 32) выявлено повышение ИАГ. При этом 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 - $16,78 \pm 4,04$.

СОАС диагностирован у 37,5% детей без увеличения языка и у 54,5% с макроглоссией, из них значительное увеличение уровня ИАГ было у 23 %. Высокие цифры ИАГ определены у одного пациента без увеличения языка 12,5 %.

Таблица 7.26 - Уровни ИАГ в зависимости от наличия макроглоссии у детей с МПС II типа

Значение ИАГ n=30	Норма n=8	Макроглоссия n=22	Р
Среднее	7,71±6,63 (0-54)	7,98±2,76 (0,4-54)	0,091
Норма	5	10	0,708 ожидаемая частота <5
Легкое повышение (1,5-5)	2	5	
Умеренное повышение (5-10)	0	2	
Значительно выше нормы (>10)	1	5	

Так же были определены средние значения SpO₂, ИД в каждой группе: 96,87±0,42 % и 12,49±7,34/час, 95,62±0,81%, и 27,68±6,71 час (с/без увеличения языка и макроглоссией соответственно).

Таблица 7.27 - Сравнение показателей ИАГ, SpO₂ (%), ИД в зависимости от наличия макроглоссии у детей с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов

Все	Норма n=19/19/14	Макроглоссия n=32/32/24	р
ИАГ n=51	9,61±4,31 (0-54)	16,78±4,04 (0,4-94)	0,050
SpO ₂ n=51	96,87±0,42 (91,7-99)	95,62±0,81 (73,5-99,2)	0,259
ИД n=38	12,49±7,34 (1-93,6)	27,68±6,71 (0,5-98)	0,154

При определении средних показателей ИД у детей макроглоссией и без выявлена достоверная разница между этими группами. Средний показатель ИД с макроглоссией был выше (12,6±4,71), чем у больных без увеличения языка (1,24±0,19). SpO₂ у больных с МПС с макроглоссией и без достоверно не отличался.

Таблица 7.28 - Сравнение показателей SpO₂ (%), ИД в зависимости от наличия макроглоссии у детей с МПС II типа

II тип	Норма n=8/8/5	Макроглоссия n=22/22/16	p
ИАГ n=30	7,71±6,63 (0-54)	7,98±2,76 (0,4-54)	0,091
SpO ₂ n=30	96,58±0,76 (91,7-98)	96,72±0,5 (90,1-99,2)	0,880
ИД n=21	1,24±0,19 (1-2)	12,6±4,71 (0,5-58)	<u>0,029</u>

На момент первого исследования четверо детей с синдромом Хантера получали ФЗТ в течение 7 месяцев.

Таблица 7.29 - Сравнение показателей ИАГ, SpO₂, ИД (M ±m) у пациентов с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов на момент первого исследования

Терапия	ИАГ n=51	SpO ₂ n=51	ИД n=38
Терапия "-" n=25/25/17	16,86±4,22 (0-63)	96,14±0,45 (90,1-99)	24,41±7,0 (0,5-93,6)
P	0,375	0,919	0,688
Терапия "+" n=26/26/21	11,46±4,31 (0-94)	96,03±0,96 (73,5-99,2)	20,2±7,43 (0,5-98)

У 13 детей первое исследование проводилось до начала ФЗТ, достоверных различий показателей ИАГ, SpO₂, ИД между группами не получено (p > 0,05), что можно объяснить недостаточной длительностью ФЗТ.

Таблица 7.30 - Сравнение показателей ИАГ, SpO₂, ИД (M ±m) у пациентов МПС II на момент первого исследования

Терапия	ИАГ n=30	SpO ₂ n=30	ИД n=21
Терапия "-" n=10/10/6	15,98±6,79 (0,4-54)	95,34±0,94 (90,1-97,9)	21,8±10,73 (0,5-58)
P	0,103	0,067	0,185
Терапия "+" n=20/20/15	3,87±1,5 (0-27,5)	97,35±0,33 (92,3-99,2)	5,13±2,35 (0,5-36,7)

Двум детям с тяжелой формой синдрома Хантера было проведено повторное исследование спустя два года от начала ФЗТ.

Первый пациент (9-11 лет) показал значительную положительную динамику изменений показателей ИАГ, SpO₂, ИД (до начала терапии ИАГ - 4,4, SpO₂ 88%, через 2 года – ИАГ 0,6, SpO₂ 95,6%), у второго пациента (6-8 лет) динамика не наблюдалась, вследствие отсутствия СОАС до и на фоне ФЗТ (до начала терапии ИАГ - 0,8, SpO₂ - 97%, через 2 года – ИАГ - 0,0, SpO₂ - 95%).

Положительный эффект ферментозаместительной терапии был продемонстрирован с помощью теста 6-минутной ходьбы, а также при оценке легочной функции. Улучшение переносимости физических нагрузок частично связано с улучшением дыхательной функции.

Таблица 7.31 - Сравнение показателей ИАГ, SpO₂, ИД (M ± m) у пациентов с МПС I, МПС II, МПС III, МПС VI типов после аденотомии

Все	До аденотомии n=39/39/27	После аденотомии n=12/12/11	P
ИАГ n=51	21,61±6,53 (0-54)	11,8±3,35 (0-94)	0,169
SpO ₂ n=51	93,98±2,03 (73,5-99,1)	96,74±0,27 (91,7-99,2)	0,204
ИД n=38	34,56±11,55 (0,5-98)	17,0±5,28 (0,5-93,6)	0,188

Не выявлено статистически значимых различий между показателями ИАГ, SpO₂, ИД у пациентов с различными типами МПС в группах детей после аденотомии и пациентов, которым не проводилось оперативное вмешательство.

Таблица 7.32 - Сравнение показателей ИАГ, SpO₂, ИД (M ± m) у пациентов с МПС II типа после проведенной аденотомии

	До аденотомии n=25/25/16	После аденотомии n=5/5/5	P
ИАГ n=30	18,96±9,89 (0-54)	5,7±2,34 (0-54)	0,058
SpO ₂ n=30	94,86±1,71 (90,1-99,1)	97,04±0,34 (91,7-99,2)	0,273
ИД n=21	25,26±12,45 (0,5-58)	5,09±2,2 (0,5-36,7)	0,182

Однако, у пациентов с синдромом Хантера выявлено статистически значимое различие показателя ИАГ между группами пациентов, которым проводилась аденэктомия и нет.

Проведение кардиореспираторного мониторинга является необходимым для выявления детей со среднетяжелое и тяжелое течение СОАС с последующей профилактикой жизнеугрожающих состояний, возникновение которых возможно при различных типах МПС.

Лечение дыхательных нарушений при наличии респираторной инфекции включает применение ингаляционных стероидных препаратов для уменьшения степени воспаления. Обосновано назначение низкотоковой 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.

ГЛАВА 8. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ НАРУШЕНИЯМИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА

В настоящее время в литературе практически не встречаются работы, по оценке тяжести течения заболеваний из группы МПС. Мы проанализировали обследованную нами выборку пациентов, и пришли к выводу, что наиболее часто к тяжелым, жизнеугрожающим осложнениям, приводит поражение со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной системы и ЦНС.

Изначально, оценка тяжести состояния пациентов проводилась на основании медицинской документации и включала в себя оценку состояния сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, наличия судорожного синдрома, регресса психоречевых и двигательных навыков, способности самостоятельно передвигаться, нарушений зрения и слуха. Нами были отобраны клинические проявления, которые представляли наибольшую опасность для пациента и приводили к развитию тяжелых, жизнеугрожающих осложнений у обследованных нами больных с различными типами мукополисахаридозов.

Тяжесть клинической симптоматики оценивалась в зависимости от выраженности признака и количества пораженных систем.

Каждому выделенному нами клиническому проявлению были присвоены баллы: по степени выраженности нарушений (1, 2, 3) или наличию/отсутствию (1 или 2 соответственно).

Анализируя все представленные выше данные, нами был создан алгоритм оценки риска развития тяжелых осложнений заболевания у пациентов с различными типами мукополисахаридозов, основанный на балльной оценке наиболее значимых симптомов заболевания.

Таблица 8.1 - 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-AV-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

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

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 осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы и ЦНС, набирают менее 13 баллов (те, 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 осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы и ЦНС.

Пациенты, имеющие высокий риск возникновения 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 тяжелых осложнений.

Таблица 8.2 - Распределение пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением МПС в зависимости балльной оценки тяжести течения заболевания

Тяжесть заболевания	Всего n (абс)	27 - 34 Балла n (абс, %)	14-26 Балла n (абс, %)	Менее 13 баллов n (абс, %)
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%) - входят в группу высокого риска по развитию тяжелых осложнений

со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы и ЦНС. Отдельно необходимо отметить группу детей с тяжелым течением заболевания, у которых оценка по бальной 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. У 8 пациентов течение заболевания было легкой степени. В данной группе не выявлено ни одного пациента с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений.

Таблица 8.3 - Летальные исходы у пациентов с тяжелой и среднетяжелой степенью заболевания

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

Большинство летальных исходов произошло у пациентов с тяжелым течением заболевания. Все они относились к группе высокого риска по развитию осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

Для оценки взаимосвязи между поражением сердечно-сосудистой, дыхательной и ЦНС в соответствии с показателями, указанными в таблице 8.4, был рассчитан суммарный балл нарушений сердечно-сосудистой, дыхательной и ЦНС. Для оценки величины связи между суммарными показателями нарушений систем использован ранговый коэффициент корреляции Спирмена для групп пациентов с МПС с тяжелой и среднетяжелой степенью тяжести.

Таблица 8.4. - Взаимосвязь поражения ДС, НС, СС 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	0,295	0,012	37	0,370	<0,05
ДС-НС	72	0,404	<0,001	37	0,258	>0,05
СС-НС	72	0,412	<0,001	37	0,240	>0,05

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 ($p=0,012$) и высоко значимая связь между дыхательной системой и центральной нервной системой и сердечно-сосудистой системой, и центральной нервной системой ($P<0,001$). В группе пациентов со среднетяжелым течением МПС отмечена значимая связь только между нарушениями ДС и СС ($p<0,05$).

Таким образом, 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

ГЛАВА 9. ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА

Мукополисахаридозы - группа заболеваний, имеющих прогрессирующее течение. С возрастом заболевание неуклонно прогрессирует. К сожалению, летальные исходы при различных типах МПС встречаются совсем не редко. ФЗТ применяется лишь с 2008 года, большая часть детей начали получать специфическую терапию в возрасте старше 10 лет, уже имея тяжелые клинические проявления заболевания.

Всего в нашей выборке было 117 детей с различными типами МПС, из них с МПС I типа - 23, МПС II типа - 55, МПС III типа - 24, МПС IV типа - 7, МПС VI типа - 8.

9.1. Летальные исходы у пациентов с мукополисахаридозом

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

Таблица 9.1 - Летальные исходы у пациентов с различными типами МПС

Степень тяжести	Всего n (абс)	Летальные исходы N (абс, %)	Выживаемость N (абс, %)
Легкая	8	0 (0%)	8 (100%)
Средняя	37	2 (5,4%)	35 (94,6%)
Тяжелая	72	9 (12,5%)	63 (87,5%)
Всего	117	11 (9,4%)	106 (90,6%)

Большинство летальных исходов регистрировалось у пациентов с тяжелым течением заболевания. Тяжесть состояния пациентов была обусловлена поражением ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Мы 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 нами группе на момент летального исхода самому старшему пациенту было 20 лет, самому младшему – 10 месяцев. Наблюдение составило 20 лет для всех типов МПС: МПС I типа – 20 лет, МПС II типа – 15 лет, МПС III типа – 10 лет, МПС IV типа – 8 лет, МПС VI типа – 18 лет. В исследовании мы использовали временные интервалы, кратные 5 годам – 5, 10, 15 и более 15 лет. (Табл. 16.2.)

Таблица 9.2 - Расчетная выживаемость пациентов с различными типами МПС

Выживаемость	Все	МПС I	МПС II	МПС III	МПС IV	МПС VI
5 лет	96%	94%	97%	100%	100%	80%
10 лет	82%	94%	87%	60%	8 лет – 100%	53%
15 лет	57%	94%	36%	-	-	53%
Более 15 лет	57%	94%	-	-	-	18 лет – 53%

Летальные исходы регистрировались у всех типов МПС: с 3 по 5 год по 1 человеку, 4 ребенка на 9 году, по одному на 10-11, 13-14 годах. МПС I типа: 1 летальный исход на 3 году. МПС II типа – по одному летальному исходу на 5 и 9 годах. МПС III типа – 2 летальных исхода на 9 году. МПС IV – летальных исходов не зарегистрировано. МПС VI типа – по одному летальному исходу на 4, 9-11, 13-14 годах.

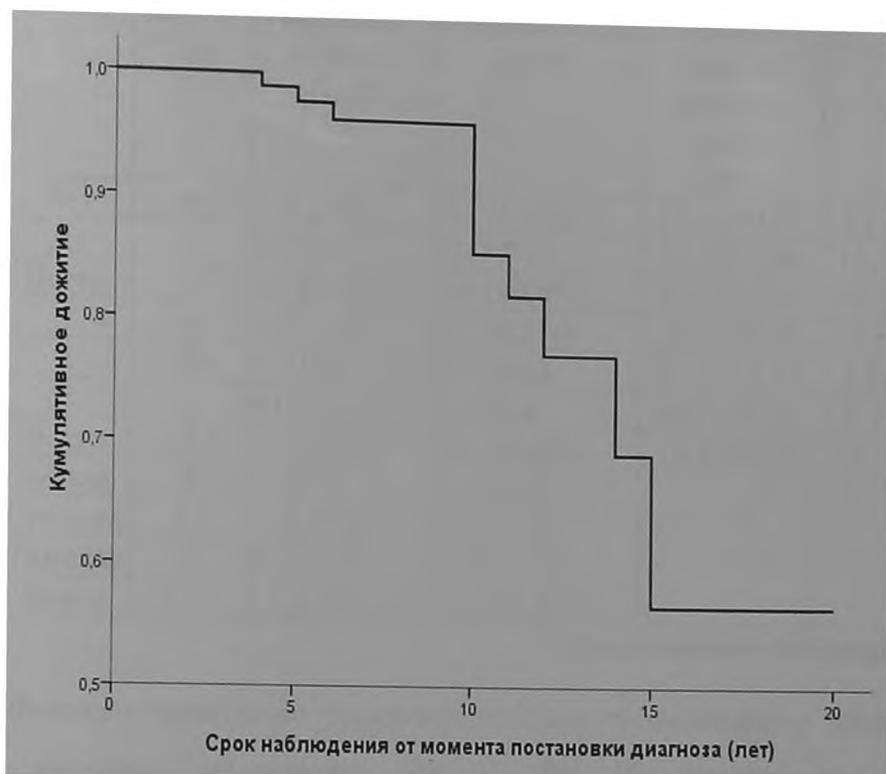


Рисунок 9.1 - Кривая кумулятивной выживаемости пациентов с МПС

К 15 годам зарегистрировано 57% летальных исходов среди пациентов с мукополисахаридозами (без разделения на типы).

Проверка равенства распределений дожития проводилась с помощью логарифмического рангового теста (Log Rank (Mantel-Cox)). Мы проводили анализ различий между кривыми дожития и определением влияния различных факторов на выживаемость (таб.9.3).

Таблица 9.3 - Определение влияния на выживаемость тяжести течения заболевания, наличия ФЗТ и ФК по Ross у пациентов с МПС

Фактор	χ^2	p
Тяжесть	1,903	0,386
Терапия	0,251	0,617
ФК	16,433	0

		Всего (n)	Летальные исходы (N, %)	Выживаемость (N, %)	Среднее время дожития (лет) M±m	95% ДИ
Терапия	Нет	48	2 (4,2%)	46 (95,8%)	12,11±0,55	11,03-13,2
	Да	69	9 (13%)	60 (87%)	16,27±1,08	14,16-18,39
	Всего	117	11 (9,4%)	106 (90,6%)	16,47±0,99	14,55-18,41
ФК по Ross	1	65	1 (1,5%)	64 (98,5%)	14,5±0,48	13,56-15,44
	2	40	4 (10%)	36 (90%)	17,18±1,37	14,5-19,87
	3	12	6 (50%)	6 (50%)	10,53±0,91	8,75-12,31
	Всего	117	11 (9,4%)	106 (90,6%)	16,47±0,99	14,53-18,41
Степень тяжести	Легкая	8	0 (0%)	8 (100%)		
	Средняя	37	2 (5,4%)	35 (94,6%)		
	Тяжелая	72	9 (12,5%)	63 (87,5%)		
	Всего	117	11 (9,4%)	106 (90,6%)		

Продолжение таблицы 9.3

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

Построены графики функции дожития для всех пациентов в целом в зависимости от наличия ФЗТ, ФК и степени тяжести заболевания.

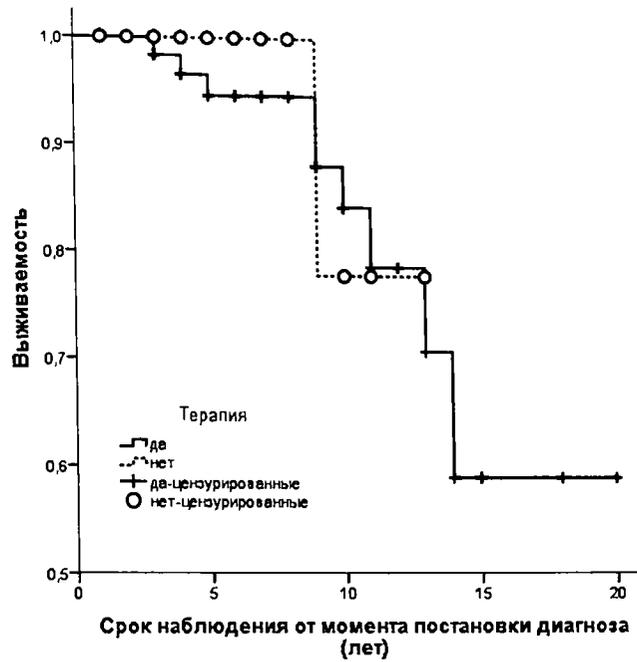


Рисунок 9.2 - График функции дожития пациентов с МПС в зависимости от наличия или отсутствия ФЗТ

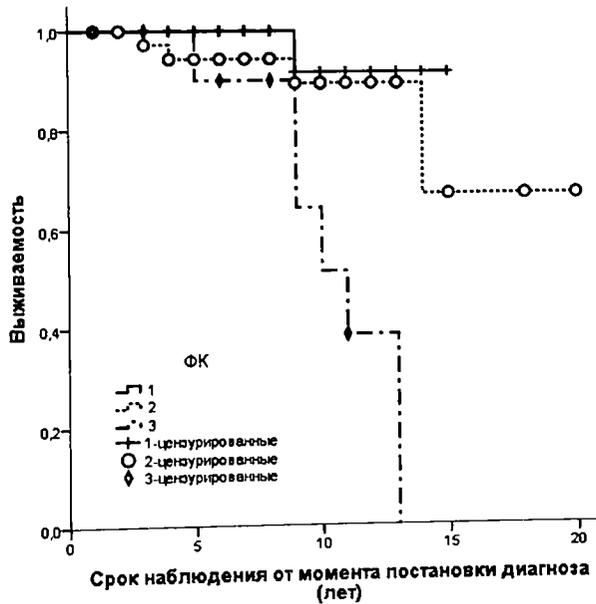


Рисунок 9.3 - График функции дожития пациентов с МПС в зависимости от FK

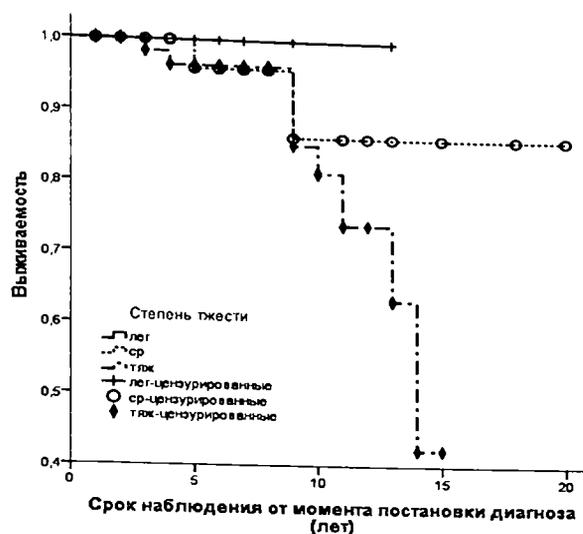


Рисунок 9.4 - График функции дожития пациентов с МПС в зависимости от степени тяжести заболевания

Следует отметить, что статистически значимое время дожития при ФК III ниже, чем при ФК I и ФК II ($p < 0,05$).

