

## АННОТАЦИЯ

диссертации Тулебаевой Асель Кайратовны на тему «Клинико-эпидемиологическая характеристика мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан» представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 – Медицина

### **Актуальность проблемы:**

Мукополисахаридозы (МПС) – группа наследственных болезней, обусловленная накоплением гликозаминогликанов в результате генетической неполноценности некоторых лизосомальных ферментов, участвующих в их расщеплении (B. Winchester, 2012; J.–M. Saudubray, 2012). Распространенность МПС, как в целом, так и отдельных его типов, в разных странах варьирует. В Европе распространенность МПС составляет от 1,81 (Польша) до 4,5 (в Нидерландах) на 100000 живорожденных детей (A. Tyłki-Szymanska, 2015, причем преобладают больные МПС III типа - 0,86 на 100000 живорожденных. В странах Азии (Тайвань, Южная Корея, Япония) чаще встречается МПС II типа (соответственно 1,07; 2,05 и 0,84 на 100 000 живорожденных мальчиков), составляющий более половины всех диагностированных случаев МПС (Hsiang-Yu Ling, 2008; Sung Yoon Cho, 2014; S.Tomatsu, 2017). В Казахстане подобные исследования не проводились.

В настоящее время описаны 224 мутации в гене *IDUA*, 584 мутации в гене *IDS*, 328 мутаций в гене *GALNS* и 192 мутации в гене *ARSB*, вызывающие соответственно МПС I, II, IVA и VI типов (H.Zhang, 2011; A.C. Brusius-Facchin, 2014; Tatiana Dieter 2007; M.F.G.Petry, 2005).

Клинические проявления МПС варьибельны, характеризуются полиорганным поражением и прогрессирующей недостаточностью дыхательной и сердечно-сосудистой систем, что приводит к летальному исходу (A. Golda, 2013; E. A. Braunlin, 2011). Вместе с тем, данные по частоте поражения сердечно-сосудистой системы при МПС неоднозначны, по разным данным варьирует от 60% до 90% (E.A. Braunlin, 2011; Gabriela N. Leal, 2010; Yohei Sato, 2011; C. Kampmann, 2012). Поражение дыхательной системы встречается от 56% до 63% (L.Schroeder, 2012; K. Berger, 2013).

В начале XXI века разработана ферментозаместительная терапия (ФЗТ) для МПС I, II и VI типов. Результаты клинических исследований показали положительный эффект ФЗТ в виде прибавки в росте, увеличения дистанции 6 минутного теста ходьбы, уменьшения размеров печени, улучшение функций органов дыхания и сердца (E.A. Braunlin, 2011; G.N. Leal, 2010; C. Kampmann, 2012). Вместе с тем, есть противоположные данные, свидетельствующие, что на фоне ФЗТ патология в клапанном аппарате сердца и респираторной системах прогрессирует (Sifuentes M., 2006).

Таким образом, отсутствие данных о частоте МПС среди детей Казахстана, противоречивость результатов исследования эффективности

ферментозаместительной терапии, необходимость разработки адаптированного алгоритма ранней диагностики МПС в Республике Казахстан (РК) свидетельствуют об актуальности выбранной темы исследования.

**Цель исследования:** Изучить эпидемиологическую и клиническую характеристику мукополисахаридозов у детей в Республике Казахстан.

**Задачи:**

1. Изучить регистрируемую распространённость МПС и отдельных его типов за 1998-2016 гг в Республике Казахстан.
2. Исследовать молекулярно-генетический профиль генов *IDUA*, *IDS*, *GALNS* и *ARSB* у детей с МПС в Республике Казахстан.
3. Изучить клинические проявления МПС, в зависимости от типа заболевания, у детей в Республике Казахстан.
4. Изучить эффективность ферментозаместительной и персонифицированной терапии у детей с МПС I, II и VI типами.
5. Разработать алгоритм диагностики МПС на уровне амбулаторно-поликлинической помощи.

