

Казахский национальный медицинский университет им.С.Д. Асфендиярова

УДК 612.398.154.3:616 – 053.2 – 036.1/.22 (574)

На правах рукописи

ТУЛЕБАЕВА АСЕЛЬ КАЙРАТОВНА

**Клинико-эпидемиологическая характеристика мукополисахаридозов у
детей в Республике Казахстан**

6D110100 - Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
д.м.н., Шарипова М.Н;
MD, PhD, проф. Анна Тилки-Шиманска;
к.м.н. доцент Нургалиева Ж.Ж

Республика Казахстан
Алматы, 2018

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ.....	12
1.1 Современные методы лечения мукополисахаридозов	26
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общая характеристика обследованных детей	37
2.2 Эпидемиологический метод исследования	38
2.3 Лабораторно-инструментальные методы обследования детей	39
2.3.1 Молекулярно-генетическое исследование мутантного гена	39
2.3.2 Антропометрия	39
2.3.3 Оценка функции сердечно-сосудистой системы: ЭКГ, ЭхоКГ.....	39
2.3.4 Оценка состояния дыхательной системы: рентгенограмма.....	40
органов грудной клетки, спирография	40
2.3.5 Оценка паренхиматозных органов.....	41
2.3.6 Оценка состояния поражения нервной системы: МРТ головного	
мозга.....	42
2.3.7 Оценка толерантности к физической нагрузке: 6МТХ.....	42
2.4 Методы лечения мукополисахаридозов	43
2.5 Методы статистической обработки данных	44
3 КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ У ДЕТЕЙ В КАЗАХСТАНЕ....	45
3.1 Эпидемиология мукополисахаридозов в Республике Казахстан	45
3.2 Результаты молекулярно-генетического исследования у детей с	
мукополисахаридозов	48
3.3 Клиническая характеристика больных с мукополисахаридозами	53
3.3.1 Общая характеристика детей с мукополисахаридозами	53
3.3.2 Морфофенотип детей с мукополисахаридозами	55
3.3.3 Физическое развитие детей с мукополисахаридозами	59
3.3.4 Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с	
мукополисахаридозами I, II, IVA и VI типами.....	59
3.3.5 Состояние дыхательной системы у детей с	
мукополисахаридозами I, II, IVA и VI типами.....	61
3.3.5.1 Синдром обструктивного апноэ сна у детей	
с мукополисахаридозами I, II, IVA и VI типами	64
3.3.6 Состояние костно-суставной системы у детей с	
мукополисахаридозами I, II, IVA и VI типами	65

3.3.7	Состояние паренхиматозных органов (печени и селезенки) у детей с мукополисахаридозами I, II, IVA и VI типами	66
3.3.8	Толерантность к физической нагрузке у детей с мукополисахаридозами I, II, IVA и VI типами	66
3.3.9	Поражение ЛОР органов у детей с мукополисахаридозами I, II, IVA и VI типами	67
3.3.10	Состояние ЦНС у детей с мукополисахаридозами, II, IVA и VI типами.....	68
3.4	Клинические различия между типами мукополисахаридозов.....	68
4	ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ	70
4.1	Эффективность ферментозаместительной терапии при МПС I..	70
4.2	Эффективность ферментозаместительной терапии при МПС II..	73
4.3	Эффективность ферментозаместительной терапии при МПС VI	76
5	СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	79
6	ВЛИЯНИЕ ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА БОЛЬНЫХ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ.....	83
7	АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ У ДЕТЕЙ НА УРОВНЕ АМБУЛАТОРНО– ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ.....	85
8	ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ	86
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	97
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	98
	ПРИЛОЖЕНИЯ	116

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В диссертации использованы ссылки на следующие нормативные документы:

Приказ № 285 Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 мая 2011 года «Об утверждении Перечня орфанных медицинских технологий, предназначенных для лечения редких заболеваний в Республике Казахстан». Утратил силу в соответствие с приказом Министерства здравоохранения и социального развития РК от 21 января 2016года №40.

Протокол №9 «Клинический протокол диагностики и лечения мукополисахаридозов у детей», ревомендованный Экспертным Советом РГП на ПХВ «Республиканского центра развития и здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан, от 15 сентября 2015г.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

- АК – аортальный клапан
ГАГ – гликозаминогликаны
ГЭБ - гематоэнцефалитический барьер
ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ
ИЛ – интерлейкин
и-АПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
КДИ – конечно-диастолический индекс
КТИ – кардио-торакальный индекс
ЛПС – липополисахариды
ЛФК - лечебная физическая культура
МК – митральный клапан
МПС – мукополисахаридозы
МРТ – магнитно-резонансная томография
МФ – макрофаги
РТПХ - реакции трансплантат против хозяина
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна
ССС – сердечно-сосудистая система
ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ФЗТ – ферментозаместительная терапия
ФИ – фракция изгнания
ФНО – фактор некроза опухоли
ЦНС – центральная нервная системы
ЭКГ- электрокардиограмма
ЭхоКГ – эхокардиограмма
ATS - Американское торакальное общество (American Thoracic Society).
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Национальное агентство по надзору в сфере здравоохранения Бразилии)
BERA - brain evoke response audiometry (стволовая аудиометрия)
CPAP – Continuous Positive Airway Pressure (метод постоянного положительного давления в дыхательных путях)
DMB - dimethylmethylene blue (диметилметиленовый синий)
DBS - dry blood spot (сухая капля крови)
EMA - European Medicines Evaluation Agency (Европейское агентство лекарственных средств)
FVC – forced vital capacity (форсированная жизненная емкость)
FEV1 – forced expiratory volume in 1 sec (объем форсированного выдоха за 1 секунду).
FDA – Food and Drug Administration (Американское управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов)
HGMD - Human Genetic Mutation Database (международная база данных мутаций)

MEF 75 – мгновенная объёмная скорость после выдоха 75% (forced expiratory flow at 75%).