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

Среди пациентов, не получавших ФЗТ, выявлены 2 летальных исхода в возрасте 9 лет, что приводит к резкому спаду дожития от 100% до 78%. При наличии терапии мы видим постепенный спад выживаемости. Надо отметить, что большинство пациентов начали получать ФЗТ в подростковом периоде на фоне тяжелого соматического состояния и выраженной неврологической симптоматики. Не выявлено статистически значимого влияния ФЗТ на выживаемость пациентов ($p > 0,05$) в связи с недостаточным количеством пациентов, включенных в исследование.

В заключении, хотелось бы отметить, что раннее выявление пациентов с различными типами МПС, комплексное обследование и инициация ФЗТ в первые годы жизни поможет избежать развития тяжелых осложнений данного заболевания, приведет к снижению числа летальных исходов и увеличению выживаемости пациентов с МПС.

9.2. Факторы, способствующие развитию жизнеугрожающих состояний у пациентов с различными типами мукополисахаридоза

На основании проведенной работы, нами были выявлены факторы, способствующие развитию тяжелых, жизнеугрожающих осложнений у пациентов с МПС, разработан алгоритм инструментально-лабораторной диагностики оценки тяжести состояния пациента.

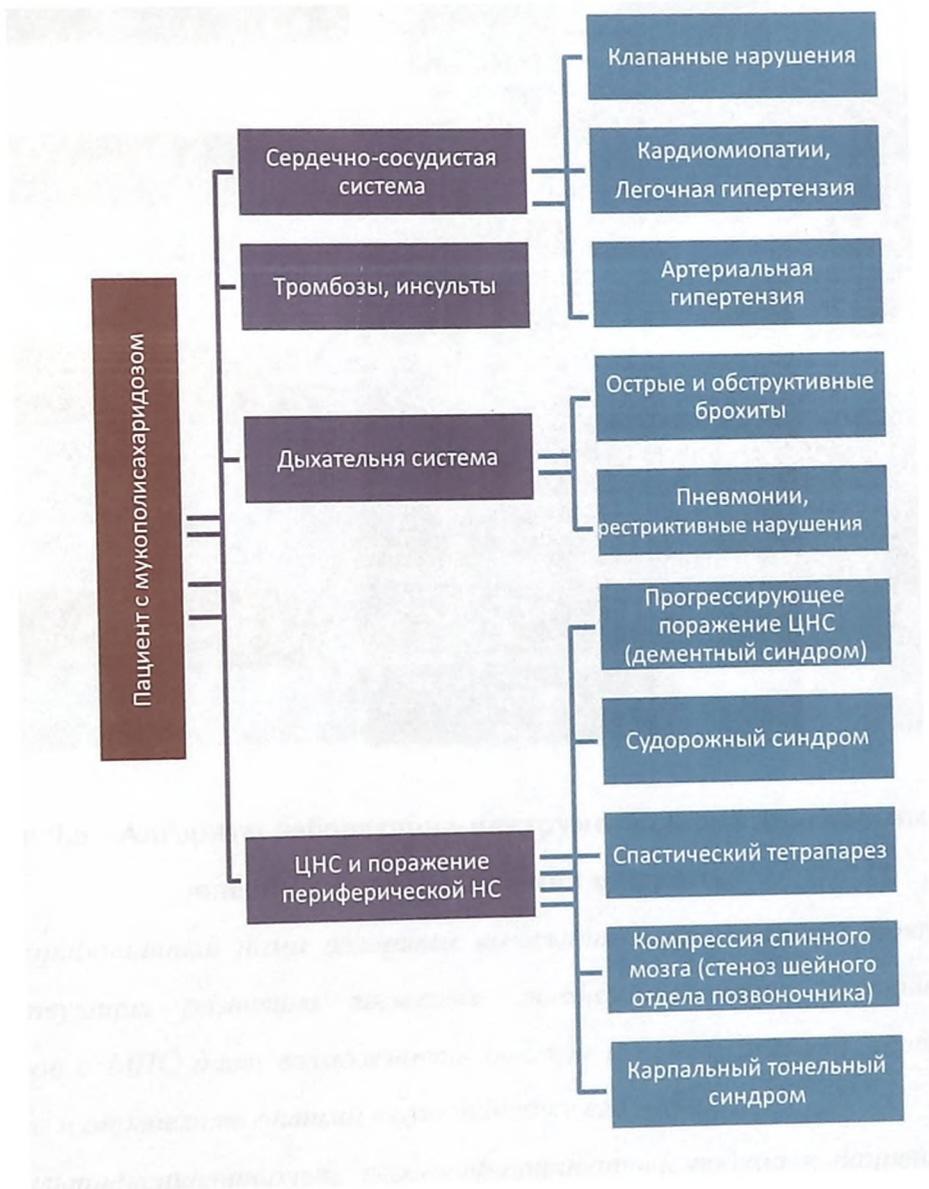


Рисунок 9.5 - Факторы, способствующие развитию жизнеугрожающих состояний при МПС

Объективная и многофакторная оценка состояния пациента поможет не только определить оптимальную тактику его ведения, но и найти взаимосвязь степени тяжести состояния пациента с вероятностью выживания.

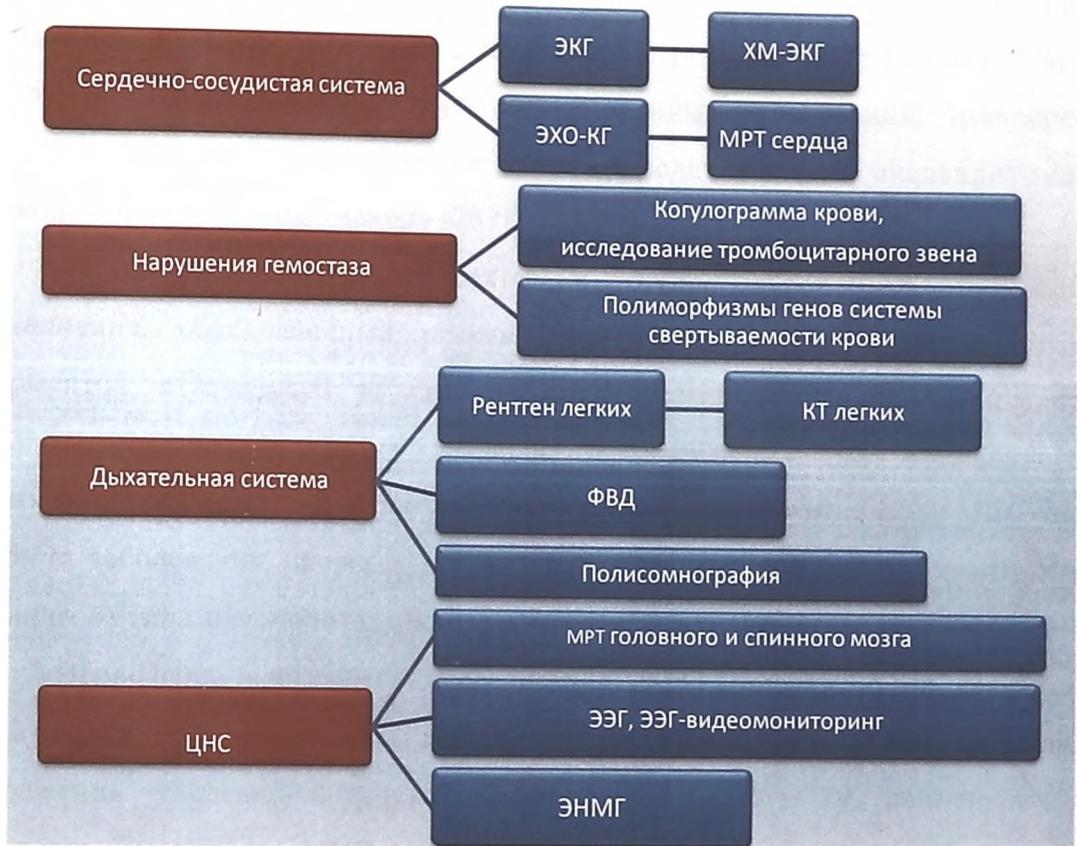


Рисунок 9.6 - Алгоритм лабораторно-инструментальной диагностики для оценки тяжести состояния пациента

Разработанный нами алгоритм выявления и диагностики факторов, способствующих развитию тяжелых, жизнеугрожающих состояний у пациентов с МПС дает возможность быстро и точно оценить состояние пациента и определить оптимальную тактику его ведения.

Мультидисциплинарный, персонифицированный подход к пациентам с редкими заболеваниями, в частности, с мукополисахаридозами – это возможность оказать качественную, всестороннюю помощь ребенку и его семье.

ГЛАВА 10 . ОБСУЖДЕНИЕ

В фокусе медицины будущего становится важной тактика индивидуального подхода к пациенту, определение прогностических критериев и факторов риска развития болезни и сопутствующих осложнений, мультидисциплинарный подход к проблеме сотрудничества с больным. Это особенно актуально для редких, наследственных заболеваний, имеющих прогрессирующее течение, которое часто приводит к ранней инвалидизации больного и к летальному исходу [282].

Мукополисахаридозы относятся к группе лизосомных болезней накопления, обусловленных резким снижением активности лизосомных ферментов, отвечающих за катаболизм гликозаминогликанов. Накопление ГАГ в органах и тканях приводит к нарушению их нормального функционирования и развитию тяжёлой клинической симптоматики. Возраст дебюта заболевания, скорость прогрессирования, вариабельность симптомов зависит от типа мукополисахаридоза и тяжести его течения [85, 398, 400].

Проведение настоящего исследования было направлено на создание диагностических алгоритмов для выявления наиболее грозных маркеров поражения сердечно-сосудистой, дыхательной систем у пациентов с различными типами МПС и патологических изменений гемостаза для разработки терапии с целью предотвращения развития жизнеугрожающих состояний у таких детей.

Исходя из указанных предпосылок, была сформулирована цель исследования: выявление факторов, приводящих к прогрессирующему ухудшению состояния и ранней инвалидизации пациентов с мукополисахаридозами, разработки методов персонифицированной терапии, профилактики развития тяжелых осложнений и улучшения качества оказания медицинской помощи.

Для выполнения поставленных задач были обследованы дети с разными типами мукополисахаридозов, госпитализированные в отделение психоневрологии и психосоматической патологии и отделение

восстановительного лечения детей с болезнями сердечно-сосудистой системы ФГБУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 2008 по 2018 гг. В исследование было включено 117 пациентов (30 девочек и 87 мальчиков), медиана возраста пациентов на момент включения составила 7 лет (4; 9,5), длительность болезни 3 (1; 7) года. В группе пациентов с МПС I типа было 23 ребенка, синдром Гурлер был диагностирован у 14 детей (61%), у 6 (26%) - синдром Гурлер-Шейе, 3 пациентов (13%) имели клинико-лабораторные проявления синдрома Шейе. С диагнозом МПС II (синдром Хантера) наблюдались 55 человек. МПС III типа (синдром Санфилиппо) был выявлен у 24 детей, из них у 4-х детей (16,6%) - МПС III B, у остальных 20 (83,4%) – МПС III A. Всего у 7 пациентов подтвержден МПС IVA типа (Синдром Моркио), МПС VI типа (синдром Марото-Лами) выявлен у 8 детей. Диагноз был установлен на основании клинической картины заболевания, содержания ГАГ в моче, энзимодиагностика осуществлялась с помощью определения активности лизосомных ферментов в сухих пятнах крови методом тандемной масс спектрометрии и определения активности ферментов в лейкоцитах периферической крови. С целью окончательного подтверждения диагноза проводилось молекулярно-генетическое исследование: поиск мутаций в генах методом прямого автоматического секвенирования.

В настоящее время в России 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, ориентировочная распространенность заболевания составляет 1:419 649. Суммарная частота МПС в разных странах составила от 1, 98 случая на 100 000 новорожденных в Колумбии до 4,5 на 100 000 в Нидерландах [37, 149, 271, 272, 300]. В России данная группа заболеваний встречается значительно реже, чем в Европейских странах, что может быть связано с недостаточной осведомлённостью врачебного сообщества о мукополисахаридозах и методах диагностики данной группы заболеваний.

Средний возраст постановки диагноза для пациентов с различными типами МПС составил $46,61 \pm 2,99$ мес. (3 года 10 мес.). Пациентам с МПС I типа средний возраст постановки диагноза составил в среднем в $30,83 \pm 6,4$ мес. (2,5 года), в основном за счёт больных с синдромом Гурлер. МПС II типа диагностировали в $45,35 \pm 4,04$ мес. (3 года 11 мес.), МПС III типа - в $50,88 \pm 5,77$ (4 года 2 мес.), МПС IV и VI типа - в $65,43 \pm 14,64$ (5 лет и 5 мес.) и в $60,38 \pm 10,39$ (в 5 лет) соответственно. Более редко встречающиеся типы МПС выявляются значительно позже в виду низкой информированности врачей. Постановка диагноза затруднена редкостью данного заболевания, наличием мягких форм, сходством с другими лизосомными болезнями накопления, в частности, пациенты с МПС IV типа часто наблюдаются у ортопедов с диагнозом спондилоэпифизарная дисплазия, ахондропалазия и другими диагнозами. Дети с МПС III типа, в основном, состоят на учете у психиатров, логопедов, неврологов.

Несмотря на большое количество медицинских учреждений в Москве, наличие огромных диагностических ресурсов, высокопрофессиональных кадров, при сравнении возраста постановки диагноза в Москве, МО и других субъектах РФ отмечено, что он не имеет статистически достоверных различий 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) ($P > 0,05$). Возраст инициации ФЗТ несколько отличался: в МО составил $48,5 \pm 13,83$ мес. (4 года), в Москве $74,38 \pm 11,41$ мес. (6 лет 2 мес.), и на остальной территории РФ $82,62 \pm 8,32$ мес. (6 лет 8 мес.). Вероятно, это связано с большим оборотом пациентов в учреждениях первичного звена, частой миграцией семей с больным ребенком из регионов в Москву, недоверием родителей медицинскому персоналу, бессистемным наблюдением в частных клиниках.

Раннее выявление заболеваний из группы МПС стало еще более актуальным после регистрации препаратов для ФЗТ, которая проводится в России с 2008 г. Выявление пациентов с МПС (независимо от типа) значительно увеличилось. Возраст постановки диагноза у детей, рожденных

до 2008 г составил 47,45 мес. для I типа, 56,7 мес. для II типа, 65,8 мес. для III типа, после 2008 года соответственно – 15,6 мес., 22,2 мес., 37,2 мес. (t-критерий Стьюдента $P = 0,009$; $0,011$, U критерии Манна-Уитни $P=0,005$, $P=0,030$ соответственно), что является следствием улучшения информированности среди медицинского персонала, возможно обусловленным появлением ферментозаместительной терапии.

Сбор данных семейного анамнеза имеет важное значение для ранней диагностики заболеваний из группы мукополисахаридозов. При анализе медицинской документации 113 пациентов было выявлено, что чаще всего диагноз наследственного заболевания был заподозрен врачом неврологом (26%), лишь 11% детей были отправлены к врачу-генетику педиатром. Данный факт говорит о крайней низкой осведомленности педиатров первичного звена о данной группе заболеваний. В 20% случаев на медико-генетическом консультировании настаивали родители, особенно в случаях прогрессирующего течения МПС и отягощенной родословной.

Анализ анамнестических данных и родословной показал, что у 29 % пациентов имелись близкие родственники, страдающие заболеванием из группы мукополисахаридозов. 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. В основном, это младшие братья и сестры пробанда, которым диагноз был установлен на стадии доклинических проявлений в связи с подтвержденным диагнозом у старшего родственника. Высокий процент отягощенных семей в данной группе связан с недостаточной информированностью о возможностях дородовой диагностики и предимплантационной генетической диагностики, а также нежеланием семей проходить медико-генетическое обследование по психологическим, религиозным, экономическим причинам.

Это диктует необходимость создания информационно - обучающих программ для специалистов детских поликлиник, стационаров и для родительского сообщества с целью повышения настороженности в отношении заболеваний из группы лизосомных болезней накопления.

Важным критерием для оценки клинической картины заболевания на фоне получения пациентом ФЗТ и оценки эффективности комплексной терапии заболеваний из группы мукополисахаридозов является раннее начало ФЗТ. 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 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 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.). Были установлены статистически достоверные различия временного интервала с момента постановки диагноза до начала ФЗТ у пациентов с МПС I типа и МПС VI типа (U — критерий Манна-Уитни $P = 0,049$).

Ранняя диагностика заболеваний из группы мукополисахаридозов и своевременное начало ферментозаместительной терапии препятствует развитию тяжелого поражения систем и органов, способствует улучшению качества и продолжительности жизни пациентов. Однако, не все дети получали ФЗТ непрерывно. Это 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% случаев) выявлено ухудшение состояния: нарушение сна - у 5 детей, быстрая утомляемость и нарастание слабости - у 13, нарушение походки - у 9 детей,

перестали ходить 2 больных, пропала речь у 3 детей. Такие же результаты были получены и у других исследователей [86, 96].

Пациенты с мукополисахаридозами рождаются, как правило, без каких-либо клинических проявлений, однако уже на первом году каждый второй ребенок имел 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». В основном, это были дети с синдромом Гурлер и часть пациентов с синдромом Хантера. На втором году жизни первые изменения со стороны различных органов и систем впервые выявлены у 24% детей.

Поражение кардиоваскулярной системы является наиболее грозным осложнением у пациентов с МПС. Следует отметить, что работ, посвященных исследованиям патологии сердечно-сосудистой системы у детей с различными типами МПС достаточно мало и все они сделаны на небольших группах пациентов [21, 80, 95, 195, 254]. Согласно литературным данным, большая часть пациентов с различными типами МПС имеет патологию клапанов сердца уже к концу первого десятилетия жизни, а при тяжелых типах – в первые годы жизни, вследствие отложения ГАГ в области клапанного аппарата, эндокарда, миокарда, стенок коронарных артерий, аорты. Наиболее часто поражение сердечно-сосудистой системы в дебюте выявлялась у пациентов с МПС VI типа. Из 8 пациентов с синдромом Марото - Лами на первом году жизни трое имели регургитацию на клапанах, и еще у двоих на втором году жизни была диагностирована патология сердца.