**Научная новизна:**

1. Впервые установлена регистрируемая распространённость МПС и определен удельный вес отдельных его типов среди детей Казахстана.
2. Впервые выявлены новые, ранее не описанные, мутации: при МПС I типа в гене *IDUA* - с.1598C>T в 11 экзоне; при МПС II типа в гене *IDS* - с.776T>G в 6 экзоне; при МПС IV A в гене *GALNS* - с.1519T>C в экзоне 14, с.572A>G в экзоне 6, с.571delG в экзоне 6 и с.983C>T в экзоне 10; при МПС VI в гене *ARSB* мутация с.1544C>T в экзоне 8.
3. Впервые в Республике Казахстан установлено, что одна и та же генетическая мутация может приводить к различным клиническим проявлениям МПС, что требует дальнейших исследований для объяснения данного феномена.
4. Установлена клиническая характеристика МПС I, II, IVA и VI типов у детей в Республике Казахстан.
5. Впервые в Республике Казахстан проведен анализ результатов ферментозаместительной и персонифицированной терапии больных мукополисахаридозом.
6. Впервые разработан и рекомендован к внедрению «Алгоритм диагностики МПС на уровне амбулаторно-поликлинической помощи», позволяющий улучшить раннюю диагностику данного заболевания и своевременно начать ФЗТ.

**Практическая значимость результатов исследования:**

1. Знания о частоте МПС среди детей в стране позволит прогнозировать количество больных детей в стране для принятия оптимальных управленческих решений по организации качественной медицинской помощи данной категории пациентов.

2. Обнаруженные у больных МПС новые, ранее не описанные, мутации генов послужат основой для создания базы данных генетических мутаций, распространенных в популяции Республики Казахстан.

3. Комплексное индивидуализированное лечение детей с МПС, заключающееся в дополнительном включении к базовой ФЗТ симптоматических препаратов при патологических изменениях сердечно-сосудистой системы позволяет минимизировать последствия поражения клапанного аппарата сердца и улучшить качество жизни детей с МПС.

4. Разработанный алгоритм диагностики МПС у детей, предназначенный для учреждений ПМСП, будет способствовать раннему выявлению этих пациентов и своевременному назначению патогенетической (фермент-заместительной) терапии, что позволит улучшить качество их жизни.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Мукополисахаридозы – редкая патология, с частотой 0,75 на 100 000 живорожденных детей в Казахстане, среди них наибольший удельный вес занимает МПС II типа - 42,2%; далее МПС I типа - 28,8%; МПС VI типа - 17,7% и наименьший удельный вес у МПС IVA типа - 11,1%.

2. Среди детей с МПС I, II, IVA и VI типами выявлены новые, ранее не описанные в мировой базе данных (HGMD), мутации в *IDUA*, *IDS*, *GALNS* и *ARSB* генах.

3. У 100% детей с МПС, вне зависимости от типа заболевания поражаются сердечно-сосудистая и дыхательная системы; деформация костно-суставной системы типична для МПС I, II, IVA и VI типов; нарушение функции суставов в виде их тугоподвижности встречается при МПС I, II и VI типах, гипермобильность и разболтанность суставно-связочного аппарата наблюдается только при МПС IVA; задержка в интеллектуальном развитии характерна для пациентов с МПС I, II типами.

4. ФЗТ улучшает физическое развитие, повышает толерантность к физической нагрузке, оказывает положительный эффект на респираторную систему. Однако, недостаточно эффективна при сформировавшихся до начала терапии поражениях сердца у детей с МПС.

5. Комплексное персонифицированное лечение детей с МПС, заключающееся в дополнительном включении к базовой ФЗТ симптоматической терапии при патологических изменениях сердечно-сосудистой системы улучшает морфофункциональные показатели сердца в 84,6% случаев, тогда как в контрольной группе - у 60%.

#### **Выводы:**

1. Частота встречаемости всех типов МПС в Казахстане составляет 0,75:100 000 живорожденных детей, в том числе МПС I типа – 0,2:100 000; МПС II – 0,32:100000; МПС IVA – 0,08:100 000; МПС VI – 0,13:100 000. Наибольший удельный вес занимают пациенты с МПС II типа – 42,2%, далее – МПС I типа (28,8%), МПС VI типа (17,7%) и МПС IV-A типа (11,1%).

2. У 30% пациентов с верифицированным МПС в РК установлены новые, ранее не описанные в мировой базе данных (HGMD) мутации. Мутация с.1598C>T в 11 экзоне гена *IDUA* выявлена у 10% пациентов с МПС I; у 3,3% пациентов с МПС II в гене *IDS* установлена мутация с.776T>G в 6 экзоне; при МПС IVA: в гене *GALNS* мутации с.1519T>C в 14 экзоне - в 3,3%, с.572A>G в экзоне 6 - в 6,6%, с.571delG в экзоне 6 и с.983C>T в экзоне 10 – по 3,3%; при МПС VI в гене *ARSB* мутация с.1544C>T в экзоне 8 - в 3,3%.