Своевременная диагностика патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с МПС очень часто бывает достаточно сложной. Надо отметить, что физикальный осмотр часто затруднен не только из-за возраста, но и вследствие фенотипических особенностей и когнитивного дефицита. Поражение скелета и контрактуры крупных и мелких суставов осложняют измерение артериального давления и частоты пульса, короткая шея

препятствует оценке шума над сосудами шеи. Аускультация сердца иногда практически невозможна из-за выраженных дыхательных нарушений. Эхокардиография и электрокардиография являются ключевыми диагностическими методами для оценки состояния клапанов, размеров и функции желудочков, которые рекомендуется проводить на регулярной основе.

Кардиоваскулярные изменения выявлены у 100 (85%) из 117 обследованных пациентов. В основном, это были пациенты с МПС I и МПС VI типа. 89% детей с МПС II типа имели патологию сердечно-сосудистой системы, наиболее редко патология сердца встречалась у детей с синдромом Санфилиппо (71%) и синдромом Моркио (43%). По данным зарубежной литературы, частота патологии сердца при всех типах МПС варьирует от 57 % до 100% у пациентов в разных возрастных группах [35, 67, 330, 361, 387]. 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.

Средний возраст выявления кардиоваскулярных нарушений 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. У детей с МПС VI, III и IV типа патология сердечно-сосудистой системы была диагностирована в более позднем возрасте: $5,88 \pm 1,69$ лет, $6,61 \pm 0,94$ лет и $7,00 \pm 0$ лет соответственно. Минимальный возраст выявления первых изменений сердца зарегистрирован у девочки с синдромом Гурлер (5 мес). У пациентов с данным синдромом дебют кардиологической патологии статистически достоверно диагностировался в более раннем возрасте ($P < 0,05$), чем у пациентов с другими типами МПС.

Прогрессирующие аномалии клапанов со стенозом и/или недостаточностью являются первым симптомом поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными типами МПС. Нами была изучена частота возникновения и степень тяжести поражения митрального,

аортального, трикуспидального и легочного клапанов, дилатация корня аорты, а также сочетание стеноза и недостаточности митрального и аортального клапанов у пациентов с различными типами МПС при первичном и повторном обследовании после проведения ФЗТ. Вовлечение клапанного аппарата сердца наиболее часто возникает при нарушении катаболизма дерматана сульфата при МПС I, II, VI типов [61].

Недостаточность митрального клапана выявлялась чаще (73,5%) чем патология других клапанов ($p=0,006$). Реже встречалась недостаточность аортального (45%) и трикуспидального клапанов (38%), дисфункция легочного клапана диагностирована у 14% пациентов. Регургитация 2 степени на митральном клапане наблюдалась чаще (32%), чем 3-4 степени - в 7% случаев ($p<0,05$). Состояние пациентов с недостаточностью на клапанах, особенно на митральном клапане, может длительное время оставаться стабильным и не требует терапии. Основные клинические проявления данной патологии: утомляемость, одышку, учащенное сердцебиение наблюдали лишь у пациентов с регургитацией 3-4 степени. При аортальной регургитации 3-4 степени было выявлено увеличение пульсового давления за счет повышения систолического и уменьшения диастолического давления в аорте, а также тахикардия и тахипноэ. Такие изменения не наблюдалось у наших пациентов ($p<0,05$) с регургитацией 1-2 степени. Стеноз митрального клапана в сочетании с недостаточностью 2 степени выявлен (у 3-х больных) и недостаточность аортального клапана 1 и 2 степени с умеренным стенозом – (у двоих детей).

Всего у 4% детей с МПС был выявлен стеноз митрального клапана в сочетании с недостаточностью 2 степени (у 3-х больных) и недостаточность аортального клапана 1 и 2 степени с умеренным стенозом (у 2-х детей). По данным других авторов митральный и аортальный стенозы выявляются у 7% взрослых пациентов [67, 329].

Дилатация корня аорты, которая связана со снижением эластичности стенки, выявлена у 16 % обследованных пациентов. По данным литературы,

[168, 273, 359, 386], наиболее часто поражение крупных сосудов встречается у пациентов с МПС IV и I типа. По данным нашего обследования, дилатация корня аорты была диагностирована у четырех пациентов с МПС I типа, у 7 пациентов с синдромом Хантера, у 6 больных с МПС III типа, и у двух пациентов с синдромом Марото-Лами. Эти изменения, по данным Hinek A. and Wilson S.E. [168] возможно связаны с влиянием ГАГ на синтез тропоэластина и эластина, а также избыточным разрушением эластина металлопротеиназой 12 и катепсином. Данная группа пациентов нуждается в более активном наблюдении и обследовании, в связи с риском расслоения и разрыва аорты.

Клапанный стеноз или регургитация может привести к объемной перегрузке левого предсердия и/или левого желудочка, дилатации левого желудочка, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и, в конечном счете, к диастолической и систолической дисфункции. Хирургическая пластика или пересадка клапана пациентам, включенным в исследование, за период наблюдения не проводилась. По описанным литературным данным, [61, 186] многие дети с МПС I и VI типа к 10-15 годам были прооперированы в связи с выраженными клапанными нарушениями. Как правило, это пациенты, у которых ФЗТ была начата в позднем возрасте, и дети, не получавшие патогенетическую терапию.

Системную гипертензию в анамнезе при поступлении имели всего 4 (3%) пациента. Однако, при обследовании АГ зафиксирована у 14,5 % детей с различными типами МПС. Повышение систолического артериального давления отмечалась у 13 мальчиков ($137,31 \pm 6,65$ мм. рт. ст.) и 4-х девочек ($135,0 \pm 10,8$ мм. рт. ст.), повышение диастолического АД - у 5 мальчиков ($84 \pm 6,52$ мм.рт.ст) и 2-х девочек (85 ± 0) из 117 пациентов.

Из-за гиперактивности, нарушения поведения, сна, интеллектуального дефицита не всем пациентам было возможно проведение СМАД. Разовые измерения давления не всегда давали возможность объективно оценить АД. В ходе исследования мы не выявили достоверной разницы наличия

артериальной гипертензии между типами МПС. Следует отметить, что повышение АД наиболее чаще наблюдалась у детей с МПС VI типа (37,5% случаев) и чуть реже I и II типов (17% и 14,5 % соответственно). Не зафиксированы случаи повышения АД у больных с синдромом Моркио. Терапия артериальной гипертензии и стабилизация состояния являются очень важным фактором для улучшения качества жизни пациентов и требует дальнейшего изучения и комплексного подхода.

Средняя ЧСС составила у мальчиков $99,13 \pm 14,13$ уд/мин, у девочек - $104,77 \pm 15,43$ уд/мин. Синусовая тахикардия была диагностирована у 71 ребенка (61 %) из 117, из них у 49 мальчиков и 22 девочек. Достоверно чаще это были дети с синдромом Марото-Лами, (87,5%), примерно 65% дети с МПС I типа и МПС III типа, и каждый второй ребенок с синдромом Моркио и синдромом Хантера. По данным зарубежных авторов описаны случаи развития полного атриовентрикулярного блока у пациентов с МПС II, III, VI типов [108, 253]. Жизнеугрожающие виды нарушения ритма и проводимости у наших пациентов не были зарегистрированы.

Кардиомиопатия (КМП) часто встречается при различных метаболических заболеваниях, приводящих к отложению продуктов метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов. В нашем исследовании КМП выявлена у 25 из 117 пациентов (21 %), прошедших хотя бы одно ЭхоКГ исследование. У 40% обследованных больных выявлена увеличение индекса массы миокарда левого желудочка. Клиническая картина при этом у пациентов 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. Диагноз был подтвержден на основании наличия гипертрофии, снижении показателя сократимости левого желудочка – фракции выброса и расширении камер сердца с увеличением конечно-систолического и/или конечно-диастолического размеров и/или объемов

левого желудочка (более 2 Z-score). Достоверно чаще КМП отмечалась у пациентов МПС I, МПС II и МПС VI типов.

По данным зарубежных исследований, Kampmann С, Beck М. соавторами [186], среди пациентов с МПС II типа, занесенных в международный регистр, увеличение стенки ЛЖ описано у 48% пациентов до 18 лет. Распространенность гипертрофии ЛЖ оказалась выше, чем в исследовании Schwartz с соавторами, в которых кардиомиопатия наблюдалась у 4 из 38 пациентов с синдромом Хантера (10,5%). В проведенном зарубежными коллегами исследовании было показано, что частота увеличения стенки ЛЖ может быть завышенной или заниженной из-за индексации ростовых показателей. Пациенты с МПС имеют низкий рост, а определение истинного линейного роста представляется сложным из-за тугоподвижности и контрактур суставов. Недооценка показателей роста будет выражаться в переоценке размеров стенки миокарда ЛЖ у этих пациентов.

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. Инфильтрация гликозаминогликанами сердца может стать причиной развития осложнений, и соответственно - ранних летальных исходов. [61, 275]. В связи с этим, термин - инфильтративная кардиомиопатия, которая характеризуется отложением «субстрата», в толщину стенки ЛЖ, предложенный James В. Seward и Mary E соавторами более приемлем для пациентов с МПС [176].

Наиболее ранним проявлением нарушений функции миокарда является диастолическая дисфункция одного или обоих желудочков [253]. Оценка диастолической функции у наших пациентов была затруднена, а порой и невозможна. ЧСС, не превышающая 100-120 уд/мин, является необходимым условием адекватной оценки диастолической функции ЛЖ. Однако, физиологическая ЧСС у большинства детей раннего возраста выше этих

значений; помимо этого, у детей с МПС часто встречается синусовая тахикардия, что затрудняло обследование. Диастолическая дисфункция выявлена у 14 пациентов из 117 (12%).

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 – 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. Симптомы болезни: одышка при нагрузке, утомляемость, сердцебиение, головокружения и предсинкопальные состояния были мало выражены. 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 показателем 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 ($p < 0,05$).

Сердечная недостаточность – наиболее тяжелое осложнение, возникающие вследствие поражения кардиоваскулярного аппарата у пациентов с различными типами МПС. 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. У пациентов с МПС, включённых в исследование, на момент первой госпитализации наиболее часто был диагностирован I функциональный класс - 55,5% случаев. II ФК был выявлен у 40 детей из 117 детей (34 %). ФК III - у 12 пациентов (10 %), по сравнению с ФК I различия высоко значимы ($P=0$). Наиболее часто дети, имеющие

тяжелую патологию кардиоваскулярной системы, встречались среди больных с синдромом Марото-Лами (25%) и синдромом Хантера (13%). При болезни Моркио преобладали дети с ФК I, и был выявлен лишь один пациент со ФК II. Практически при всех типах МПС статистически достоверно чаще встречались дети с ФК I ($p=0,005$, $p=0,001$, $p=0,002$). Следует отметить, что дети со II и III третьим 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 ($p=0,015$, $p=0$).

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 ($P=0$).

В настоящее время в мире разрабатываются различные диагностические тест-системы для определения маркеров сердечной недостаточности, среди них наиболее информативным является NT-proBNP. Это биохимический показатель используется для определения как тяжести сердечной недостаточности, так и прогноза заболевания [177].

Необходимо отметить, что исследование данного маркера было проведено нами у пациентов с различными типами МПС впервые - как в российской, так и в мировой практике. 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 считали для мальчиков ≤ 62 пг/мл, для девочек ≤ 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 выраженностью ФК. Дети с ФК I 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 $127,93 \pm 33,12$ пг/мл. При оценке взаимосвязи уровня NT-proBNP с выраженностью КМП отмечено, что пациенты с ремоделированием сердца имели более высокие значения пептида, чем пациенты с отсутствием КМП ($p=0,028$).

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 также была выявлена связь повышения уровня NT-proBNP с наличием КМП ($r=0,478$, $p=0,008$).

Исследование натрийуретических пептидов также было проведено у пациентов с патологией клапанов сердца. Оказалось, что при этих состояниях у пациентов часто наблюдается повышение уровня натрийуретических пептидов, однако, достоверной корреляции нами выявлено не было. Возможно, это связано с небольшим количеством обследованных пациентов с ФК II и III.

В связи с тем, что диагностика кардиоваскулярных нарушений у пациентов с различными типами МПС затруднительна и имеет ряд технических особенностей, определение уровня NT-proBNP, как маркера сердечной недостаточности, вносит весомый вклад для адекватной оценки состояния пациента и эффективности проводимой терапии. Исследование уровня NT-proBNP у пациентов с наследственными болезнями обмена веществ и другими наследственными заболеваниями, протекающими с

поражением сердца, является перспективным научным направлением в детской кардиологии.

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 гемопоэтических стволовых клеток, а также у 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.

Следует отметить, что при обследовании пациентов с различными типами МПС, находящихся на ФЗТ, при повторных госпитализациях нами не было выявлено статистически достоверных данных, показывающих ухудшение или улучшение клапанных нарушений. Это косвенно указывает на стабилизацию состояния больных с различными типами МПС, получавших ФЗТ. Воздействие изолированной ФЗТ на структуру и функцию сердца у пациентов с МПС изложена в нескольких исследованиях [60, 126, 279, 390]. Полученные данные свидетельствуют о том, что ФЗТ не предупреждает прогрессирование дисфункций клапанов, однако улучшает систолическую функцию и уменьшает гипертрофию ЛЖ у взрослых пациентов с МПС I и II типа. При сравнении результатов надо учитывать, что трансплантацию гемопоэтическими стволовыми клетками дети проходят в раннем возрасте, а ФЗТ пациенты начинают в более старшем возрасте. Возможно, раннее начало ФЗТ может предотвратить или улучшить изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Gabrielli O. и McGill J.J. сравнивали данные детей из одной семьи, начавшие ФЗТ в разном возрасте [137, 241]. Старшим детям инициация терапии проводилась в 4 и 5 лет, когда они имели фенотипические проявления заболевания и изменения клапанного аппарата сердца, а младшие дети в семье, начавшие ФЗТ в возрасте 8 - 20 недель, к 5 годам имели нормальный фенотип. При обследовании патология сердечно-сосудистой

системы у них отсутствовала. Был сделан вывод о том, что диагностика сердечной недостаточности на начальных стадиях необходима для предотвращения ее прогрессирования, в том числе посредством назначения адекватной терапии.

А также, при динамическом наблюдении у 58 пациентов с различными типами МПС, большая часть из которых получала ФЗТ, не выявлено статистически значимого улучшения или ухудшения показателей АД и ЧСС.

Основная цель лечения - уменьшение и/или предупреждение симптомов сердечной недостаточности. Для коррекции состояния детей использовали следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента - у 22 (19%) детей, β -блокаторы получали 18 (15%) больных, диуретики - 6 (5 %) пациентов. Коррекция сердечно-сосудистой недостаточности, артериальной гипертензии проводится с использованием рекомендованных в детской кардиологии методов лечения. По показаниям решается вопрос о необходимости хирургической коррекции.

В педиатрической практике из-за отсутствия крупномасштабных долговременных фармакологических исследований четких рекомендаций касательно фармакотерапии нет. Есть данные об эффективном снижении постнагрузки при использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II в небольшой выборке детей без МПС, но с аортальной или митральной регургитацией, гипертензией и сердечной недостаточностью. Поскольку данные группы препаратов используются часто, необходимо определить формальные рекомендации по их применению у детей с МПС или без него [278].

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 β -блокаторы — препараты первой линии в лечении

пациентов с КМП. Из группы β -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.

У взрослых пациентов стандартное фармакологическое и хирургическое лечение определяется сердечной патологией вне зависимости от типа МПС. Fesslová V, Corti P. в исследовании сообщили, что 33% из 48 пациентов с МПС получали стандартную медикаментозную терапию, направленную на предотвращение гемодинамических осложнений, вызванных поражениями клапанов или сердечной недостаточностью [126].

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 (например, синдром Гурлер) и наоборот, может быть отсрочена при медленно прогрессирующих формах (например, при синдроме Гурлер-Шейе и синдроме Шейе) [20, 152, 284].

В литературе крайне редко описываются тромботические осложнения у пациентов с МПС. 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.

В развитии клинической картины многих сердечно-сосудистых заболеваний важную роль играет повышенная склонность пациента к тромбообразованию. Тромбозы у детей возникают значительно реже, чем у взрослых. Как правило, для возникновения тромбоза у детей необходимо сочетание ряда врожденных и приобретенных факторов [15, 208, 324]. При разных типах МПС встречались случаи нарушения гемостаза: тромбоцитопения, инсульты, субарахноидальные кровоизлияния и другие состояния.

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.

Для оценки внутреннего пути свертывания проводилась оценка показателя, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ, сек). Гиперкоагуляция по внутреннему пути развивалась у каждого второго пациента при МПС III, IV, VI типов и у каждого третьего при МПС I и II типов.

Гипокоагуляция встретилась у 5 пациентов с синдромом Хантера, у которых был выявлен изолированный дефицит VIII фактора свертывания, из них в 3-х случаях наблюдался сочетанный дефицит VIII фактора с IX фактором. Следует отметить тот факт, что при значительном удлинении АЧТВ нами был выявлен дефицит VIII, IX и XII факторов свертывания.

Изменения во внешнем пути свертывания крови чаще наблюдаются как по типу гипокоагуляции, так и по типу гиперкоагуляции. Гипокоагуляция встречалась при МПС I типа в 9% случаев, МПС II и III типов в 16 и 24 % случаев соответственно. 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).

Выявленные нарушения отражают активность факторов свертывания плазменного звена гемостаза. Если вначале наблюдения у больных чаще наблюдалось состояние гипокоагуляции, то при наблюдении в динамике на фоне ферментозаместительной терапии отмечалась нормализация показателей плазменного звена гемостаза. По всей видимости, это может быть связано с улучшением функции печени при проведении ФЗТ у детей с МПС. При этом может возрастать активность факторов свертывания в печени и снижении риска развития кровотечений.

Следует отметить, что гипокоагуляция развивалась обычно у больных с МПС II типа. При углубленном обследовании 12 больных с синдромом Хантера у 5 был выявлен дефицит XII фактора свертывания крови (фактора Хагемана). При этом, в двух случаях имелся сочетанный дефицит фактора Хагемана с VIII фактором свертывания крови, из них в одном случае в сочетании с дефицитом с IX фактора. Поводом для проведения диагностического поиска послужило случайное выявление удлинения АЧТВ без клинической картины у двух мальчиков при проведении плановой диспансеризации. Результатом стало обнаружение болезни Хагемана. Несмотря на выраженную гипокоагуляцию при болезни Хагемана признаков кровоточивости у наших пациентов за время наблюдения не было. Выдвинута гипотеза для объяснения этого парадоксального явления: отмечена способность тканевых экстрактов и тромбоцитов отчасти перекрывать дефицит фактора XII, с которым мы полностью согласны [323].

Нами также наблюдался пациент с подтвержденным с помощью энзимодиагностики и молекулярно-генетического анализа диагнозом МПС II типа, у которого в анамнезе имелись кровотечения и снижение VII фактора свертываемости крови. При обследовании пациента в 14 экзоне гена F8 выявлена ранее не описанная нуклеотидная замена с.2141C> T в гемизиготном состоянии, приводящая к аминокислотной замене р.S714L. По данным

компьютерного анализа, данная нуклеотидная замена является патогенной. Мутации в данном гене приводят к развитию гемофилии А. Наличие двух редких генетических заболеваний МПС I типа и гемофилии также описали доктора из Словении Benedik-Dolnicar M. с соавторами [50].

Возможность сочетания синдрома Хантера с другими наследственными заболеваниями представляет особый интерес как в плане тактики ведения таких пациентов, так и с точки зрения изучения возможности ген-генного взаимодействия.

Интересен факт нарушений агрегационной функции тромбоцитов при МПС. Так, гипоагрегация с АДФ наблюдалась при всех типах заболевания, а частота встречаемости была выше при МПС I, II, III типов (у 2/3 пациентов при каждом типе МПС). По всей видимости, у данных пациентов отмечались тромбоцитарные нарушения, связанные с недостаточным пулом накопления и хранения медиаторов агрегации и как следствие - отсутствием гиперагрегации тромбоцитов с АДФ [14].

Гипоагрегация с арахидоновой кислотой наблюдалась более чем в половине случаев при МПС I (в 75%) и II (в 90%) типов, а при МПС III типа - у всех 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.

По всей видимости, выявленные тромбоцитопатии при МПС могут развиваться в результате аномалий секреции содержимого гранул тромбоцитов, нарушений передачи сигнала в тромбоцитах, дефектов в активации белка G или дефектов рецепторов на поверхности тромбоцитов, нарушения метаболизма арахидоновой кислоты. Возможно, данные нарушения являются наследственно обусловленными при данной патологии у детей [248, 288].

В данном исследовании впервые была изучена предрасположенность к развитию тромбозов вследствие наличия полиморфизмов в генах системы

гемостаза у пациентов с МПС. Основные показания к молекулярно-генетическому анализу полиморфизмов генов системы гемостаза у пациентов МПС являются частые хирургические вмешательства, длительная иммобилизация, частая катетеризация.

Мы провели сравнительный анализ наличия полиморфизмов генов гемостаза в группе больных мукополисахаридозами с группой здоровых детей. Наиболее значимыми среди полиморфизмов генов системы свертываемости крови являются полиморфизм с.20210G> А в гене F2 и полиморфизм с.1601 G> А в гене F5, причем, как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии. Гетерозиготное носительство полиморфизмов данных генов встречалось в единичных случаях у пациентов с МПС II, III и VI типов. По данным проведенного нами исследования полиморфизмы в гене F2 могут способствовать развитию тяжелых венозных тромбозов ($r < 0,253$), а в гене фактора F5 как артериальных, так и венозных тромбозов ($r < 0,459$).

Чаще всего у пациентов с различными типами МПС, включёнными в исследование, выявлялись полиморфные варианты в генах плазминогена и генах фолатного цикла, как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии ($p < 0,041$). Учитывая развитие тромботических осложнений у некоторых пациентов был проведен анализ «случай-полиморфизм». При сопоставлении данных о полиморфизмах в генах системы гемостаза и клинических признаков тромботических осложнений в данной системе использовали точный тест Фишера (F-критерий Фишера). В группе наблюдения прослеживается зависимость между наличием полиморфизма 5G(-675)4G в гене PLANH1 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 полиморфизма в гене PLANH1. Данный полиморфизм ассоциируется не только с риском артериальных тромбозов, но и с другими видами тромбозов. Ряд авторов в своих исследованиях продемонстрировали достоверную связь носительства аллеля 4G с риском тромбоза в венозном русле [125]. Смешанный тромбоз

развивается чаще при наличии полиморфизмов G1691A в гене F5 ($p=0,005$), Leu33Pro в гене ITGB3 ($p=0,04$), C677T в гене MTHFR ($p=0,05$).

При проведении корреляционного анализа Спирмена была выявлена прямая зависимость между наличием полиморфизмов в гене плазминогена и развитием как артериальных, так и венозных и смешанных тромбозов ($r = 0,313$; $r = 0,339$; $r = 0,247$).

Полиморфизмы в гене тромбоцитарных рецепторов могут приводить к смешанным тромбозам. При наличии полиморфных вариантов в генах фолатного цикла повышается риск развития тромбозов смешанного типа.

Наличие полиморфизма 677C> T в гене MTHFR в сочетании с гипергомоцистеинемией является важным прогностическим фактором развития кардиоваскулярных осложнений. Наличие данных полиморфизмов связано с риском развития не только инсульта и инфаркта миокарда, но и изменением уровня артериального давления [112, 154, 179, 197, 289, 399]. При обследовании детей с МПС была установлена связь с развитием смешанного тромбоза ($r = 0,231$).

Мы провели расчет риска тромботических осложнений с помощью бинарной логистической регрессии у больных с МПС. Нами учитывались такие критерии как: катетеризация периферических вен, длительная иммобилизация пациентов и наличия в анамнезе хирургической операции.

Было выявлено, что при наличии полиморфизмов в генах плазминогена в сочетании с катетеризацией периферических вен более чем в 70% случаев может развиваться венозный тромбоз. В случае присоединения к этому такого фактора риска как хирургическая операция, вероятность тромбоза возрастает в несколько раз и может составить 87%.

Смешанный тип тромбоза (артериальный и венозный) чаще развивается при наличии полиморфизма Leu33Pro в гене тромбоцитарных рецепторов ITGB3 и имеющихся у пациента факторов риска, таких как иммобилизация и 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 мы не выявили зависимость риска развития тромбоза от типа МПС, то есть осложнения в виде тромбоза могут развиваться при любом типе МПС при наличии определенных факторов риска.

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, сопровождающихся тяжелыми врожденными пороками развития, в связи с частыми оперативными вмешательствами, катеризацией периферических вен, иммобилизацией.

Высокая распространенность ЛОР-патологии и респираторных нарушений у пациентов с МПС, степень их тяжести и проявлений в дебюте заболевания доказывают чрезвычайную важность своевременной оценки и последующего наблюдения за данными нарушениями.

Синдром обструктивного апноэ во сне достаточно часто наблюдаются у пациентов с различными типами МПС. По мере прогрессирования заболевания дыхательные нарушения становятся более выраженными.

В исследование был включен 51 ребенок от 1,5 до 17 лет (9 девочек и 42 мальчика), из них 15 детей - до 3-х летнего возраста. Целью нашего исследования было определение распространенности СОАС и динамики изменений его течения в зависимости от тяжести поражения различных органов у детей с мукополисахаридозом.

В соответствии с полученными данными, синдром обструктивного апноэ во сне (ИАГ >1,5) диагностирован в 65 % случаев: легкой степени (ИАГ 1,5-5) - у 14 пациентов (27%), средней тяжести (ИАГ 5-10) – у 3-х (6%), тяжелый (ИАГ >10) – у 15 (29%). Средний показатель ИАГ у пациентов от 1 года до 3-х лет составил $8,93 \pm 4,34$ (0-63) /час, в 4-7 лет - $15,03 \pm 4,98$ (0,4-54) /час, старше 7 лет - $17,49 \pm 5,98$ (0-94) /час. Каждый второй ребенок с синдромом Хантера имел нарушения дыхания во сне.

Ухудшение течения СОАС с возрастом 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 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, в том числе во сне.

Анализировали уровни ИАГ, ИД и SpO₂ 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 ($p=0,02$). При среднетяжелом и тяжелом течении болезни более 65 % детей имели СОАС, из них 34% имели выраженные дыхательные нарушения. Шумное дыхание было выявлено у 28 (55%) детей с МПС из 51, преимущественно это были дети с тяжелым течением заболевания.

Респираторные нарушения являются основной причиной обструктивного апноэ во сне и встречаются в различной степени выраженности при всех типах МПС. Пациенты с гипертрофией аденоидов имели достоверно более высокие значения ИАГ ($p=0,004$) по сравнению больных МПС без гипертрофии миндалин. 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 ($p=0,041$). Коллапс верхних дыхательных путей на уровне глотки и гортани по причине аденоидной обструкции можно лечить при помощи адено- и/или тонзиллэктомии.

Макроглоссия наблюдалась, преимущественно, у пациентов МПС I, II, VI типов (63%). Сравнение средних показателей ИАГ выявило влияние макроглосии 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 выявлен 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 макроглосии соответственно).

Аномалия развития нижних дыхательных путей также приводит к значительным расстройствам дыхания и к ухудшению состояния пациентов. Нами был проведен анализ средних показателей ИАГ, SpO_2 , ИД у детей с различным поражением трахеобронхиального дерева. 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) ($p = 0,002$).

На функцию легких может повлиять низкий рост, характерный для данной группы пациентов. У детей с выраженной низкорослостью (например,

при синдроме Марото–Лами), улучшение показателей спирографии часто связано с увеличением роста пациента [157]. Часто у пациентов с МПС встречается кифосколиоз и деформация грудной клетки, что тоже приводит к снижению вентиляционной способности легких.

Из 51 ребенка с костной патологией у 32 (73%) СОАС был тяжелого течения, что безусловно выше, чем с детей с МПС с нормальным строением грудной клетки и без нарушения осанки ($p=0,028$). У пациентов отмечалось снижение сатурации и увеличение ИАГ.

При синдроме Хантера также выявлено снижение уровня SpO₂ у пациентов с ФК III - $94,03 \pm 1,97$ (90,1-96) по сравнению с пациентами с первым ФК - $97,26 \pm 0,41$ (91,7-99,2) ($p=0,017$). Средние значения ИД достоверно 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 первым классом ФК $3,25 \pm 1,13$ (0,5-14,8).

В результате проведенного исследования нами была показана взаимосвязь и влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на возможность развития тяжелых осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными типами МПС.

СОАС, как и другая респираторная патология не всегда выявляется вовремя, так как пациенты мало двигаются, и дыхательная дисфункция не всегда коррелирует с клиническими проявлениями. Дыхательные нарушения могут оставаться незамеченными в течение многих лет. Оценка легочной функции у больных с МПС остается важной задачей в связи со сложностью заболевания и отсутствием данных о респираторной дисфункции у пациентов. Длительные наблюдения могут быть полезны для мониторинга динамики респираторных заболеваний у отдельного пациента. Поэтому рекомендовано проведение оценки легочной функции при постановке диагноза и каждые 6-12 месяца - в дальнейшем [305, 354, 385].

Учитывая высокую распространенность нарушений дыхания во сне при МПС, полисомнография должна выполняться у всех пациентов после

установления диагноза. Исследования могут быть проведены на основании наличия храпа, повышенной сонливости в дневное время, развития дыхательной недостаточности и уменьшения ЖЕЛ [53, 145, 190, 389].

Своевременное выявление респираторных проблем и их лечение на раннем этапе является важным фактором для хорошего исхода лечения. Наиболее важными симптомами для своевременной оценки являются: одышка и ее прогрессирование, снижение физической активности и /или ухудшение переносимости физических нагрузок, тахикардия, цианоз.

При нарушении дыхания во сне необходимо провести коррекцию состояния пациента. Удаление увеличенных аденоидов и миндалин может уменьшить обструкцию верхних дыхательных путей. Возможно применение постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP) [51, 145, 305, 354]. Вспомогательная вентиляция дает возможность отдохнуть дыхательным мышцам и улучшает качество сна, уменьшает одышку и приводит к нормализации дневной концентрации газов крови. Трахеостомия проводится в том случае, если вышеперечисленная терапия неэффективна, или имеет место трахеомалиция и обструкция верхних дыхательных путей во время бодрствования [264, 385].

Необходимо проведение поддерживающей терапии различными методами для сохранения оптимального функционального состояния. Все пациенты должны регулярно вакцинироваться, в том числе получать прививки от пневмотропных инфекций: пневмококковой инфекции, возбудителей гриппа, hіb и т.д.

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 сочетанное поражение сердечно-сосудистой, дыхательной и центральной нервной систем. Были отобраны клинические проявления, которые представляли наибольшую опасность для пациента и приводили к развитию

тяжелых осложнений у обследованных больных с различными типами мукополисахаридозов. Со стороны дыхательной системы учитывали сочетанное поражение верхних и нижних дыхательных путей, повторные бронхиты, пневмонии в анамнезе, наличие апноэ. Патология сердечно-сосудистой системы была представлена нарушением ритма сердца, патологией клапанного аппарата сердца, ЛАГ, КМП. 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. Однако, это симптом не приводит к развитию жизнеугрожающих состояний.

Клиническая картина шейной миелопатии, возникающей вследствие сдавления шейного отдела спинного мозга утолщенной твердой мозговой оболочкой или нестабильности атлантаксиального сустава, была выявлена у 21 (18 %) ребенка. Развивающаяся вследствие этого компрессия спинного мозга, спастический тетрапарез влияли на качество жизни и отягощали прогноз течения заболевания пациента. Симптоматическая эпилепсия была диагностирована у 17 (14,5%) пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. У пациентов с легким течением заболевания она не встречались. 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. Таким образом, 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. 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 ЦНС. Пациенты, имеющие минимальный риск возникновения осложнений, набирают менее 13 баллов (те, кто не имели ни одного из вышеперечисленных признаков). Дети с МПС, 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 осложнений и пациенты, имеющие высокий риск возникновения осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой системы и ЦНС – имеют 27-34 балла (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 подтвердили, что большинство пациентов с тяжелой степенью заболевания – 45 человек из 72 (62%), - входили в группу высокого риска по развитию осложнений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой систем и ЦНС.

Отдельно необходимо отметить группу детей с тяжелым течением заболевания, у которых оценка по балльной системе была менее 13 баллов. Их было 10 человек. Практически у всех пациентов из данной группы тяжесть течения заболевания была обусловлена поражением со стороны центральной нервной системы, а также сопутствующими патологиями (но не сердечно-сосудистой и дыхательных систем). У 8 пациентов течение заболевания было легкой степени. В данной группе не выявлено ни одного пациента с высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений.

Для оценки величины связи между суммарными показателями нарушений сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем использован

ранговый коэффициент корреляции Спирмена для групп пациентов со степенью тяжести. В группе пациентов с МПС с тяжелой степенью течения заболевания отмечена значимая связь между нарушениями дыхательной системы и сердечно-сосудистой системы ($p=0,012$) и высоко значимая связь между дыхательной системой и центральной нервной системой и сердечно-сосудистой системой и центральной нервной системой ($P<0,001$). В группе пациентов со среднетяжелым течением МПС отмечена значимая связь только между нарушениями дыхательной и сердечно-сосудистой систем ($p<0,05$). Поэтому необходима комплексная оценка состояния ребенка и подбора необходимой терапии в связи с высоким риском ухудшения состояния. Комбинированное поражение сердечно-сосудистой и дыхательной систем, приводящее к тяжелому течению заболевания, не зависит от типа мукополисахаридоза.

Мы 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. 57% летальных исходов среди пациентов с мукополисахаридозами без разделения на типы регистрировалось в возрасте 1-15 лет. Наибольшее количество летальных исходом происходило у пациентов с тяжелым течением заболевания, ФК 2, ФК 3, независимо от типа мукополисахаридоза. Следует отметить, что время дожития при ФК 3 статистически значимо ниже, чем при ФК 1 и ФК 2 ($p<0,05$). Среди пациентов с легким течением заболевания летальных исходов за время наблюдения не отмечено, выживаемость составила 100%. 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.

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

Среди пациентов, не получавших ФЗТ, выявлены 2 летальных исхода в возрасте 9 лет, что привело к резкому спаду на кривые дожития от 100% дожития до 78%. При наличии терапии мы видим постепенный спад 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.

Раннее выявление пациентов с различными типами МПС, комплексное обследование и инициация ФЗТ в первые годы жизни поможет избежать развития тяжелых осложнений заболеваний данной группы, и соответственно, приведет к снижению числа летальных исходов и увеличению выживаемости пациентов с МПС.

Мукополисахаридозы относятся к группе прогрессирующих заболеваний. Соответственно, при отсутствии ФЗТ или ее позднем начале, когда ребенок уже имеет тяжелое поражение ЦНС, костно-суставной, дыхательной и сердечно-сосудистой системы, состояние ребенка будет неуклонно ухудшаться, приводя к развитию тяжелых осложнений [241].

Объективная и многофакторная оценка состояния пациента поможет не только определить оптимальную тактику его ведения, но и найти взаимосвязь между степенью тяжести состояния пациента с вероятностью выживания.

Разработанный нами алгоритм выявления и диагностики факторов, способствующих развитию тяжелых, жизнеугрожающих состояний у пациентов с МПС дает возможность быстро и точно оценить состояние пациента и определить оптимальную тактику его ведения.

Ранняя диагностика болезни и своевременное начало специфической терапии позволяют избежать формирования пороков сердца и кардиомиопатии. Уже разработан и внедрен в клиническую практику препарат элосульфатаза альфа, рекомбинантный фермент N-ацетилгалактозамин-6-

сульфатаза, применяемый для лечения МПС IVA типа (Вимизим). Создан рекомбинантный препарат человеческой лизосомной глюкоксидазы (MERSEVII) для терапии мукополисахаридоза VII типа. Проходит последние стадии разработки препарат LYSOGEN, который планируется применять в качестве генотерапии мукополисахаридоза, IIIA типа, начато создание препарата ABO-101 для генотерапии МПС IIIB. Чем активнее идут разработки препаратов для патогенетической терапии мукополисахаридозов, тем более важным становится вопрос о создании эффективных программ селективного скрининга для заболеваний данной группы. Сейчас разрабатываются новые методики для определения ГАГ, позволяющие минимизировать возможность ложно отрицательных результатов. Помимо этого, важным аспектом является разработка клинических критериев, по которым пациенты должны быть отобраны для проведения селективного скрининга. На первом году жизни такими критериями являются грыжи, частые отиты, бронхиты, огрубление черт лица, макроглоссия. На втором–третьем году жизни – частые отиты, аденэктомия, тонзилэктомия, грыжи, оперативные вмешательства по поводу грыжесечения, грубоватые черты лица, тугоподвижность суставов, гидроцефальный синдром, особенно протекающий без выраженных клинических проявлений.

Точная верификация диагноза в первые два года жизни, когда ребенок имеет минимальные клинические проявления, и раннее начало ФЗТ даст возможность улучшить качество жизни ребенка и его семьи, избежать развития тяжелых осложнений и ранней инвалидизации.

Кроме того, повышение информированности врачей о мукополисахаридозах, постепенно приведет 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, а для альфа-маннозидоза разработана ферментозаместительная терапия препаратом

рекомбинантной альфа-маннозидазы (Lamzede), 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 [161].

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мукополисахаридозы – группа заболеваний, сопровождающаяся прогрессирующим течением и, в некоторых случаях, ранним летальным исходом.

Ориентировочная распространенность пациентов с мукополисахаридозов в Российской Федерации составляет 1:419 649, что указывает на низкую выявляемость заболевания. Наибольшее количество пациентов для обследования и инициации терапии в НМИЦ здоровья детей Минздрава России поступало из Москвы, Московской области, Нижегородской области, Чувашии, Башкортостана, Владимирской области и Краснодарского края.

Средний возраст постановки диагноза для пациентов с различными типами МПС по данным проведенного нами обследования составил 3 года 10 месяцев, а для синдрома Гурлер – 2 года 6 месяцев. В связи с прогрессирующим течением заболевания и наличием эффективной ФЗТ и ТГСК, которые предотвращают развитие клинической картины заболевания, но не могут воздействовать на уже развившиеся тяжелые осложнения. 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.

Важным аспектом оказания помощи детям с МПС является предотвращение развития тяжелых осложнений данной группы заболеваний. В результате проведенной работы был разработан алгоритм выявления и диагностики факторов, способствующих развитию тяжелых, жизнеугрожающих состояний у пациентов с МПС, которые дают возможность быстро и точно оценить состояние пациента и определить оптимальную тактику его ведения.

Патология сердечно-сосудистой системы является наиболее грозным осложнением и была выявлена у всех детей с МПС VI и МПС I типа, 89% пациентов с МПС II, 71% детей с МПС III и у 43% пациентов с МПС IV типа. Как видно, патология наиболее часто возникала у пациентов с МПС I, II, VI типов вследствие нарушения катаболизма дерматансульфата. Средний возраст диагностики кардиоваскулярных нарушений составил $5,04 \pm 0,37$ лет.