3. У 100% детей с МПС отмечается мультисистемное поражение: вне зависимости от типа заболевания в 100% поражаются сердечно-сосудистая и дыхательная системы; деформация костно-суставной системы типична для МПС I, II, IV-A и VI типов (100%); поражение паренхиматозных органов (печень, селезенка) встречается в 58,9%; ЛОР органов в 61,5%; органов зрения в 66%. Нарушение функции суставов в виде их тугоподвижности характерно для МПС I, II и VI типах, то время как гипермобильность и разболтанность суставно-связочного аппарата наблюдается только при МПС IV-A; задержка в интеллектуальном развитии характерна для пациентов с МПС I (40%), II типами (83,3%).

4. ФЗТ у детей при МПС I, II и VI типах имеет однонаправленное действие: повышается выносливость к физической нагрузке (увеличение дистанции 6 минутной ходьбы в среднем на 22,5%), что является показателем улучшения качества жизни детей с МПС.

5. Комплексная персонифицированная терапия оказывает положительное влияние на морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы больных МПС в виде уменьшения дилатации полостей сердца, в среднем на 43,4% от исходных данных и уменьшении степени недостаточности клапанного аппарата сердца в 84,6%, тогда как в контрольной группе установлено прогрессирование признаков дилатации полостей сердца в среднем на 12,5% от исходных данных и нарастание недостаточности клапанного аппарата сердца в 40%.

6. Разработанный Алгоритм диагностики МПС у детей на уровне амбулаторно-поликлинической помощи позволяет улучшить раннюю диагностику и, соответственно, своевременно начать терапию больных МПС, что является ключевым компонентом в улучшении качества жизни детей с МПС.

#### **Публикации по теме диссертации:**

По результатам исследования опубликовано и принято к печати 16 научных работ, из них 1 статья в журнале, входящий в базу данных SCOPUS; 4 статьи - в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере науки МОН РК; 1 статья в журнале, индексируемый на платформе РИНЦ и Cyberleninka.

8 публикаций в материалах международных зарубежных конференций; 1 публикация в материалах Международной научно-практической конференции педиатров Казахстана; 1 публикация в материалах VII съезда педиатров Республики Казахстан.

#### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, 8 глав с результатами собственных исследований, заключения, практических рекомендаций. Рукопись иллюстрирована таблицами (31), рисунками (9), приложениями (26). Библиографический указатель включает 231 источников на русском и иностранных языках.

6D110100 – медицина мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін ізденуге ұсынылған **Түлебаева Асель Кайратовнаның** «Қазақстан Республикасында балалар арасындағы мукополисахаридоздың клинико-эпидемиологиялық сипаттамасы» диссертациялық жұмысының