Прогрессирующие аномалии клапанов со стенозом и/или с недостаточностью являются первым и наиболее частым симптомом поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными типами МПС. Болезнь затрагивает все клапаны сердца, однако наиболее часто встречается поражение митрального и аортального клапана. При динамическом наблюдении изменения на клапанах у 46 пациентов с разными типами МПС достоверных ухудшений или улучшения состояния не наблюдалось. Поражение соединительной ткани при МПС приводит к дилатации аорты, в связи со снижением эластичности сосудистой стенки. Патология выявлена у 16 % обследованных пациентов. Эти пациенты требуют регулярного и внимательного наблюдения кардиолога и лечащего врача, так как имеют высокий риск разрыва и расслаивания аорты.

Кардиомиопатия (КМП) нередко встречается при различных лизосомных болезнях накопления. Каждый 5 пациент с МПС имеет проявление КМП. Инфильтрация гликозаминогликанами кардиомиоцитов

сердца является причиной развития осложнений, и соответственно ранних летальных исходов. Инфильтративная кардиомиопатия может привести к ранним проявлениям нарушений функции миокарда, диастолической дисфункций. Оценка этих нарушений у пациентов с МПС была затруднена и диагностирована у 17% пациентов. Легочная гипертензия, ассоциированная с МПС, выявлена у 7% пациентов, чаще у детей с МПС I и МПС II. Первый функциональный класс сердечной недостаточности Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов (NYHA) в модификации Ross, выявлен у половины пациентов с МПС, остальные дети мели 2 и 3 ФК. На фоне ферментозаместительной терапии при динамическом наблюдении состояние сердечно-сосудистой системы оставалось стабильным, за исключением пациентов с синдромом Марото-Лами, которые чаще, чем другие больные, имели тяжелую патологию сердечно-сосудистой системы.

Впервые в России у пациентов с различными типами МПС была проведена оценка уровня NT-proBNP, как показателя тяжести сердечной недостаточности. При оценке взаимосвязи уровня NT-proBNP с выраженностью КМП отмечено, что пациенты с ремоделированием сердца имели более высокие значения пептида, чем без КМП. Определение уровня NT-proBNP, как маркера сердечной недостаточности, необходимо для адекватной оценки состояния пациента и эффективности проводимой терапии.

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. Выявлено, что при наличии полиморфизмов в генах плазминогена в сочетании с катетеризацией периферических вен более чем в 70% случаев может развиваться венозный тромбоз. В случае присоединения к этому такого фактора риска как хирургическая операция, вероятность тромбоза возрастает в несколько раз и может составить 87%.

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.

Синдром обструктивного апноэ во сне достаточно часто наблюдается у пациентов с различными типами МПС. По мере прогрессирования заболевания дыхательные нарушения становятся более выраженными. Каждый второй ребенок с синдромом Хантера имел нарушения дыхания во сне. Ухудшение течения СОАС с возрастом связано с прогрессированием клинической картины заболевания. Учитывая снижение показателей с возрастом, диагностика СОАС остается важной для пациентов. Поэтому целесообразно регулярное проведение оценки респираторной функции, в том числе во сне.

Респираторные нарушения являются основной причиной обструктивного апноэ сна и встречаются в различной степени выраженности при мукополисахаридозах I, II и VI типов. Дыхательные нарушения могут оставаться незамеченными в течение многих лет. Оценка легочной функции у больных с МПС остается важной задачей для профилактики развития тяжелых осложнений. Полисомнография должна выполняться у всех пациентов после установления диагноза, а также в динамике, с периодичностью не менее 1 раза в год.

При нарушении дыхания во сне, необходимо провести коррекцию состояния пациента: удаление увеличенных аденоидов и миндалин, при необходимости - применение постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP).

Важно проводить поддерживающую терапию различными методами для сохранения оптимального функционального состояния. Все пациенты должны регулярно вакцинироваться, в том числе получать прививки от пневмококковой инфекции, возбудителей гриппа, гемофильной инфекции и т.д.

Для мукополисахаридозов I, II, IV, VI и VII типов разработана ферментозаместительная терапия. На основании проведенного нами исследования доказано, что ранее назначение ФЗТ способствует предотвращению ухудшения состояния ребенка, прогрессированию кардиоваскулярной симптоматики, улучшает качество жизни пациента. Позднее начало ФЗТ по отношению к возрасту постановки диагноза было связано с экономическими трудностями, низкой информированностью врачей о возможностях ФЗТ, непониманием родителей. Наличие федерального финансирования ФЗТ для МПС I, II и VI типов существенно улучшит ситуацию с получением препарата для пациентов с данными заболеваниями.

На основании проведенных нами исследований, совместно с коллегами были разработаны методические рекомендации и указания по ранней диагностике мукополисахаридозов, методические рекомендации по разным типам МПС.

Мультидисциплинарный, персонифицированный подход к пациентам с редкими заболеваниями, в частности, с мукополисахаридозами – это возможность оказать качественную, всестороннюю помощь ребенку и его семье.

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 гипертензией (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 СОКРАЩЕНИЙ

- АГ - артериальная гипертензия
- АД - артериальное давление
- АПФ - ангиотензинпревращающий фермент
- ГАГ - гликозаминогликаны
- ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия
- ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки
- ДМПП - дефект межпредсердной перегородки
- ИАГ - индекс апноэ- гипопное
- ИД - индекс десатурации
- ИМТ - индекс массы тела
- КА - коарктация аорты
- КМП - кардиомиопатия
- ЛЖ - левый желудочек
- МЖП - межжелудочковая перегородка
- МПС - мукополисахаридоз
- ОАП - открытый артериальный проток
- СМАД - суточное мониторирование артериального давления
- СОАС - синдром абструктивного апноэ сна
- СРАР - постоянное положительное давление в дыхательных путях
- ТБС - тазобедренный сустав
- ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- ФЗТ - ферментозаместительная терапия
- ФК - функциональный класс
- ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

ЭХО-КГ - эхокардиография

F2 - ген, кодирующий фактор коагуляции II (протромбин)

F5 - ген, кодирующий фактор коагуляции V (фактор Лейдена)

FGB - ген, кодирующий фибриноген β

ITGB3 - ген, кодирующий субъединицу IIIa интегрина тромбоцитов α IIb β 3

MP - митральная регургитация

MTHFR - ген, кодирующий редуктазу 5, 10-метилентетрагидрофолата

MTR - ген, кодирующий метионин синтазу

MTRR - ген, кодирующий редуктазу синтеза метионин

NT- proBNP - предшественник мозгового натрийуретического пептида

NYHA - классификация сердечной недостаточности

PLANH1 - ген, кодирующий ингибитор активатора плазминогена типа 1

SpO₂ - насыщение крови кислородом

XCH - хроническая сердечная недостаточность

Список литературы

1. Айкарди Ж. Заболевания нервной системы у детей // М.: Лаборатория знаний. - 2013. - 568 С.
2. Амосова К.М. Классификация кардиомиопатий: рекомендации рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда Европейского общества кардиологов. Сердце и сосуды // 2009.- № 2- С. 18-24.
3. Бучинская Н.В., Костик М.М. [и др.] Скелетные проявления при мукополисахаридозах разных типов // Гении ортопедии. - 2014. - № 2 - С. 81-90.
4. Воинова В.Ю., Семячкина А.Н. [и др.] Мукополисахаридоз VI типа (Синдром Марото—Лами): Клинические проявления, диагностика и лечение // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014 - № 4 - С. 2-23.
5. Герасименко Н.Ф. 4-Пмедицина – новое направление развития здравоохранения// Федеральный справочник: Здравоохранение России. Т.13, М., Издательский центр «Президент» - 2013. - С. 93-96.
6. Гинтер Е.К., Зинченко Р.А. Наследственные болезни в Российских популяциях. Вестник ВОГиС, 2006, № 10 (1) - С.106-125.
7. Зотова Т.Ю., Мяндина Г.И. [и др.] Влияние полиморфизма гена ITGB3 на частоту развития артериальной гипертензии у больных с острым коронарным синдромом // Клиническая медицина.- 2013 - № 8 (91) - С. 22–24.
8. Краснопольская К.Д., Воскобоева Е.Ю. [и др.]. Идентификация мутаций в гене арилсульфатазы в у российских больных с мукополисахаридозом типа VI // Генетика - 2000 -№ 6 - С. 837-843.
9. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М.: РУССО - 2001 - 704 С.
10. Маянский Н.А., Басаргина Е.Н. Натрийуретические пептиды в практике детского кардиолога // Вопросы диагностики в педиатрии. -2009- № 2. - С. 12-16.

11. Михайлова Л.К., Полякова О.А. [и др.] Поздняя диагностика мукополисахаридоза VI типа (Синдром Марото — Лами) // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова - 2017 - № 3 –С. 51-55
12. Моисеев С.В., Новиков П.И. [и др.] Мукополисахаридоз VI типа у взрослых // Клиническая фармакология и терапия - 2011 - № 1 - С.72-79
13. Мяндина Г.И., Зотова Т.Ю. [и др.] Полиморфизмы генов ITGB3 и протромбина среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца // The journal of scientific articles “Health & education millennium - 2014 - № 16(4) - С. 56–59.
14. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований // М.: Медицина, 2006 - 544 С.
15. Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы // М.: ИМА-ПРЕСС - 2013 - 248 - С.: 13.
16. Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей // М.: Медицина - 2001 - 432 С.
17. Харрисон Т. Р. Внутренние болезни (пер. с англ.) // М., Медицина - 1996 - №. 8 - С. 250 -273.
18. Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. Пер. с англ. Под ред. Ю.В. Наточина. // М.: Бином - 2001 - 446 с.
19. Abreu S., Hayden [et al.] Growth plate pathology in felinke mucopolysaccharidosis VI // Calcif. Tissue Int. - 1995 - P. 185-190.
20. ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines // Journal of the American College of Cardiology - 2011 - № 58 - P. 2703 - 2738.
21. Aguilar F., Nesser H. J. et al. Imaging modalities in valvular heart Disease // Curr. Cardiol. Rep. - 2008 - № 10 - P. 98 - 103.

22. Albert J., Fornace, J. D. [et al.] Crabtree Structure of the Human γ -Fibrinogen Gene // The Journal of biological chemistry // 1984 - Vol. 259 - № 20 - P. 12826 - 12830.
23. Albuquerque R. M. L, Liberalesso P.B. [et al.] Aspectos eletrencefalográficos em crianças com mucopolissacaridose // J. epilepsy clin. Neurophysiol. - 2010 - vol.16 - № 4 - P. 162 - 166.
24. Altarescu G., Renbaum P., Eldar-Geva T., Brooks B., Varshaver I., Avitzour M., Margalioth E. J. [et al.] Preventing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): PGD and establishing a Hunter (46, XX) stem cell line // Prenat. Diagn. - 2011 - P. 145 - 150.
25. Amartino H., R. Ceci B F. [et al.] Identification of 17 novel mutations in 40 Argentinean unrelated families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) // Mol. Genet. Metab. Rep. - 2014 - № 1 - P. 401 - 406.
26. Antoniou T., Kirvassilis G. [et al.] Mitral valve replacement and Hunter syndrome: case report // Heart Surg Forum - 2009 - № 12 - P. 54 - 56.
27. Arbustini E., Narula N. [et al.] The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians // J. Am. Coll. Cardiol. - 2014 - № 22 - P. 64(3). 304 - 318.
28. Arfi A., Richard M. [et al.] Innovative Therapeutic Approaches for Improving Patient Life Condition with a Neurological Lysosomal Disease // 2012 - P. 177 - 203.
29. Arn P., Wraith J. E. [et al.] Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry // J. Pediatr. - 2009 - № 154 - P. 859 - 864.
30. Ashworth J. L, Krus F. E. [et al.] Ocular manifestations in the Mucopolysaccharidosis // Clin. Experiment Ophthalmol. - 2010 - № 28 - P. 12 - 22.
31. Aslam R., van Bommel A. C. [et al.] Subjective and objective assessment of hand function in mucopolysaccharidosis IVa patient // JIMD Rep. - 2013 - № 9 - P. 59 - 65.

32. Atkins O'B. N., Stergiou G. [et al.] European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults // *Blood Pressure Monitoring* - 2010 - № 15(1) - P. 23 - 38.
33. Auffray C., Charron D. [et al.] Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future // *Genome Med.* - 2010 - № 2(8) - P. 57.
34. Azevedo A. C. Initial report from the Hunter Outcome Survey // *Genet. Med.* - 2008 - № 10 - P. 508 - 516.
35. Azevedo A. C., Schwartz I. V. [et al.] Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI // *Clin. Genet.* - 2004 - № 66 - P. 208 - 213.
36. Bach G., Eisenberg F. Jr. [et al.] The defect in the Hunter syndrome: deficiency of sulfiduronate sulfatase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* - 1973 - № 70(7) - P. 2134 - 2138.
37. Baehner F., Schmiedeskamp C. [et al.] Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany // *Inherit. Metab. Dis.* - 2005 - № 28(6) - P. 1011 - 1017.
38. Baglin T., Gray E. [et al.] Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia // *British Journal of Haematology* - 2010 - № 49 - P. 209-220.
39. Bajaj S. P., Joist J. H. New insights into how blood clots: implications for the use of APTT and PT as coagulation screening tests and in monitoring of anticoagulant therapy // *Semin. Thromb. Hemost.* - 1999 - № 25(4) - P. 407 - 418.
40. Ballenger C. E., Swift T. R. [et al.] Myelopathy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) // *Annals of Neurology* - 1980 - № 7(4) - P. 382 - 385.
41. Ballenger, C. E. [et al.] Compressive myelopathy in Mucopolysaccharidosis // *Annals of Neurology* - 1981 - № 9(4) - P. 413.

42. Balta G., Altay C. [et al.] PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs // *Am J Hematol.* - 2002 - № 71(2) - P. 89 - 93.
43. Barone R., Cocuzza M.D. [et al.] EEG features in patients with mucopolysaccharidoses III at different disease stages // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2016 - [et al.] № 39 - P. 186.
44. Barranger J. A., Cabrera-Salazar M. A. *Lysosomal storage disorder* // Berlin: Springer - 2007 - 574 P.
45. Barranger J. A. , Rice E. O. [et al.] Gene transfer approaches to the lysosomal storage disorder // *Neurochem. Res.* - 1999 - № 24(4) - P. 601 - 615.
46. Beck M., Arn P. [et al.] The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry // *Genet. Med.* - 2014 - № 16 - P. 759 - 765.
47. Beck M., Muenzer J. [et al.] Evaluation of disease severity in Mucopolysaccharidosis // *J. Pediatr. Rehab. Med.* - 2010 - №3 (1) - P. 39 -46.
48. Beesley C. E., Meaney C. A. [et al.] Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutation // *Hum. Genet.* - 2001 - № 109 - P. 503 - 511.
49. Beesley C.E., Jackson M. [et al.] Molecular defects in Sanfilippo syndrome type B (mucopolysaccharidosis IIIB) // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2005 - № 28 (5) - P. 759 - 767.
50. Benedik-Dolnicar M., Strmecki L. [et al.] Haemophilia A and mucopolysaccharidosis I-H (Hurler Syndrome): a case report // *Haematologica* - 2002 - № 87(8) - P. 30.
51. Berger K. I., Ayappa I. [et al.] Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep // *Chest* - 2001 - № 120 - P. 1231 - 1238.
52. Berger K. I., Fagondes S. C. [et al.] Respiratory and sleep disorders in Mucopolysaccharidosis // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2012 - № 36 - P. 201 -210.

53. Bodamer O. A. Clinical characteristics of MPS I patients in the MPS I Registry // The American Society of Human Genetics - №10 - 2007 - p. 120 - 125.
54. Bonanni P., Volzone A. [et al.] Nocturnal frontal lobe epilepsy in Mucopolysaccharidosis // Brain Dev. - 2014 - № 36(9) - P. 826 - 829.
55. Bots M. P., Elwood J. [et al.] Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe // J. Epidemiol. Community Health - 2002 - № 56 - P. 14 - 18.
56. Bowdin S., Ray P. N. [et al.] The genome clinic: a multidisciplinary approach to assessing the opportunities and challenges of integrating genomic analysis into clinical care // Hum. Mut. - 2015 - №35 - P. 513 - 519.
57. Bowers W.E. Christian de Duve and the discovery of lysosomes and peroxisomes // Cell biology - 1998 - №8 - P. 330 - 333.
58. Bozkurt B., Mann D. Use of biomarkers in the management of heart failure // Circulation - 2003 - № 107 - P. 1231 - 1233.
59. Brante G. Gargoylism: a Mucopolysaccharidosis // Scand. J. Clin. Lab. Invest. - 1952 - № 4(1) - P. 43 - 46.
60. Braunlin E. A., Berry J. M. [et al.] Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I // Am. J. Cardiol. - 2006 - № 98 - P. 416 - 418.
61. Braunlin E. A., Harmatz P. R. [et al.] Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management // J. Inherit. Metab. Dis. - 2011 - № 34 - P. 1183 - 1197.
62. Braunlin E. A., Hunter D. W. [et al.] Evaluation of coronary artery disease in the Hurler syndrome by angiography // Am. J. Cardiol. - 1992 - № 69 - P. 1487 - 1489.
63. Braunlin E. A., Rose A. G. [et al.] Coronary artery patency following long-term successful engraftment 14 years after bone marrow transplantation in the Hurler syndrome // Am. J. Cardiol. - 2001 - № 88 - P. 1075 - 1077.

64. Braunlin E. A., Stauffer N. R. [et al.] Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome // *Am. J. Cardiol.* - 2003 - № 92 - P. 882 - 886.
65. Breider M. A., Shull R. M. [et al.] Long-term effects of bone marrow transplantation in dogs with mucopolysaccharidosis I // *Am. J. Pathol.* - 1989 - № 134(3) - P. 677 - 692.
66. Briët E., van der Meer F. J. [et al.] The family history and inherited thrombophilia // *Br. Haematol.* - 1994 - № 87(2) - P. 348 - 352.
67. Brooks D. A., Gibson G. J. [et al.] An index case for the attenuated end of the mucopolysaccharidosis type VI clinical spectrum // *Mol. Genet. Metab.* - 2005 - № 85 - P. 236 - 238.
68. Broze G. J. The role of tissue factor pathway inhibitor in a revised coagulation cascade // *Semin. Haematol.* - 1992 - № 29(3) - P. 159 - 169.
69. Buhrman D., Thakkar K. [et al.] Natural history of Sanfilippo syndrome type A // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2014 - № 37 (3) - P. 431 - 437.
70. Butt C., Zheng H. [et al.] Combined carrier status of prothrombin 20210A and factor XIII-A Leu34 alleles as a strong risk factor for myocardial infarction: evidence of a gene-gene interaction // *Blood* - 2003 - № 110(8) - P. 3037 - 3041.
71. Byers S., Crawley A. C. [et al.] Enzyme replacement therapy in a feline model of MPS VI: modification of enzyme structure and dose frequency // *Pediatr. Res.* - 2000 - № 47 - P. 743 - 749.
72. Cahane M., Treister G. [et al.] Glaucoma in siblings with Morquio syndrome // *Br. J. Ophthalmol.* - 1990 - № 74 - P. 382 - 383.
73. Cannegieter S. C., Rosendaal F. R. [et al.] Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses // *Circulation* - 1994 - № 89(2) - P. 635 - 641.
74. Cantinotti M., Clerico A. [et al.] Clinical relevance of measurement of brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in pediatric cardiology // *Clin. Chim. Acta* - 2008 - № 390 - P. 12 - 22.