## АННОТАЦИЯСЫ

### Тақырыптың өзектілігі.

Мукополисахаридоз (МПС) – гликозаминогликан алмасуына қатысатын кейбір лизосомалық ферменттердің генетикалық кемістігі салдарынан туындаған тұқымқуалайтын жинақтау ауруларының тобы (B.Winchester, 2012; J.M.Saudubray, 2012). МПС және оның түрлерінің таралу жиілігі әр елде әр түрлі. Еуропа халқының арасында МПС 100000 тірі туылғандарға 1,81-ден (Польша) 4,5-ке дейін (Нидерланд) құрайды (A. Tyłki-Szymanska, 2015), оның ішінде Еуропада МПС III түрі жиі тараған, 100000 тірі туылғандар арасында 0,86 құрайды. Азия елдерінде (Тайвань, Оңтүстік Корея және Жапония) МПС II түрі жиі кездесіп (100000 тірі туылған ұлдар арасында 1,07; 2,05 және 0,84 тиісінше) және барлық анықталған МПС арасында жартысын құрайды. (Hsiang-YuLing, 2008; SungYoonCho, 2014; ShunjiTomatsu, 2017). Осы уақытқа дейін МПС-дың Қазақстанда таралуы жөнінде зерттеулер жүргізілмеген. Қазіргі кезде МПС I түрін туындататын *IDUA* геніндегі 224 мутациясы анықталған; МПС II типінде *IDS* геніндегі 584 мутациясы; МПС IVA туғызатын *GALNS* геніндегі 328 мутациясы және МПС VI пайда болуына алып келетін *ARSB* геніндегі 192 мутациясы сипатталып жазылған (H.Zhang, 2011; A.C. Brusius-Facchin, 2014; T.Dieter, 2007; M.F.G.Petry, 2005). МПС клиникалық көріністері сан түрлі болып келеді, солардың бірі көпағзалық жетіспеушілік, көп жағдайда тыныс алу және жүрек-қан тамыр жүйесінің ауыр зақымдалулары өлімге алып келеді (A.Golda, 2013; E. A. Braunlin, 2011). МПС кезінде жүрек қан тамыр жүйесінің зақымдалу жиілігі әр түрлі деректер бойынша 60%–дан 90%–ға дейін (E.A. Braunlin, 2011; GabrielaN. Leal, 2010; YoheiSato 2011; C. Kampmann, 2012); тыныс алу ағзаларының зақымдалуы 56%-63% жағдайында кездеседі (L.Schroeder 2012;K. Berger 2013). XXI ғасырдың басында балалардағы МПС I, II және VI түрлерінің патогенетикалық емі ашылды, ол орынбасушы ферменттік терапия. Көптеген рандомизирленген зерттеу нәтижелері патогенетикалық емнің тиімділігін анықтады, ол науқастардың физикалық даму, физикалық жүктемеге төзімділігін арттыру, жүрек-қан тамыр және тыныс алу жүйелерінің көрсеткіштерінің жақсаруымен сипатталады (Elizabeth A. Braunlin, 2011; Gabriela N. Leal, 2010; C. Kampmann, 2012). Сонымен қатар, қарама қайшы директер де бар – ферменттің орынбасушы терапия аясында МПС бар балаларда жүрек қақпақшаларының және респираторлы жүйе патологияларының өршігені аталған (Sifuentes M., 2006).

Осылайша, Қазақстандағы балалар арасында МПС таралуы туралы деректердің болмауы, терапияның тиімділігі туралы деректердің сәйкессіздігі, Қазақстан Республикасындағы МПС-дың ерте диагностикалауға бейімделген алгоритмінің болмауы таңдалған зерттеу тақырыбының өзектілігін білдіреді. Бұған дейін Қазақстанда МПС туралы зерттеулер болған жоқ.

**Зерттеу мақсаты:** Қазақстан Республикасында балалардағы мукополисахаридоздың эпидемиологиялық және клиникалық сипаттамаларын зерттеу.

**Зерттеу міндеттері:**

1. Қазақстан Республикасында 1998-2016 жылдарында арасында тіркелген МПС және оның жекелеген түрлерінің таралуын зерттеу.
2. Қазақстан Республикасында МПС бар балалардың *IDUA*, *IDS*, *GALNS* и *ARSB* гендерінің молекулярлы-генетикалық профилін зерттеу.
3. Қазақстан Республикасында балаларда МПС-дың түріне байланысты клиникалық көріністерін анықтау.
4. Балалар арасындағы I, II және VI типті МПС орын басушы ферменттік терапияның жекеленген арнайы емдеудің тиімділігін зерттеу.
5. Амбулаториялық-емханалық көмек деңгейінде МПС диагностикалау алгоритмін дайындау.

**Ғылыми жаңалығы:**

1. МПС-дың Қазақстан Республикасында таралуы бірінші рет белгіленіп және балалар арасында оның жеке түрлерінің үлес салмағы анықталды.
2. МПС I бұрын аталмаған, жаңадан анықталған 11 экзондағы *IDUA* - генінің с.1598C>T мутациясы; МПС II түрінде 6 экзондағы *IDS* - с.776T>G мутациясы; МПС IVA *GALNS* генінің 14 экзонда - с.1519T>C; 6 экзонда с.572A>G; 6 экзонда с.571delG; және 10 экзонда с.983C>T мутациялар; МПС VI *ARSB* генінің 8 экзонда с.1544C>T мутациясы анықталған.
3. Бірдей гендік мутация әр түрлі клиникалық көріністермен сипатталатыны Қазақстанда алғаш рет анықталды, осы феноменге алып келетін себептерді әрі қарай зерттеу жүргізу қажет етеді.
4. Қазақстан Республикасында балалардың I, II, IVA және VI типтері бойынша клиникалық сипаттамалары анықталды.
5. Қазақстан Республикасында алғаш рет МПС науқас балаларға жүргізілген орын басушы фермент терапияның және жекеленген арнайы емдеудің нәтижелері талданды.
6. «Амбулатория-емханалық көмек көрсету деңгейінде МПС диагностикалық алгоритмі» алғашқы рет дайындалып әзірленіп енгізілді, бұл аурудың ерте диагностикасын жақсартуға және орынбасушы ферменттік терапияны уақтылы бастауға мүмкіндік береді.