75. Cardoso-Santos A., Azevedo A. C. [et al.] Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength // *J. Pediatr.* - 2008 - P. 84.
76. Castilhos R.M., Blank D. [et al.] Severity score system for progressive myelopathy: development and validation of a new clinical scale // *Braz. J. Med. Biol. Res.* - 2012 - № 45(7) - P. 565 - 572.
77. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis // *Thromb. Haemost.* - 1999 - № 81(2) - P. 165 - 176.
78. Ceuterick C., Martin J.J. [et al.] Sanfilippo A disease in the fetus comparison with pre- and postnatal cases // *Neuropadiatrie* - 1980 - № 11 (2) - P. 176 - 185.
79. Chamoles N. A., Blanco M. B. [et al.] Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper // *Clin. Chem.* - 2001 - № 47 (12) - P. 2098 - 2102.
80. Chen M. R., Lin S. P. Cardiovascular changes in Mucopolysaccharidosis // *Taiwan. Acta Cardiol.* - 2005 - № 60 - P. 51 - 53.
81. Chen S. J., Li Y. W. [et al.] Bony changes in common Mucopolysaccharidosis // *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* - 1996 - № 37(3) - P. 178 - 184.
82. Chinawa J., Adimora G. [et al.] Clinical Presentation of Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter's Syndrome) // *Ann. Med. Health Sci. Res.* - 2012 - № 2(1) - P. 87 - 90.
83. Chiong M. A., Canon D. [et al.] Clinical, biochemical and molecular characteristics of Filipino patients with mucopolysaccharidosis type II - Hunter syndrome // *Orphanet J. Rare Dis.* - 2017 - №12 - P. 7.
84. Chobanian A. V., Bakris G. L. [et al.] The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *The JNC 7 Report. JAMA* - 2003 - №289 - P. 2560 - 2571.

85. Choy Y. S., Bhattacharya K. [et al.] Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI) // *Mol. Genet. Metab.* - 2015 - № 115(1) - P. 41 - 47.
86. Clarke L. A., Heppner J. Mucopolysaccharidosis Type I // *Gene Reviews* - 2016 - № 2 - P. 9 - 19.
87. Coelho J. C., Wajner M. [et al.] Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism // *Eur. J. Pediatr.* - 1997 - №156 - P. 650 - 654.
88. Cortese C., Motti C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular DISEASE // *Public Health Nutr.* - 2001 - №4 - P. 493 - 497.
89. Couprie P., Denis P. [et al.] Ocular manifestations in patients affected by Morquio syndrome (MPS IV) // *J. Fr. Ophthalmol.* - 2010 - № 33 - P. 617 - 622.
90. Crawley A., Ramsay S. [et al.] Monitoring dose response of enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis type VI by tandem mass spectrometry// *Pediatr. Res.* - 2004 - № 55 - P. 585 - 591.
91. Cripe, L. D., Moore, K. D. Structure of the gene for human coagulation factor V // *Biochemistry* - 1992 - № 31. - P. 3777 - 3785.
92. Cross E.M., Grant S. [et al.] An investigation of the middle and late behavioural phenotypes of Mucopolysaccharidosis Type III // *J. Neurodev. Disord.* - 2014 - № 6 (1) - P. 46.
93. Cudry S., Tigaud I. [et al.] MPS II in females: molecular basis of two different cases // *J. Med. Genet.* - 2000 - № 37(10) - P. 29.
94. Da Silva Franco J. F. [et al.] Mucopolysaccharidosis type I, II and VI and response to enzyme replacement therapy: Results from a single-center case series study // *Intractable Rare Dis. Res.* - 2017 - № 6(3) - P. 183 - 189.
95. D'Aco K., Underhill L. [et al.] Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry // *Eur. J. Pediatr.* - 2012 - № 171 - P. 911 - 919.

96. Dangel J. H. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders - clinical and echocardiographic findings in 64 patients // *Eur. J. Pediatr.* - 1998 - № 157 - P. 534 - 538.
97. Dangel M. E., Tsou B. H. Retinal involvement in Morquio's syndrome (MPS IV) // *Ann Ophthalmol.* - 1985 - № 17 - P. 349 - 354.
98. Davies M. J. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis // *Thromb. Res.* - 1996 - № 82(1) - P. 1 - 3 2.
99. Davison J. E, Kearney S. [et al.] Intellectual and neurological functioning in Morquio syndrome (MPS IVa) // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2013 - № 36 - P. 323 - 328.
100. Dawson S., Wiman B. [et al.] The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells // *J. Biol. Chem.* - 1993 - № 268(15) - P. 739 - 745.
101. De Bruijn S.F., Stam J. [et al.] Case-control study of risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users and in [correction of who are] carriers of hereditary prothrombotic conditions // *The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. BMJ* - 1998 - № 316 - P. 589 - 592.
102. De Carvalho Lopes J. [et al.] Polysomnographic Characteristics of Patients with Mucopolysaccharidosis VI Under-going Enzyme Replacement Therapy // *J. Sleep Med. Disord.* - 2015 - № 2(2) - P. 1016.
103. De Maat M., Kastelein J. [et al.] 455G/A polymorphism of the beta-fibrinogen gene is associated with the progression of coronary atherosclerosis in symptomatic men: proposed role for an acute-phase reaction pattern of fibrinogen // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 1998 - № 18(2) - P. 265 - 271.
104. De Moerloose P., Casini A. [et al.] Congenital fibrinogen disorders: an update // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* - 2013 - № 39(6) - P. 585 - 595.

105. Desaire H., Leary J. A. Detection and quantification of the sulfated disaccharides in chondroitin sulfate by electrospray tandem mass spectrometry // *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* - 2000 - № 11 - P. 916 - 920.
106. Dhawale A., Church C. [et al.] Gait pattern and lower extremity alignment in children with Morquio syndrome // *J. Pediatr. Orthop. B.* - 2013 - № 22 - P. 59 - 62.
107. Dierks T., Dickmanns A. [et al.] Molecular basis for multiple sulfatase deficiency and catalytic mechanism for formylglycine generation of the human formylglycinegenerating enzyme // *Cell* - 2005 - № 121 - P. 541 - 552.
108. Dilber E., Celiker A. [et al.] Permanent transfemoral pacemaker implantation in a child with Maroteaux Lamy syndrome // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* - 2002 - № 25 - P. 1784 - 1785.
109. Doix S., Mahrousseh M. [et al.] Factor V Leiden and myocardial infarction: a case, review of the literature with a meta-analysis // *Ann. Cardiol. Angeiol.* - 2003 - № 52 - P. 143 - 149.
110. Donahue B. S. Factor V Leiden and Perioperative Risk // *Anesth. Analg.* - 2004 - № 98 - P. 1623 - 1634.
111. Dornelles A.D., Pinto L. [et al.] Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis Type I among patients followed within the MPS Brazil Network // *Genetics and Molecular Biology* - 2014 - № 37(1) - P. 23 - 29.
112. Douketis J., Tosetto A. [et al.] Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis // *BMJ* - 2011 - № 342 - P. 813.
113. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia // *Thromb. Diath. Haemorrh.* - 1965 - №13 - P. 516 - 530.
114. Elliott P., Andersson B. [et al.] Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group

- on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur. Heart J.* - 2008 - № 29 - P. 270 - 276.
115. Emanuel R W. Gargoylism with cardiovascular involvement in two brothers // *Br. Heart J.* - 1954 - № 16 - P. 417 - 422.
 116. Emeis J. J. The control of tPA and PAI-1 secretion from the vessel wall // *Vasc. Med. Rev.* - 1995 - № 6 - P. 153 - 166.
 117. Emmerich J., Rosendaal F. [et al.] Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism - pooled analysis of 8 case control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study group for pooled-analysis in venous thromboembolism // *Thromb Haemost.* - 2001 - № 86 - P. 809 - 816.
 118. Enright P. L., Sherrill D. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults // *Am. J. Respir. Crit. Care*, 1998 - № 158 - P. 1384 - 1387.
 119. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery Diseases // *European Heart Journal* - 2011 - № 32 - P. 2851 - 2906.
 120. Escolar M. L., Jones S. [et al.] Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorder // *Mol. Genet. Metab.* - 2017 - № 10 - P. 35 - 40.
 121. Esko J. D., Selleck S.B. Order out of chaos: assembly of ligand binding sites in heparan sulfate // *Annu. Rev. Biochem.* - 2001 - № 71 - P. 435 - 447.
 122. Esmon C.T., Taylor F.B., Snow T.R. Inflammation and coagulation: linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C. *Thromb Haemost.* - 2004 - № 6 - P. 354 - 360.
 123. Evans P. R. Tay-Sachs disease: a centenary // *Archives of disease in childhood* - 1987 - № 62 - P. 1056 - 1059.
 124. Fahnehjelm K. T., Ashworth J. [et al.] Clinical guidelines for diagnosing and managing ocular manifestations in children with Mucopolysaccharidosis // *Acta Ophthalmol.* - 2012 - № 90 - P. 595 - 602.

125. Farajzadeh M., Bargahi N. [et al.] Polymorphisms in thrombophilic genes are associated with deep venous thromboembolism in an Iranian population // *Meta Gene* – 2014 - № 2 - P. 505 - 513.
126. Fesslová V., Corti P. [et al.] The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the Mucopolysaccharidosis // *Cardiol. Young* - 2009 - № 19 - P. 170 - 178.
127. Field R., Buchanan J. [et al.] Bone-marrow transplantation in Hurler's syndrome. Effect on skeletal development // *J. Bone Joint Surg. Br.* - 1994 - № 76(6) - P. 975 - 981.
128. Fleming D.R., Hensee - Downey P.J. [et al.] The use of partially HLA-mismatched donors for allogenic transplantation in patients with mucopolysaccharidosis 1 // *Pediatric Transplantation* - 1998 - № 4 - P. 299 - 304.
129. Foka Z.J., Lambropoulos A.F. [et al.] Factor V Leiden and prothrombin G 20210A mutations, but not methylentetrahydrofolatereductase C677T, are associated with recurrent miscarriages // *Hum. Reprod.* - 2000 - № 15 - P. 458 - 462.
130. Folsom M., Tsai M. [et al.] A prospective study of venous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors // *Blood* - 2002 - № 99 - P. 2720 - 2725.
131. Fong L. V., Menahem S. [et al.] Endocardial fibroelastosis in mucopolysaccharidosis type VI // *Clin. Cardiol.* - 1987 - № 10 - P. 362 - 364.
132. Franco J. F. [et al.] Mucopolysaccharidosis type I, II and VI and response to enzyme replacement therapy: Results from a single-center case series study // *Intractable & Rare Diseases res.* - 2017 - № 6(3) - P. 183 - 190.
133. Frenkel E.P., Bick R.L. Prothrombin G20210A gene mutation, heparin cofactor II defects, primary (essential) thrombocythemia, and thrombohemorrhagis manifestations // *Seminars in thrombosis and hemostasis* - 1999 - №4 - P. 25.

134. Froissart R., Da Silva I. M. [et al.] Mucopolysaccharidosis type II: An update on mutation spectrum // *Acta Paediatr. Supp.* - 2007 - № 96 - P. 71 - 77.
135. Froissart R., Maire I. [et al.] Identification of iduronate sulfatase gene alterations in 70 unrelated Hunter patient // *Clin. Genet.* - 1998 - № 53(5) - P. 362 - 368.
136. Furujo M., Kosuga M. [et al.] Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-Year follow up // *Mol. Genet. Metab. Rep.* - 2017 - № 13 - P. 69-75.
137. Gabrielli O., Clarke L. A. [et al.] 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC // Med. Genet.* - 2016 - № 14 - P. 17 - 19.
138. Gabrielli O., Clarke L. [et al.] Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up // *Pediatrics* - 2009 - № 125 - P. 183 - 187.
139. Gabrielli O., Coppa G.V. [et al.] An adult Sanfilippo type A patient with homozygous mutation R206P in the sulfamidase gene // *Am. J. Med. Genet.* - 2005 - № 133 (1) - P. 85 - 89.
140. Gachet C., Cazenave J.P. ADP induced blood platelet activation: a review // *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* - 1991 - № 33(5) - P. 347 - 358.
141. Gail C., Summers J. Ocular manifestations as key features for diagnosing Mucopolysaccharidosis // *Rheumatology* - 2011- №50 - P. 34 - 40.
142. Gaucher P. C. E. De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie [academic thesis] // Paris, France - 1882.
143. Geerts W.H., Bergqvist D. [et al.] Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practiceguidelines // *Chest* - 2008 - № 133 - P. 381 - 453.
144. Gerry A. F. N., Björn D. Factor V and Thrombotic DISEASE // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* - 2002 - №22 - P. 530 - 538.

145. Ginzburg A. S., Önal E. [et al.] Successful use of nasal-CPAP for obstructive sleep apnea in Hunter syndrome with diffuse airway involvement // *Chest* - 1990 - № 97 - P. 1496 - 1498.
146. Gitschier J., Drayna D. [et al.] Genetic mapping and diagnosis of haemophilia A achieved through a BclII polymorphism in the factor VIII gene // *Nature* - 1985 - № 314(6013) - P. 738 - 740.
147. Giugliani R., Federhen A. [et al.] Emerging treatment options for the mucopolysaccharidoses // *Res. and Rep. in Endocrine Disorders* - 2012 - № 2 - P. 553 - 564.
148. Globits S., Frank H. [et al.] Atrial natriuretic peptide release is more dependent on atrial filling volume than on filling pressure in chronic congestive heart failure // *Am. Heart J.* - 1998 - № 135 - P. 592 - 597.
149. Gómez A. M., García-Robles R. [et al.] Estimation of the mucopolysaccharidoses frequencies and cluster analysis in the Colombian provinces of Cundinamarca and Boyacá // *Biomedica* - 2012 - № 32(4) - P. 602 - 609.
150. Grande-Allen K. J., Griffin B. P. [et al.] Glycosaminoglycan profiles of myxomatous mitral leaflets and chordae parallel the severity of mechanical alterations // *J. A. Coll. Cardiol.* - 2003 - № 42 - p. 271 - 277.
151. Green P. M., Bentley D. R. [et al.] Molecular pathology of haemophilia // *B. EMBO J.* - 1989 - № 8(4) - P. 1067 - 1072.
152. Gregor P., Čurila K. Medical treatment of hypertrophic cardiomyopathy - What do we know about it today? // *Cor et Vasa* - 2015 - № 57 - P. 219 - 224.
153. Guffon N., Bertrand Y. [et al.] Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years // *J. Pediatr.* - 2009 - № 154 - P. 733 - 737.
154. Guillard J. C., Favier A. [et al.] Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease? // *Pathol. Biol.* - 2003 - № 51(2) - P. 101 - 110.

155. Hall C. W., Neufeld E. F. The defect in Hurler and Hunter's syndromes: faulty degradation of Mucopolysaccharidosis // Proc. Natl. Acad. Sci. - 1968 - № 60(2) - P. 699 - 701.
156. Handin R.I. DAMI cell line // Blood – 1999 - № 89(11) - P. 4238.
157. Harmatz P. Tracheostomy Reversal in an MPS VI Patient due to improved pulmonary function while on enzyme replacement therapy (ERT) // 15th Annual ACMG Meeting - 2008 - P. 211 - 219.
158. Harmatz P., Giugliani R. [et al.] Long-term followup of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4- sulfatase // Mol. Genet. Metab. - 2008 - № 94 - P. 469 - 475.
159. Harmatz P., Mengel K. E. [et al.] The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A // Mol. Genet. Metab. - 2013 - № 109 - P. 54 - 61.
160. Harmatz P., Yu Z F. [et al.] Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase // J. Inherit. Metab. Dis. - 2010 - № 33 - P. 51 - 60.
161. Harmatz P., Cattaneo F. [et al.] Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis // Mol. Genet. Metab. - 2018 - № 124(2) - P. 152 - 160.
162. Harmatz P., Whitley C. B. [et al.] Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome) // J. Pediatr. - 2004 - № 144 - P. 574 - 580.
163. Hayflick S., Rowe S. [et al.] Acute infantile cardiomyopathy as a presenting feature of mucopolysaccharidosis VI // J. Pediatr. - 1992 - № 120 - P. 226 - 272.

164. Hendriksz C. G., Berger K. I. [et al.] International Guidelines for the Management and Treatment of Morquio A Syndrome // *Am. J. Med. Genet.* - 2015 - № 167 - P. 11 - 25.
165. Hendriksz C. J., Harmatz P. [et al.] Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA // *Mol. Genet. Metab.* - 2013 - № 110 - P. 54 - 64.
166. Hendriksz C.J., Al-Jawad M. [et al.] Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA // *J. Inher. Metab. Dis.* - 2013 - № 36 - P. 309 - 320.
167. Hers H. G. A-Glucosidase deficiency in generalized glycogen-storage disease (Pompe's disease) // *Biochemical Journal* - 1963 - № 86 (1) - P. 11 - 16.
168. Hinek A., Wilson S. E. Impaired elastogenesis in Hurler disease. Dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastinbinding protein and elastic fiber assembly // *Am. J. Pathol.* - 2000 - № 156 - P. 925 - 938.
169. Holt J. B., Poe M. D. [et al.] Natural progression of neurological disease in mucopolysaccharidosis type II // *Pediatrics* - 2011 - № 127 - P. 1258 - 1265.
170. Holzhauser S., Goldenberg N. A. [et al.] Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and the familial risk of thromboembolism: an observational study // *Blood* - 2012 - № 120 - P. 1510 - 1515.
171. Hopwood J. J, Elliott H. [et al.] Diagnosis of Maroteaux-Lamy syndrome by the use of radiolabelled oligosaccharides as substrates for the determination of arylsulphatase B activity // *Biochem J.* - 1986 - № 234(5) P. 550 - 514.
172. Hunter C. A. Rare disease in two brothers// *Proc. R. Soc. Med.* - 1917 № 10 - P. 104 - 116.
173. Hurler G. Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem // *Zeitschrift für Kinderheilkunde* - 1919 - № 24 - P. 220 - 223.
174. Iwamoto M., Nawa Y. [et al.] Ocular histopathology and ultrastructure of Morquio syndrome (systemic mucopolysaccharidosis IV A) // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* - 1990 - № 228 - P. 342 - 349.

175. Jacques P. F., Rosenberg I. H. [et al.] Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1999 - № 69 - P. 482 - 489.
176. James D., Douketis A. C. [et al.] Perioperative Management of Antithrombotic Therapy // *Chest* - 2012 - № 141 (2) - P.326 - 350.
177. Januzzi J.L. Natriuretic peptide testing: A window into the diagnosis and prognosis of heart failure, Cleveland // *Clin. J. Med.* - 2006 - № 73. - P. 149 - 152.
178. Jezyk P. F., Haskins M. E. [et al.] Mucopolysaccharidosis in a cat with arylsulfatase B deficiency: a model of Maroteaux-Lamy syndrome // *Science* - 1977 - № 198 - P. 834 - 836.
179. Johansson L., Hedner U. [et al.] Familial antithrombin III deficiency as pathogenesis of deep venous thrombosi // *Acta Med. Scand.* - 1978 - № 204(6) - P. 491 - 495.
180. John A., Fagondes S. [et al.] Sleep abnormalities in untreated patients with mucopolysaccharidosis type VI // *Am. J. Med. Genet.* - 2011 - № 155A - P. 1546 - 1551.
181. Johns M.C., Stephenson C. Amino: terminal pro: B - type natriuretic peptide testing in neonatal and pediatric patient // *Am. J. Cardiol.* - 2008 - № 101. - P. 76 - 81.
182. Jones S. A., Almásy Z. [et al.] Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II: a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS) // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2009 - № 32 (4) - P. 534 - 543.
183. Jood K., J. Danielson [et al.] Fibrinogen gene variation and ischemic stroke // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* - 2008 - № 6 - P. 897 - 904.
184. Kahleová R., Palyzová D. [et al.] Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins // *Am. J. Hypertens.* - 2002 - № 15 - P. 857 - 864.

185. Kakkis E. D., Muenzer J. [et al.] Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I // *N. Engl. J. Med.* - 2001 - № 344(3) - P. 182 - 188.
186. Kampmann C., Beck M. [et al.] Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome // *J. Pediatr.* - 2011 - № 159(2) - P. 327 - 331.
187. Kampmann C., Wiethoff C. M. [et al.] Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe // *Heart* - 2000 - № 83 - P. 667 - 672.
188. Kanaji T., Okamura T. [et al.] A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-untranslated region of the coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level // *Blood* - 1998 - № 91(6) - P. 2010 - 2014.
189. Karageorgos L., Brooks D. [et al.] Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patient // *Hum. Mutat.* - 2007 - № 28(9) - P. 897 - 903.
190. Kariya S.I., Schachern P. [et al.] Inner ear changes in mucopolysaccharidosis type I/Hurler syndrome // *Otol. Neurotol.* - 2012 - № 8 - P. 1323 - 1327.
191. Käsman-Kellner B., Weindler J. [et al.] Ocular changes in mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A syndrome) and long-term results of perforating keratoplasty // *Ophthalmologica* - 1999 - № 213 - P. 200 - 205.
192. Kazanegra R., Van Cheng, Garcia A. [et al.] A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with filling wedge pressure in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study // *J. Car. Fail.* - 2001 - № 7 - P. 21 - 22.
193. Keller C., Briner J. [et al.] Mucopolysaccharidosis 6-A (Maroteaux-Lamy disease): comparison of clinical and pathologico-anatomic findings in a 27-year-old patient // *Helv. Paediatr. Acta* - 1987 - № 42 - P. 317 - 333.

194. Kenneth I., Simone C. [et al.] Respiratory and sleep disorders in Mucopolysaccharidosis // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2013 - № 36(2) - P. 201 - 210.
195. Kettles D. I., Sheppard M. [et al.] Leftventricular aneurysm, aortic valve disease and coronary narrowing in a patient with Hunter's syndrome // *Cardiovasc. Pathol.* - 2002 - № 11 - P. 94 - 99.
196. Kevin O., Maher H. R. [et al.] B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Critical Heart Disease // *Childr. Pediatrics.* - № 121 - № 6 - 2008 - P. 1484 - 1488.
197. Kim R. J., Becker R. C. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies // *Am. Heart. J.* - 2003 - № 146 (6) - P. 948 - 957.
198. Klane K. [et al.] Orthopaedic aspects of Mucopolysaccharidosis // *Rheumatology* - 2011 - № 50 - P. 26 -33.
199. Klerk M., Verhoef P. [et al.] MTHFR Studies Collaboration Group. MTHFR 677C-->T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis // *JAMA* - 2002 - № 288(16) - P. 2023 - 2031.
200. Klionsky D. J. Autophagy revisited a conversation with Christian de Duve // *Autophagy* - 2012 - № 4 - P. 740 - 774.
201. Koseoglu S. T., Harmatz P. [et al.] Reversed papilledema in an MPS VI patient with galsulfase (Naglazyme) Therapy // *Intm Ophthalmol.* - 2009 - № 29 - P. 267 - 269.
202. Koster T., Rosendaal F. R. [et al.] Hageman's factor and deep-vein thrombosis: Leiden thrombophilia Study // *Br. J. Haematol.* - 1994 - № 87(2) - P. 422 - 424.
203. Kourouklis S., Chatzis D. [et al.] Outlet type of interventricular septal defect in SanFilippo type-B syndrome // *Int. J. Cardiol.* - 2007 - № 122 - P. 4-5.
204. Kraiem S., Lahidheb D. [et al.] Mitral stenosis secondary to Hurler's syndrome // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 2001 - № 94 - P. 153 - 156.

205. Kresse H., Neufeld E.F. The Sanfilippo A corrective factor. Purification and mode of action // *J. Biol. Chem.* - 1972 - № 247 (7) - p. 2164 - 2170.
206. Kresse H., Wiesmann U. [et al.] Biochemical heterogeneity of the Sanfilippo syndrome: preliminary characterization of two deficient factors// *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1971 - № 42 (5) - P. 892 - 898.
207. Krovetz L. J., Lorincz A. E. [et al.] Cardiovascular manifestations of the Hurler syndrome. Hemodynamic and angiocardigraphic observations in 15 patient // *Circulation* - 1965 - № 31 - P. 132 - 141.
208. Kuhle S., Massicotte P. [et al.] Systemic thromboembolism in children. Data from the 1-800-NO-CLOTS Consultation Service // *Thromb. Haemost.* - 2004 - № 92 - P. 722 - 728.
209. Lachman RS. Taybi and Lachman's radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasia // 5th ed. Philadelphia, Pa - Mosby - 2007 - 1408 P.
210. Lancellotti S., De Cristofaro R. Congenital prothrombin deficiency // *Semin. Thromb. Hemost.* - 2009 - № 35 - P. 367 - 381.
211. Lane D. A, Mannucci P. M. [et al.] Inherited thrombophilia: part 1 // *Thromb. Haemost.* - 1996 - № 76 - P. 651 - 662.
212. Latif N., Sarathchandra P. [et al.] Localization and pattern of expression of extracellular matrix components in human heart valves // *J. Heart. Valve Dis.* - 2005 - № 14 - P. 218 - 227.
213. Law Y. M., Keller B. B. [et al.] Usefulness of plasma B: type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease // *Am. J. Cardiol.* - 2005 - № 95 - P. 474 - 478.
214. Leal G. N., de Paula A. C. [et al.] Echocardiographic study of paediatric patients with Mucopolysaccharidosis // *Cardiol. Young* - 2010 - № 20 - P. 254 - 261.
215. Leboulanger N., Louis B. [et al.] Analysis of the upper airway by the acoustic reflection method in children with Mucopolysaccharidosis // *Pediatr. Pulmonol.* - 2011 - № 46 - P. 587 - 594.

216. Leighton S., Papsin B. [et al.] Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidosis // *Int. J. Pediatr.* - 2001 - № 58 - P. 127 - 138.
217. Leone A., Rigante D. [et al.] Spinal involvement in mucopolysaccharidoses: a review // *Childs. Nerv. Syst.* - 2015 - № 31(2) - P. 203 - 212.
218. Leslie T., Siddiqui M. A. R. [et al.] Morquio syndrome: Electron microscopic findings // *Br. J. Ophthalmol.* - 2005 - № 89 - P. 925 – 926.
219. Li P., Bellows A. [et al.] Molecular basis of iduronate-2-sulphatase gene mutations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) // *J. Med. Genet.* - 1999 - № 36(1) - P. 21 - 27.
220. Lijfering W. M., Rosendaal F. R. [et al.] Risk factors for venous thrombosis - current understanding from an epidemiological point of view // *Br. J. Haematol.* - 2010 - № 149(6) - P. 824 - 833.
221. Lin H. Y., Chen M. R. [et al.] Polysomnographic characteristics in patients with Mucopolysaccharidosis // *Pediatr. Pulmonol.* - 2010 - № 45 - P. 1205.
222. Lindsay S. The cardiovascular system in gargoylism // *Br. Heart. J.* - 1950 - № 12 - P. 17 - 32.
223. Litjens T., Baker E. G. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulphatase // *Hum. Genet.* - 1989 - № 82 - P. 67 - 68.
224. Longdon K., Pennock C. A. Abnormal keratan sulphate excretion // *Ann. Clin. Biochem.* - 1979 - № 16 - P. 152.
225. Lopez L., Colan S. D. [et al.] Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart disease // *Council J. Am. Soc. Echocardiogr.* - 2010 - № 24 - P. 465 - 495.
226. Luo M., Li J., Sun X. [et al.] Interactions among Candidate Genes Selected by Meta-Analyses Resulting in Higher Risk of Ischemic Stroke in a Chinese Population // *PLoS. One.* - 2015 - № 10(12) - P. 145 - 399.

227. Lyon G., Kolodny E. H. [et al.] *Neurology of Hereditary Metabolic Disease of Children* // NY: McGraw-Hill - 2006 - 542 P.
228. Ma X., Tittiger M. [et al.] Upregulation of elastase proteins results in aortic dilatation in mucopolysaccharidosis I mice // *Mol. Genet. Metab.* - 2008 - № 94 - P. 98 - 304.
229. Maeda K., Tsutamoto T. [et al.] Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction // *Am. Heart. J.* - 1998 - № 135 - P. 825 - 832.
230. Malm G., Gustafsson B. [et al.] Outcome in six children with mucopolysaccharidosis type IH, Hurler syndrome, after haematopoietic stem cell transplantation (HHSCT) // *Acta Paediatr.* - 2008 - № 97 - P. 1108 - 1112.
231. Malm G., Lund A. M. [et al.] Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence // *Acta Paediatr.* 2008 - № 97 - P. 1577 - 1581.
232. Mannucci P. M., Asselta R. [et al.] The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature DISEASE // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* - 2007 - № 8 - P. 2116 - 2121.
233. Marchiori A., Mosena L. [et al.] The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies // *Haematologica* - 2007 - № 92(8) - P. 1107 - 1114.
234. Maron B. J., Towbin J. A. [et al.] Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee // *Circulation* - 2006 - № 113 - P. 1807 - 1816.
235. Maroteaux P., Leveque B. [et al.] A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B // *Presse Med.* - 1963 - № 71 - P. 1849 - 1852.

236. Martin R., Beck M. [et al.] Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Pediatrics* - 2008 - № 121 (2) - P. 377 - 386.
237. Martins A. M., Dualibi A. P. [et al.] Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *The Journal of Pediatrics* // 2009 - № 155 (4) - P. 2.
238. Martiskainen M., Pohjasvaara T. [et al.] Fibrinogen gene promoter -455 A allele as a risk factor for lacunar stroke // *Stroke* - 2003 - № 34 - P. 886 - 891.
239. Mary E., Sweet B. A. [et al.] Genetic Infiltrative Cardiomyopathies // *Heart Failure Clinics* - 2018 - № 14 - P. 215 - 224.
240. Matte U., Yogalingam G. [et al.] Identification and characterization of 13 new mutations in mucopolysaccharidosis type I patient // *Mol. Genet. Metab.* - 2003 - № 78 - P. 37 - 43.
241. McGill J. J., Inwood A. C. [et al.] Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age – a sibling control study // *Clin. Genet.* - 2010 - № 77 - P. 492 - 498.
242. McKusick V. A. The nosology of the mucopolysaccharidosis // *Am. J. Med.* - 1969 - № 47 - P. 730 - 747.
243. McKusick V. A., Kaplan D. [et al.] The genetic mucopolysaccharidosis // *Medicine* - 1965 - № 44 - P. 445 - 483. .
244. Mehta A., Winchester B. *Lysosomal Storage Disease: A Practical Guide* // NY: Wiley-Blackwell - 2012 - 198 P.
245. Mellies U., Ragette R. [et al.] Daytime predictors of sleep disordered breathing in children and adolescents with neuromuscular disorder // *Neuromuscul. Disord.* - 2003 - № 13 - P. 123 - 128.
246. Metcalf J. A., Linders B. [et al.] Upregulation of elastase activity in aorta in mucopolysaccharidosis I and VII dogs may be due to increased cytokine expression // *Mol. Genet. Metab.* - 2009 - № 99 - P. 396 - 407.

247. Meyer A., Kossow K. [et al.] Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A) // *Pediatrics* - 2007 - № 120 (5) - P. 1255 - 1261.
248. Michael B., Agnelli S. G. [et al.] Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism // *J. Thromb. Thrombolysis* - 2016 - № 41 - P. 32 - 67.
249. Michelson A. D. Platelet function testing in cardiovascular Diseases // *Circulation* - 2004 - № 110 - P. 489 - 493.
250. Minakata K., Konishi Y. [et al.] Surgical treatment for Scheie's syndrome (mucopolysaccharidosis type I-S) // *Jpn. Circ. J.* - 1998 - № 62 - P. 700 - 703.
251. Mir T.S., Haun C. [et al.] Utility of N: terminal brain natriuretic peptide plasma concentrations in comparison to lactate and troponin in children with congenital heart disease following openheart surgery // *Pediatr. Cardiol.* - 2006 - № 27 - P. 209 - 216.
252. Mir T.S., Marohn S. [et al.] Plasma concentrations of N-terminal pro: brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure // *Pediatrics* - 2002. - P. 110 - 114.
253. Misumi I., Chikazawa S. [et al.] Atrioventricular block and diastolic dysfunction in a patient with Sanfilippo C // *Intern. Med.* 2010 - №. 49 - P. 2313 - 2316.
254. Mohan U. R., Hay A. A. [et al.] Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharidedisorders // *Acta Paediatr* - 2002 - № 91 - P. 799 - 804.
255. Montaña A. M., Tomatsu S. [et al.] International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A diseases // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2007 - № 30 - P. 165 - 174.
256. Moog U., van Mierlo I. [et al.] Is Sanfilippo type B in your mind when you see adults with mental retardation and behavioral problems? // *Am. J. Med. Genet.* - № 145 (3) - P. 293 - 301.

257. Moore D., Martin J. [et al.] The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK // *Orphanet J. Rare Dis.* - 2008 - № 3 - P. 24.
258. Morrone A., Tylee K. L. [et al.] Molecular Testing of 163 Patients with Morquio A (Mucopolysaccharidosis IVA) Identifies 39 Novel GALNS Mutation // *Mol. Genet. Metab.* - 2014 - № 112 - P. 160 - 170.
259. Mueller T., Gegenhuber A. [et al.] Headtohead comparison of the diagnostic utility of BNP and proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease // *Clin. Chim. Acta.* - 2004 - № 341 - P. 41- 48.
260. Muenzer J., Beck M. [et al.] Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome // *Genet. Med.* 2011- № 13 - P. 95 – 101.
261. Muenzer J., Wraith J. E. [et al.] International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I: Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines // *Pediatrics* - 2009 - № 123(1) - P. 19 - 29.
262. Muenzer J., Wraith J.E. [et al.] A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) *Genet Med.* – 2006 - № 8 - P.465 - 473.
263. Muenzer J: The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations // *J. Pediatr.* - 2004 - № 144 – P. 27 - 34.
264. Muhlebach M. S., Wooten W. [et al.] Respiratory manifestations in Mucopolysaccharidosis // *Paediatr. Respir. Rev.* - 2011 - № 12 - P. 133 - 138.
265. Murgu S. D., Colt H. G. Tracheobronchomalacia and excessive dynamic airway collapse // *Respirology* - 2006 - № 11 - P. 388 - 406.
266. Myer C. M. III Airway obstruction in Hurler's syndrome—radiographic features // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* - 1991 - № 22 - P. 91 - 96.
267. Nagano R., Takizawa S. [et al.] Three - dimensional CT and histopathological findings of airway malacia in Hunter syndrome// *Tokai J. Exp. Clin. Med.* - 2009 - № 32 - P. 59 - 61.

268. Nagao K., Morlet T. [et al.] Neurophysiology of hearing in patients with mucopolysaccharidosis type IV // *Mol. Genet. Metab.* - 2018 - № 123(4) - P. 472 - 478.
269. Nakashima Y., Wight T. N. [et al.] Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans // *Cardiovasc. Res.* - 2008 - № 79 - P. 14 - 23.
270. Naran N. H., Chetty N. [et al.] The prevalence of the platelet glycoprotein IIIa Pl(A1/A2) polymorphism in three South African ethnic groups and its effect on platelet function // *Thromb. Res.* - 2008 - № 123 (2) - P. 316 - 323.
271. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland // *Hum. Genet.* - 1997 - № 101 - P. 355 - 358.
272. Nelson J., Crowhurst J. [et al.] Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia // *Am. J. Med. Genet. A.* - 2003 - № 123 - P. 310 - 313.
273. Nemes A., Timmermans R. G. M., Wilson J. H. [et al.] The mild form of mucopolysaccharidosis type I (Scheie syndrome) is associated with increased ascending aortic stiffness // *Heart Vessels.* - 2008 - № 23 - P. 108.
274. Neufeld E. F., Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses // *J. Pediatr.* - 2008 - № 84 - P. 3421 - 3452.
275. Nicolini F., Corradi D., [et al.] Aortic valve replacement in a patient with Morquio syndrome // *Heart. Surg. Forum* - 2008 - № 11- P. 96 - 98.
276. Nir A., Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology // *J. Card. Fail.* - 2005 - № 5 - P. 76 - 80
277. Nishiuma S., Kario K., Yakushijin K. Genetic variation in the promoter region of the beta-fibrinogen gene is associated with ischemic stroke in a Japanese population // *Blood Coagul. Fibrinolysis* - 1998 - № 4 - P. 373 - 379.
278. O'Connor M. J., Rosenthal D. N., Shaddy R. E. Outpatient management of pediatric heart failure // *Heart. Fail. Clin.* - 2010 - № 6 - p. 515 - 552.
279. Okuyama T., Tanaka A. [et al.]. Japan Elaprased® Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated

- Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II, MPS II) // *Mol. Genet. Metab.* - 2010 - № 99 - P.18 - 25.
280. Olsen H., Baggesen K. [et al.] Cataracts in Morquio syndrome (mucopolysaccharidosis IV A) // *Ophthalmic Paediatr. Genet.* - 1993 - № 14 - P. 87 - 89.
281. Orchard P. J., Blazar B. R. [et al.] Hematopoietic cell therapy for metabolic disease // *J. Pediatr.* - 2007 - № 151 - p. 340 - 346.
282. Ormondroyd E., Mackley M. P. [et al.] Insights from early experience of a Rare Disease Genomic Medicine Multidisciplinary Team: a qualitative study // *Eur. J. Hum Genet.* - 2017 - № 25(6) - P. 680 - 686.
283. Ostenid B. A global view on the role of monocytes and platelets in atherogenesis // *Thromb. Res.* - 1997 - № 85(1) - P.1 - 22.
284. Östman-Smith I. Beta-Blockers in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathies // *Rev. Recent. Clin. Trials.* - 2014 - № 9(2) - P. 82 - 85.
285. Oudit G. Y., Butany J. [et al.] Left ventricular aneurysm in a patient with mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): clinical and pathological correlation // *Cardiovasc. Pathol.* - 2007 - № 16 - P. 237 - 240.
286. Parini R., Bertola F. [et al.] Molecular basis, diagnosis and clinical management of mucopolysaccharidosis // *C. Cardiogenetics* - 2013 - № 3 - P. 2.
287. Parini R., Deodato F. [et al.] Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler // *Orphanet J. Rare Dis.* - 2017 - № 12(1) - P.112.
288. Parise L.V., Venton D. L. [et al.] Arachidonic acid-induced platelet aggregation is mediated by a thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptor interaction // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* - 1984 - № 228(1) - P. 240 - 244.
289. Pearson J.D. Vessel wall interactions regulating thrombosis // *Br. Med. Bull.* - 1994 - № 50(4) - P. 776 - 788.
290. Peck J. E. Hearing loss in Hunter's syndrome - mucopolysaccharidosis II // *Ear Hear.* - 1984 - № 5(4) - P. 243 - 246.