**Зерттеудің тәжірибелік маңыздылығы:**

1. Қазақстан Республикасында балалар арасындағы МПС кездесу жиілігін білу науқастардың белгілі бір уақыттағы санын бағдарлауға және соған бағытталған шараларды және осы науқастарға сапалы көмек көрсетуді ұйымдастыруға мүмкіндік береді.
2. МПС науқастарда анықталған жаңа гендік мутациялар Қазақстан Республикасы популяциясында таралған гендік мутациялардың деректер базасын құру үшін негізі болып табылады.
3. Жүрек-тамыр жүйесінде патологиялық өзгерістері МПС-ке шалдыққан балаларды кешенді орын басушы ферменттік терапиямен қатар жекеленген арнайы симптоматикалық емдеуді жүргізгенде жүрек

қақпақшаларының зақымдалуының төмендеуіне және өмір сүру сапасының жақсаруына алып келеді.

4. Бірінші медико-санитарлық көмек көрсету мекемелерге арналған балалар арасындағы МПС-ды диагностикалау алгоритмі арқылы осы науқастарды ерте кезеңдерінде неғұрлым ерте анықтап, тиімді патогенетикалық емін жүргізу арқылы олардың өмір сапасын жақсартуға мүмкіндік береді.

### **Қорғалуға шығарылған негізгі жағдайлар:**

1. Мукополисахардиоз - Қазақстанда 100 мың тірі туғандарға шаққандағы жиілігі 0,75 болатын сирек патология, оның ішінде ең жоғары үлесі - МПС II түрі - 42,2%; одан әрі МПС I - 28,8%; МПС VI түрі - 17,7% және ең төменгі үлес салмағы МПС IVA - 11,1%.
2. МПС I, II, IVA және VI типтері бар балалар арасында әлемдік деректер базасында (HGMD) бұрын сипатталмаған, *IDUA*, *IDS*, *GALNS* және *ARSB* гендерінде мутациялар анықталды.
3. МПС барлық типінде балаларда 100% жүрек-қан тамырлары және тыныс алу жүйелері әртүрлі ауырлық деңгейлікте зақымдалады; сүйек-буын жүйесінің деформациясы МПС I, II, IVA және VI типтеріне тән; буын қимылының шектелуі МПС I, II және VI типтерінде кездеседі, ал буын-байлам аппаратының гипермобильділігі МПС IVA типінде ғана байқалады; интеллектуалды дамудың кідірісі МПС I, II типті науқастарға тән.
4. Орын басушы ферменттік терапия физикалық дамуды жақсартады, физикалық жүктемеге төзімділікті арттырады, тыныс алу жүйесіне оң әсер етеді. Дегенмен, МПС-ке шалдыққан балалардың терапиясының басталуына дейін қалыптасқан жүректегі зақымдануларға аталған ем тиімсіз.
5. Жүрек-тамыр жүйесінде патологиялық өзгерістері бар МПС-пен ауырған балаларға орын басушы ферменттік терапиямен қатар кешенді жекеленген симптоматикалық арнайы емдеуді жүргізген жағдайда 84,6% морфофункционалды жүрек параметрлерін жақсартады, ал бақылау тобында - 60%.

### **Қорытынды:**

1. Мукополисахардиоз - Қазақстанда 100 мың тірі туған нәрестелерге шаққандағы жиілігі 0,75 болатын сирек патология: МПС I - 0,2:100 000; МПС II – 0,32:100000; МПС IVA – 0,08:100 000; МПС VI – 0,13:100 000. , оның ішінде ең жоғары үлесі МПС II түрі - 42,2%; одан әрі МПС I - 28,8%; МПС VI түрі - 17,7% және ең төменгі үлес салмағы МПС IVA - 11,1%.
2. Қазақстан Республикасында 30% науқастарда бүкіл дүние жүзілік деректер базасында (HGMD) бұрын тіркелмеген МПС-ке тән гендік мутациялар алғаш анықталған. МПС I науқастарда *IDUA* геннің 11 экзоньында с.1598C>T мутациясы – 10%; МПС II түрінде *IDS* генінің 6 экзоньында с.776T>G мутациясы - 3,3%; МПС IV A түрінде *GALNS* генінің 14 экзоньында с.1519T>C мутациясы - 3,3%, 6 экзоньында с.572A>G - 6,6%,

6 экзонның с.571delG және 10 экзонның с.983C>T– 3,3%; МПС VI түрінде *ARSB* генінің 8 экзонның с.1544C>T мутациясы -3,3%.

3. МПС балаларда 100% жағдайда аурудың түріне қарамастан мультижүйелік зақымдалулар болады: жүрек қан-тамыр және тыныс алу ағзаларының зақымдалулары, МПС I, II, IV-A және VI түрлерінде сүйек-буын жүйесінің деформациясы (100%); паренхиматозды ағзалардың (бауыр, көкбауыр) зақымданулары (58,9%); ЛОР ағзаларының аурулары (61,5%); көру ағзаларының зақымдануы (66%). МПС I, II және VI түрлерінде буын қимылының шектелуі кездеседі, буын-байлам аппаратының гипермобильділігі МПС IVA типінде 100% байқалады; интеллектуалды дамудың кідірісі МПС I (40%), II түрінде (83,3%).
4. МПС I, II және VI типтегі орын басушы фермент терапиясы бір бағытта әсер етеді. Физикалық жүктемеге төзімділігінің артуы (6 минуттық жаяу жүру аралағының ұзаруы орта есеппен 22,5%) өз кезегінде МПС балалардың өмір сүру сапасының жақсаруының көрсеткіші болып табылады.
5. Кешенді жекеленген арнайы терапия жүрек қан тамыр жүйесінің морфофункциональды жағдайының жақсаруына алып келеді, олар: бастапқы мәліметтермен салыстырғанда жүрек қуысының дилатациясының көрсеткіштері бастапқы көрсеткіштеріне қарағанда 43,4% дейін азаюы, қақпақшалық жеткіліксіздіктің 84,6% дейін төмендеуі, ал бақылау тобында жүрек қуысының дилатациясының көрсеткіштері 12,5% азаюы, қақпақшалық жеткіліксіздіктің 40% артуы анықталды.
6. «Амбулатория-емханалық көмек көрсету деңгейінде МПС диагностикалық алгоритмі» алғашқы рет әзірленіп енгізілді, бұл аурудың ерте диагностикасын жақсартуға және орынбасушы ферменттік терапияны уақтылы бастауға мүмкіндік береді.

#### **Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар:**

Зерттеу нәтижелері бойынша 16 ғылыми мақала жарияланды және қабылданды, соның ішінде SCOPUS деректер базасына енгізілген журналында 1 мақала; 4 мақала - Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Ғылым комитеті ұсынған журналдарда; 1 мақала РИНЦ және Cyberleninka платформасында индекстелген журналында; 8 жарияланым халықаралық шетелдік конференциялар материалдарында; 1 жарияланым Педиатрлар және Қазақстан балалар хирургтарының Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясының материалдарында; 1 жарияланым Қазақстан Республикасының педиатрларының VII съезінің материалдарына жарияланған.

#### **Диссертация көлемі мен құрылымы**

Диссертация 115 парақта басылған, кіріспе, әдебиетке шолу, көлемін сипаттау және зерттеу әдістері, меншікті зерттеу нәтижелерімен 8 тарау, қорытынды, тәжірибелік ұсыныстардан тұрады. Қолжазба кестелермен (31), суреттермен (9), қосымшалармен (26) иллюстрацияланған. Библиографиялық көрсеткіш орыс және шет тілдерінде 231 әдебиет көзінен тұрады.



## ANNOTATION

Of PhD thesis by **Tulebayeva Assel Kairatovna** titled  
“Clinical-epidemiological characteristics of mucopolysaccharidoses in children in the  
Republic of Kazakhstan”  
Specialty: 6D110100 – Medicine

### **Actuality of the problem:**

Mucopolysaccharidosis (MPS) is a group of hereditary lysosomal storage diseases caused by impaired glycosaminoglycan metabolism (GAG) as a result of genetic deficient activity of lysosomal enzymes participating in their degradation. (B.Winchester 2012, J.M. Saudubray 2012).