291. Pelley C. J., Kwo J. [et al.] Tracheomalacia in an adult with respiratory failure and Morquio syndrome // *Respir. Care* - 2007 - № 52 - P. 278 - 282.
292. Phillips R., Ardelijan M. [et al.]. Normalisation of left ventricular mass and associated changes in neurohormones and atrial natriuretic peptide after 1 year of sustained nifedipine therapy for severe hypertension // *JACC* - 1991 - № 17 - P. 1595 - 1602.
293. Pilz H., Von Figura K. [et al.] Deficiency of arylsulfatase B in 2 brothers aged 40 and 38 years (Maroteaux-Lamy Syndrome, type B) // *Ann. Neurol.* -1979 - № 6 - P. 315 - 325.
294. Pinto R., Caseiro C. [et al.] Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal // *Eur. J. Hum. Genet.*- 2004 -№ 12 - P. 87 - 92.
295. Pitz S., Ogun O. [et al.] Ocular Changes in Patients with Mucopolysaccharidosis I Receiving Enzyme Replacement Therapy // *Arch. Ophthalmol.* - 2007 - № 125(10) - P. 1353 - 1356.
296. Polgreen L. E., Miller B. S. Growth patterns and the use of growth hormone in the mucopolysaccharidosis // *J. Pediatr. Rehabil. Med.* - 2010 - № 3(1) - P. 25 - 38.
297. Pollick C., Kimball B. [et al.] Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy. I. Hemodynamic assessment after intravenous administration // *Am. J. Cardiol.* - 1988 - № 62 - P. 1248 - 1251.
298. Pompe J.C. Over idiopathische hypertrophie van het hart // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* -1932 - № 76. - P. 304 - 312.
299. Poort S. R., Rosendaal F. R. [et al.] A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis // *Blood* - 1996 - № 88 (10) - P. 3698 - 3703.
300. Poorthuis B. J., Wevers R. [et al.] The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands // *Hum. Genet.*- 1999 - № 105 - P. 151 - 156.

301. Potegal M., Yund B. [et al.] Mucopolysaccharidosis Type IIIA presents as a variant of Kluver–Bucy syndrome // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* - 2013 - № 35 (6) - P. 608 - 616.
302. Prabhakar V., Capila I. [et al.] The structural elucidation of glycosaminoglycans // *Methods Mol. Biol.* - 2009 - № 534 - P.147-156.
303. Ragette R., Mellies U. [et al.] Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies // *Thorax* - 2002 - № 57 - P. 724 - 728.
304. Rajagopalan P., Jahanshad N. [et al.] Common folate gene variant, MTHFR C677T, is associated with brain structure in two independent cohorts of people with mild cognitive impairment // *Neuroimage. Clin.* - 2012 - № 1(1) - P. 179 - 187.
305. Rapoport D. M., Sorkin B. [et al.] Reversal of “Pickwickian syndrome” by long-term use of nocturnal nasal airway pressure // *New Engl. J. Med.* - 1982 - № 307- P. 931 - 933.
306. Rauch U., Kappler J. Chondroitin/dermatan sulfates in the central nervous system: their structures and functions in health and disease // *Adv. Pharmacol.* - 2006 - № 53 - P. 337 - 356.
307. Raymond Y. Wang [et al.] The Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness of Pediatric Mucopolysaccharidosis Patients Are Increased Compared to Both Pediatric and Adult Controls // *Int. J. Mol. Sci.* - 2017 - № 18(3) - P. 637.
308. Reichert R., Campos L. [et al.] Neuroimaging Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis: What You Really Need to Know // *Radio Graphics* - 2016 - № 36 - P.1448 - 1462.
309. Renteria V. G., Ferrans V. J. [et al.] The heart in the Hurler syndrome. Gross, histologic and ultrastructural observations in five necropsy cases // *Am. J. Cardiol.* - 1976 - № 38 - P. 487 - 501.
310. Ridker P. M., Miletich J. P., Stampfer M. J. et al. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism // *Circulation* - 1995 - № 15 - P. 2800 - 2802.

311. Ritarwan K., Amir D. [et al.] Outcomes of Ischemic Stroke and -455 G/A Beta Fibrinogen Gene Polymorphism // International Journal of Pharma Research and Health Sciences - № 2 (6) - 2014 - P. 420 - 424.
312. Roberts J., Stewart C. [et al.] Management of the behavioural manifestations of Hunter syndrome // Br. J. Nurs. - 2016 - № 22 - P. 24 - 26.
313. Romero E., Krakow B. [et al.] Nocturia and snoring: predictive symptoms for obstructive sleep apnea // Sleep. Breath. - 2010 - № 14 - P. 337-343.
314. Rosendaal F. R. Venous thrombosis: a multicausal disease // Lancet - 1999 - № 353 - P. 1167 - 1173.
315. Rosendaal F. R., Koster T. [et al.] High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance) // Blood - 1995 - № 85(6) - P. 1504 - 1508.
316. Rosendaal F. R., Reitsma P. H. Genetics of venous thrombosis // Journal of Thrombosis and Haemostasis - 2009 - № 7 - P. 301 - 304.
317. Rosendaal F. R., Siscovick D. S. [et al.]. A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women // Blood - 1997 - № 90(5) - P. 1747 - 1750.
318. Ross R. D., Bollinger R. O. [et al.] Grading the severity of congestive heart failure in infants // Pediatr. Cardiol. - 1992 - №2 - P. 72 - 75.
319. Ruijter G. J., Valstar M. J. [et al.] Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease // The Netherlands. Mol. Genet. Metab. - 2008 - № 93 (2) - P. 104 - 111.
320. Rumsey R. K., Rudser K. [et al.] Shapiro E. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA // J. Pediatr. - 2014 - № 164 (5) - P. 1147 - 1151.
321. Russell C., Henderson G. [et al.] Murine MPS I: insights into the pathogenesis of Hurler syndrome // Clin. Genet. - 1998 - № 53(5) - P. 349 - 361.
322. Sacks M. S., Schoen F. [et al.] Bioengineering challenges for heart valve tissue engineering // Annu Rev. Biomed. Eng. - 2009 - № 11 - P. 289 - 313.

323. Saito H., Matsushita T. [et al.] Historical perspective and future direction of coagulation research // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* - 2011 - № 9(1) - P. 352 - 363.
324. Salomon O., Steinberg [et al.] Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* - 1999 - № 19 - P. 511 - 518.
325. Santamaria F., Andreucci M. V. [et al.] Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2007 - № 30 - P. 743 - 749.
326. Sarrazin S., Lamanna W. [et al.] Heparan Sulfate Proteoglycans // *Commun. Integr. Biol.* - 2011 - № 4(2) - P. 150 - 158.
327. Sartori M. T., Wiman B. [et al.] 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter and fibrinolytic capacity in patients with deep vein thrombosis // *Thromb. Haemost.* - 1998 - № 80(6) - P. 956 - 960
328. Sartori M.T., Vettor R. [et al.] Role of the 4G/5G polymorphism of PaI-1 gene promoter on PaI-1 levels in obese patients: influence of fat distribution and insulin-resistance // *Thromb. Haemost.* - 2001 - 86(5) - P. 1161 - 1169.
329. Scarpa M., Lourenço C. M. [et al.] Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders // *Mol. Genet Metab.* - 2017 - № 122 - P. 55-61.
330. Scarpa M., Orchard P.J. [et al.] Treatment of brain disease in mucopolysaccharidosis // *Mol. Genet. Metab.* - 2017 - № 122 - P. 24 - 34.
331. Schaap.T.; Bach.G. Incidence of mucopolysaccharidoses in Israel: is Hunter disease a 'Jewish disease'? // *Hum. Genet.* - 1980 - № 56 - P. 221. 240.
332. Scheie H. G., G. W. Hambrick Jr. [et al.] A newly recognised forme fruste of Hurlers disease (gargoylism) // *American Journal of Ophthalmology* - 1962 - № 55 - P. 753-769.
333. Schwartz I. V., Ribeiro M. G. [et al.] A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II // *Acta Paediatr. Suppl.* - 2007 - № 96 - P. 63 - 70.

334. Selhub J. Homocysteine metabolism // *Annu. Rev. Nutr.* - 1999 - № 19 - P. 217 - 246.
335. Semenza G. L., Pyeritz R. E. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders // *Med. Baltim.* - 1988 - № 67 - P. 209 - 219.
336. Seward J. B. [et al.] Infiltrative Cardiovascular Diseases Cardiomyopathies That Look Alike // *JACC* - 2010 - № 55 - P. 17.
337. Shapiro E. G., Jones S. A. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations: Neurological signs and symptoms // *Mol. Genet. Metab.* - 2017 - № 122 - P. 1-7.
338. Shbaklo H., Holcroft C. A. [et al.] Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome // *Thromb. Haemost.* - 2009 - №. 101 - P. 505 - 512.
339. Shih S. L., Lee Y. J. [et al.] Airway changes in children with mucopolysaccharidosis // *Acta Radiol.* - 2002 - № 43 - P. 40-43.
340. Shuan-Pei Lin, Hsiang-Yu Lin [et al.] A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan // *Orphanet Journal of Rare Diseases* - 2013 - № 8(1) - P. 147.
341. Simmonds R.E., Hermida J. [et al.] Haemostatic genetic risk factors in arterial thrombosis // *Thromb. Haemost.* - 2001 - № 86(1) - P. 374 - 385.
342. Simmons M. A., Bruce I. A. [et al.] Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidosis // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* - 2005 - № 69 - P. 589 - 595.
343. Simonaro C. M. Cartilage and chondrocyte pathology in the mucopolysaccharidoses: the role of glycosaminoglycan-mediated inflammation // *J. Pediatr. Rehabil. Med.* - 2010 - № 3 - P. 85 - 88.
344. Simonaro C., D'Angelo M. [et al.]. Joint and bone disease in mucopolysaccharidoses VI and VII: identification of new therapeutic targets and biomarkers using animal models // *Pediatr. Res.* - 2005 - № 57 - P. 701 - 707.

345. Simonaro C., Haskins M. [et al.]. Articular chondrocytes from animals with a dermatan sulfate storage disease undergo a high rate of apoptosis and release nitric oxide and inflammatory cytokines: a possible mechanism underlying degenerative joint disease in the mucopolysaccharidosis // *Lab. Invest.* - 2001 - № 81 - P. 1319 - 1328.
346. Solanki G. A., Martin K. [et al.] Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): Presentation, diagnosis, and management // *J. Inherit. Metab. Dis.* -2013 - № 36 - P. 339 - 355.
347. Spranger J. W., Koch F. [et al.] Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux - Lamy's disease) // *Helv. Paediatr. Acta.* - 1970 - № 25 - P. 337-362.
348. Stenson P. D., Ball E. [et al.] Human Gene Mutation Database (HGMD)// *Hum. Mutat.* - 2003 - № 21- P. 577 - 581.
349. Steven L., Wald M.D. [et al.] Compressive Myelopathy Associated with Type VI Mucopolysaccharidosis (Maroteaux-Lamy Syndrome)// *Neurosurgery* - 1984 - № 14- P. 83 - 88.
350. Stevenson R. E., Howell R. R. [et al.] The iduronidase-deficient mucopolysaccharidoses: clinical and roentgenographic features // *Pediatrics* - 1976 - P. 57 - 111.
351. Strauch O. F., Stypmann J. [et al.]. Cardiac and ocular pathologies in a mouse model of mucopolysaccharidosis type VI // *Pediatr. Res.* - 2003 - № 54 - P. 701 - 708.
352. Sugahara K., Kitagawa H. Recent advances in the study of the biosynthesis and functions of sulfated glycosaminoglycans // *Curr. Opin. Struct. Biol.* - 2000 - № 10 - P. 518–527.
353. Sugahara K., Mikami T. [et al.] Recent advances in the structural biology of chondroitin sulfate and dermatan sulfate // *Curr. Opin. Struct. Biol.* - 2003 - № 13 - P. 612 - 620.

354. Sullivan C. E., Issa F.G. [et al.] Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares // *Lancet* - 1981 - № 1 - P. 862 - 865.
355. Summers C. G., Ashworth J. L. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidosis // *Rheumatology (Oxford)* - 2011 - № 50 - P. 34 - 40.
356. Swiedler S. J., Beck M. Disease progression in a survey of subjects with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome) // *Am. J. Med. Genet.* - № 134 - P. 144 - 150.
357. Tandon V., Williamson J. B. [et al.] Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) // *J. Bone Joint. Surg. Br.* - 1996 - № 78(6) - P. 938 - 944.
358. Taylor C., Brady P. [et al.]. Mobility in Hurler syndrome // *J. Pediatr. Orthop.* - 2008 - № 28(2) - P. 163 -168.
359. Taylor D. B., Blaser S. I. [et al.] Arteriopathy and coarctation of the abdominal aorta in children with mucopolysaccharidosis: imaging findings // *Am. J. Rentgenol.* - 1991 - № 157 - P. 819 - 823.
360. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis, 6th edition // Boston, Mass: Little Brown & Co -1994 - 576 P.
361. Thomas J. A., Beck M. [et al.] Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2010 - № 33 - P.421 - 427.
362. Tomatsu S., Montano A. M. [et al.] Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): Clinical review and current treatment // *Curr. Pharm. Biotechnol.* - 2011 - № 12 - P. 931 - 945.
363. Tonnesen T., Gregersen H. [et al.] Normal MPS excretion, but dermatan sulphaturia, combined with a mild Maroteaux- Lamy phenotype // *J. Med. Genet.* - 1991 - № 28 - P. 499-501.

364. Turk V. Special issue: Proteolysis 50 years after the discovery of lysosome in honor of Christian de Duve // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2012 - № 1824 - № 1 - P. 1-2.
365. Tuschl K., Gal A. [et al.] Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature // *Pediatr. Neurol.* - 2005 - № 32(4) - P. 270 - 272.
366. Valayannopoulos V., Nicely H. [et al.] Mucopolysaccharidosis VI // *Orphanet J. Rare Dis.* - 2010 - № 5 - P. 5.
367. Valstar M. J., Bruggenwirth H. T. [et al.] Mucopolysaccharidosis type IIIB may predominantly present with an attenuated clinical phenotype // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2010 - № 33 (6) - P. 759 - 767.
368. Valstar M. J., Marchal J. P. [et al.] Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) // *Orphanet J. Rare Dis.* - 2011 - № 6 - P. 43.
369. Valstar M.J., Ruijter G.J. [et al.] Sanfilippo syndrome: a mini review // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2008 - № 31 (2) - P. 240 - 252.
370. Van Hove J. L., Wevers R. A. [et al.] Late-Onset visceral presentation with cardiomyopathy and without neurological symptoms of adult Sanfilippo syndrome // *Am. J. Med. Genet.* - 2003 - № 118 (4) - P. 382 - 387.
371. Van Rooden C. J., Tesselaar M. [et al.] Deep vein thrombosis associated with central venous catheters - a review // *Journal of Thrombosis and Haemostasis* -2001 - № 3 - P. 2409 - 2419.
372. Van 't Hooft F. M. [et al.] Two common, functional polymorphisms in the promoter region of the beta-fibrinogen gene contribute to regulation of plasma fibrinogen concentration // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 1999 - № 19(12) - P. 3063 - 3070.
373. Wald S. L., Schmidek H. Compressive Myelopathy Associated with Type VI Mucopolysaccharidosis (Maroteaux-Lamy Syndrome) // *Neurosurgery* - 1984 - № 1 - P. 83 - 88.

374. Walker P. P., Rose E. [et al.] Upper airways abnormalities and tracheal problems in Morquio's disease // *Thorax*, 2003 - № 58 - P. 458 - 459.
375. Walker R., Belani K. G. [et al.] Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis // *J. Inherit Metab. Dis.* - 2012 - № 36 - P. 211 - 219.
376. Weisstein J. S., Delgado E. [et al.] Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation// *J. Pediatr. Orthop.* - 2004 - № 24(1) - P. 97 - 101.
377. White K. K. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidosis // *Rheumatology (Oxford)* - 2011- № 50 - P. 26 - 33.
378. White K. K., Harmatz P. Orthopedic management of mucopolysaccharide disease // *J. Pediatr. Rehabil. Med.* - 2010 - № 3(1) - P. 47 - 56.
379. Whitley C. B., Ridnour M. D. [et al.] Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. I. Direct method for quantifying excessive urinary glycosaminoglycan excretion // *Clin. Chem.* - 1989 - № 35 - P. 374 - 379.
380. Wijburg F. A., Węgrzyn G. [et al.] Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder // *Acta Paediatr.* - 2013 - № 102 (5) - P. 462 - 470.
381. Wilkins M., Redondo J. [et al.] The natriuretic-peptide family // *Lancet* - 1997 - v. 349 - P. 1307 - 1310.
382. Wilkinson F.L., Holley R.J. [et al.] Neuropathology in mouse models of mucopolysaccharidosis type I, IIIA and IIIB // *P. LoS. One.* - 2012 - № 7(4) - P. 357 - 387.
383. Wilson C. S., Mankin H, T. [et al.] Aortic stenosis and mucopolysaccharidosis // *Ann. Intern. Med.* - 1980 - № 92 - P. 496 - 498.
384. Wippermann C. F., Beck M. [et al.] Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidosis // *Eur. J. Pediatr.* - 1995 - № 154 - P. 98 - 101.

385. Wold S. M., Derkay C. S. [et al.] Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidosis // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* - 2010 - № 74 - P. 27 - 31.
386. Wraith J. E. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management // *Arch. Dis. Child.* - 1995 - № 72 - P. 263 - 267.
387. Wraith J. E., Beck M. [et al.] Initial report from the Hunter Outcome Survey // *Genet. Med.* - 2008 - № 10 (7) - P. 508 - 516.
388. Wraith J. E., Clarke L. A. [et al.] Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase) // *J. Pediatr.* - 2004 - № 144(5) - P. 581 - 588.
389. Wraith J. E., Jones S. Mucopolysaccharidosis type VI // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* - 2014 - № 12 - P. 102 - 106.
390. Wraith J. E., Scarpa M. [et al.] Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy // *Eur. J. Pediatr.* - 2008 - № 167(3) - P. 267 - 277.
391. Yamada S., Sugahara K. Potential therapeutic application of chondroitin sulfate/dermatan sulfate // *Curr. Drug. Discov. Technol.* - 2008 - № 5 - P. 289 - 301.
392. Young I. D.; Harper P. S. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases // *Dev. Med. Child. Neurol.* - 1983 - № 25(4) - P. 481 - 489.
393. Yund, B., Rudser, K. [et al.] Cognitive, medical, and neuroimaging characteristics of attenuated mucopolysaccharidosis type II // *Mol. Genet. Metab.* - 2015 - № 114 - P. 170 - 177.
394. Zafeiriou D. I., Batziou S.P. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review // *Am. J. Neuroradiol.* - 2013 - № 34 - P. 5 - 13.

395. Zaia J. On-line separations combined with MS for analysis of glycosaminoglycans // *Mass Spectrom Rev.* - 2009 - № 28 - P. 254 - 272.
396. Zaphiriou A., Robb S. [et al.] The diagnostic accuracy of plasma BNP and N-pro BNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study // *Eur. J. Heart Failure* - 2005 - № 7 - P. 537 - 541.
397. Zhan M., Zhou Y. [et al.] Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gene polymorphism in patients with myocardial or cerebrovascular infarction in Tianjin, China // *Chin. Med. J.* - 2003 - № 116(11) - P. 1707 - 1710.
398. Zhang Y., Zhang M. [et al.] D919G polymorphism of methionine synthase gene is associated with blood pressure response to benazepril in Chinese hypertensive patients // *J. Hum. Genet.* - 2004 - № 49(6) - P. 296 - 301.
399. Zheng H., Randell E. [et al.] Combined carrier status of prothrombin 20210A and factor XIII-A Leu34 alleles as a strong risk factor for myocardial infarction: evidence of a gene-gene interaction // *Blood* - 2003 - № 15 - P. 3037 - 3041.
400. Zheng J., Huang Y. [et al.] Analysis of clinical features and arylsulfatase B gene mutation in thirteen Chinese children with mucopolysaccharidosis type VI // *Chinese journal of pediatrics* - 2014 - № 52(6) - P. 403 - 408