The prevalence rate of MPS differs from country to country. Among the European population, the prevalence of MPS is from 1.81 (Poland) to 4.5 (Netherlands) per 100,000 live births (Anna Tyłki-Szymanska 2015). The most frequently diagnosed type in Europe is MPS III - 0.86 per 100,000 live births. However, in Asia, the most common type is MPS type II (Hunter syndrome). The results of studies conducted in Taiwan, South Korea and Japan revealed the prevalence of Hunter syndrome in Taiwan 1.07; 2.05 in South Korea and 0.84 in Japan per 100 000 live-born boys, representing more than half of all diagnosed cases of MPS (Hsiang-Yu Ling 2008, Sung Yoon Cho 2014, Shunji Tomatsu 2017).

Clinical manifestations of MPS are variable and characterized by multiple organs dysfunction. The severe impairment of cardiovascular and respiratory systems is leading cause of high mortality (A.Golda 2013, E.A. Braunlin 2011). According to different data, the frequency of cardiovascular impairment varies from 60% to 90% (E.A. Braunlin 2011, G. N.Leal 2010, Yohei Sato 2011, C. Kampmann 2012). Involvement of the respiratory system in pathological process occurs in 56% -63% (L.Schroeder 2012, K.Berger 2013).

At the beginning of the XXI century the pathogenetic treatment of MPS types I, II and VI - enzyme replacement therapy (ERT) became available. The results of multicenter randomized clinical trials of the efficacy of ERT demonstrated positive effect on physical development (increase in growth), increase of 6 minute walk test, decrease of liver size, improvement in pulmonary function parameters, improvement in cardiovascular system (E.A. Braunlin, 2011; G.N. Leal, 2010; C. Kampmann, 2012). However, there are some contrary dates, when on ERT the heart valves and pulmonary dysfunction progressed (Sifuentes M., 2006).

Thus, differences in the prevalence rate of MPS in different populations, the lack of data on the frequency of this pathology among children in Kazakhstan, the contradictory results of ERT effectiveness, absence of algorithm for early diagnosis of MPS in the Republic of Kazakhstan indicate the importance of chosen research topic. It should be noted, that earlier there were no studies on MPS in Kazakhstan.

**Aim of the research work:** To investigate the epidemiological and clinical characteristics of mucopolysaccharidosis in children in the Republic of Kazakhstan.

### **Objectives:**

1. To calculate the prevalence rate of MPS and its different types for the period from 1998 until 2016 in the Republic of Kazakhstan.

2. Investigate the molecular genetic profile of the *IDUA*, *IDS*, *GALNS* and *ARSB* genes in children with MPS in the Republic of Kazakhstan.
3. To study clinical manifestations of MPS, depending on the type of disease, in children with MPS in the Republic of Kazakhstan.
4. To study the effectiveness of enzyme replacement therapy in children with MPS I, II and VI types.
5. To study the effectiveness of personalized therapy depending on the type of MPS and the individual course of the disease.
6. To create the algorithm for diagnosing MPS on the primary health care level.

**Scientific novelty:**

1. For the first time in Kazakhstan the prevalence rate of all types of MPS was calculated, which will allow to predict the number of patients with MPS in the future.
2. For the first time were identified new, previously not described mutations: mutation c.1598C> T in 11 exon of the *IDUA* gene for MPS I; mutation c.776T> G in 6 exon of the *IDS* gene for MPS II; mutations c.1519T> C in exon 14, c.572A> G in exon 6, c.571delG in exon 6 and c.983C> T in exon 10 of the *GALNS* gene in MPS IVA; mutation c.1544C> T in exon 8 of the *ARSB* gene in MPS VI. The obtained new knowledge will help to create a common mutations database of population of the Republic of Kazakhstan.
3. For the first time in the Republic of Kazakhstan was revealed that the same mutation can lead to different clinical manifestations of the MPS disease, which requires further studies to explain the clinical polymorphism in patients with the same mutation.
4. Clinical features were identified and described in children with MPS types I, II, IVA and VI in the Republic of Kazakhstan.
5. For the first time in the Republic of Kazakhstan was conducted retrospective and prospective analysis of the ERT effectiveness in patients with MPS.
6. For the first time was created and recommended for application diagnostic algorithm of MPS on the primary health care level, which allows to improve early diagnosis of MPS and timely ERT start.

**Practical significance of research work:**

1. Knowing the prevalence rate of MPS among children in the country will allow to predict the number of patients for the interested period and to make certain managerial decisions.
2. New, previously not described mutations, which was revealed in patients with MPS, could be the basis for creating genetic mutations database of population of the Republic of Kazakhstan.
3. The created diagnostic algorithm of MPS in children on primary health care level will help doctors to diagnose MPS and prescribe ERT in the early stages of the disease.

**The main provisions for the defense:**

1. Mucopolysaccharidosis – rare diseases, with prevalence 0,75 per 100 000 live births in Kazakhstan, mainly presented by MPS II type in 42,2%; then MPS I type - 28,8%; MPS VI type - 17,7% and the most rare type is MPS IVA - 11,1%.

2. Among children with MPS I, II, IVA and VI types were revealed new, previously not described in international mutation databases mutations in *IDUA*, *IDS*, *GALNS* and *ARSB* genes.
3. Regardless of MPS types, all children (100%) with MPS have cardiovascular and pulmonary impairment; skeletal deformations is typical for MPS I, II, IVA и VI types; dysfunction of joints as contractures and stiffness are common for MPS I, II and VI types, whereas ligamentous laxity and joint hypermobility are typical only for MPS IVA; mental development delay occurs in children with MPS I, II types.
4. ERT demonstrated positive effect on physical development, increase in tolerance to physical exercises, improvement in pulmonary function. However, there is no positive effect pathological changes in heart valves, which was formed before ERT start.
5. The complex therapy, consisting of main ERT and symptomatic, personified therapy of cardiovascular impairment in children with MPS, demonstrated positive effect on the morphofunctional condition of cardiovascular system in 84,6% cases, whereas in control group (only on ERT) in 60%.

### **Conclusions:**

1. The prevalence rate of all types of MPS in Kazakhstan is 0.75: 100 000 live births, including MPS type I - 0.2: 100 000; MPS II - 0.32: 100000; MPS IVA - 0.08: 100,000; MPS VI - 0.13: 100 000. Among all patients with MPS in the Republic of Kazakhstan, the most common is MPS II - 42.2% of all diagnosed MPS cases, then MPS I (28.8%), MPS VI (17.7%) and MPS IVA (11.1%).
2. According to the Human Genetic Mutations Database (HGMD) in 30% of patients with MPS in the Republic of Kazakhstan were revealed new, previously not described mutations. Mutation c.1598C> T in the 11 exon of the *IDUA* gene in 10% of patients with MPS I; mutation c.776T> G in 6 exon of the *IDS* gene in 3.3% of patients with MPS II; mutation c.1519T> C in the 14 exon of the *GALNS* gene in 3.3% of patients with MPS IVA, mutation c.572A> G in the exon 6 of the *GALNS* gene in 6.6% of patients with MPS IVA and the mutation c.571delG in the exon 6 and c. 983C> T in exon 10 of the *GALNS* gene in 3.3% of patients with MPS IVA; mutation c.1544C> T in exon 8 of the *ARSB* gene in 3.3% of patients with MPS VI in, the was set at 3.3%.
3. Multisystemic clinical impairment was established in children with MPS: morphofunctional disorders of the cardiovascular (100%), respiratory, osteoarticular systems (100%), enlargement of parenchymal organs (liver, spleen) (58.9%), ENT organs (61.5%) and ophthalmological disorders (66%).
4. ERT in children with MPS increases tolerance to physical activity (6MTW distance increased by an average of 22.5%), which are indicator of improving the quality of life of children with MPS.
5. The results of analyzing the effect of symptomatic, personified therapy of cardiovascular impairment in children with MPS revealed positive effect of personified therapy on the morphofunctional condition of cardiovascular system.

6. The created diagnostic algorithm of MPS in children on primary health care level will increase early diagnosis and timely initiation of ERT, which is a key component in improving the quality of life of children with MPS.

**Relevant publications:**

Based on the results of the research 16 scientific articles have been published and accepted for publication, including 1 article in journal, included in the SCOPUS database; 4 articles in journals recommended by the Committee for Control of Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan; 1 article in the journal, indexed on the platform of Russian scientific citation index and Cyberleninka. 8 publications in the materials of international foreign conferences; 1 publication in the materials of the International Scientific and Practical Conference of Pediatricians and Children's Surgeons of Kazakhstan; 1 publication in the materials of the VII Congress of Pediatricians of the Republic of Kazakhstan.

**Structure and scope of the dissertation.**

The thesis is presented in 115 pages of typewritten text, consists of an introduction, literature review, description of the scope and methods of research, 8 chapters with results of own research, conclusions, practical recommendations. The manuscript is illustrated by tables (31), figures (9) and annexes (26). The bibliographic index includes 231 sources in Russian and foreign languages.