MEF 50 –мгновенная объёмная скорость после выдоха 50% (forced expiratory flow at 50%).

MEF 25 - мгновенная объёмная скорость после выдоха 25% (forced expiratory flow at 75%).

NYHA - Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association).

TLR4 - Толл подобный рецептор 4

6MTX – 6 минутный тест ходьбы (дистанция прохождения в течение 6 минут).

3MSCT – 3 минутный тест восхождения по лестнице.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В аспекте многовекторного развития медицины в XXI веке одним из новых направлений развития здравоохранения является медицина редких заболеваний. За понятие редкого, так называемого «орфанного» принимают частоту встречаемости патологии: 1:10 000 (Россия), 1:1500 (США), 1:2500 (Япония) населения. Эти заболевания составляют несколько тысяч по отдельным нозологиям и в совокупности все редкие болезни вместе становятся нередкими, составляя огромную популяцию. Например, в Европе людей с редкими заболеваниями 30 млн, т.е. каждый 15 европеец имеет заболевание с редким диагнозом. Среди «детских» редких заболеваний выделяют по значимости на первые места семь нозологий – геморрагический диатез (геморрагии), муковисцидоз, гликогенозы, мукополисахаридозы, липидозы и первичные иммунодефициты. Тем временем, внимание к этим заболеваниям значительно возросло в последние два десятилетия в связи с появившейся в конце XX века возможности их лечения, благодаря развитию фармакологической промышленности и разработкой эффективных препаратов.

К сожалению, в Казахстане (и не только в Казахстане) исследований, направленных на изучение этих заболеваний до последних дней не проводилось. Первопроходцами в стране в этом поиске явились Научный Центр Педиатрии и Детской Хирургии МЗ РК (г.Алматы) и Национальный научный центр материнства и детства (г.Астана), которые обратили внимание на актуальность проблемы редких заболеваний среди детского населения страны. Поэтому, в последние 5-7 лет предприняты первые шаги по изучению данной патологии.

Одним из редких заболеваний являются мукополисахаридозы (МПС) – группа наследственных болезней, обусловленная накоплением гликозаминогликанов в результате генетической неполноценности некоторых лизосомальных ферментов, участвующих в их расщеплении (В. 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 (А. 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 variabelны, 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).

Поражение ЛОР органов в виде частых отитов, ринитов, синуситов и рецидивирующих аденоидитов является самым ранним клиническим проявлением МПС (M.Motamed 2000; Nayak D.R.1998; Bredenkamp J.K 1992).

Такие симптомы как деформации скелета, тугоподвижность всех групп суставов при МПС I, II и VI типов, гипермобильность и разболтанность суставно-связочного аппарата у пациентов с МПС IVA типом встречается в 80-93% (Bianca Link 2010).

Клиника поражения ЦНС в виде прогрессирующей гидроцефалии и атрофических изменений головного мозга, проявляющиеся задержкой в интеллектуальном развитии и судорожной готовностью, чаще всего встречались при МПС I, II, III-A, III-B, III-D и VII типах и реже при МПС IV и VI типов (J.Muenzer, 2009; R.Manara, 2011).

Задержка в физическом развитии является типичным проявлением МПС и, вероятнее, обусловлена сочетанным поражением костно-суставной системы и зон роста (Celeste Decker, 2010; L.E. Polgreen, 2008).

В начале XXI века стало доступным патогенетическое лечение детей с МПС I, II и VI типами - ферментозаместительная терапия (ФЗТ). Результаты многоцентровых рандомизированных исследований показали положительный эффект ФЗТ в виде прибавки в росте, увеличения дистанции 6 минутного теста ходьбы (6 МТХ), уменьшения размеров печени, улучшение показателей дыхательной и сердечно-сосудистой систем (Elizabeth A. Braunlin, 2011; Gabriela 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; L.A.Clarke, 2004).

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 1998-2016гг 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 распространенность 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 заболевания, 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 (ферментозаместительной) 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, имеет 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%.

Личный вклад автора

Автором проведено продолжительное (около трех лет) наблюдение за больными МПС для слежения за динамикой патологии без лечения и на фоне специфической ферментозаместительной терапии. Принято непосредственное участие в обследовании и лечении больных с верификацией диагноза. Проведен самостоятельный анализ материалов, разработан алгоритм диагностического исследования ребенка с подозрением на мукополисахаридоз.

Внедрение в практику здравоохранения

По результатам научной работы составлен «Алгоритм исследования для диагностики МПС у ребенка», он предназначен для внедрения в работы учреждений ПМСП и детских стационаров. Наряду с этим результаты исследования внедрены в работы отделения сложной соматики и реабилитации в клинике Научного центра педиатрии и детской хирургии (НЦПиДХ) МЗ РК, в консультативные отделения Алматинской, Жамбылской и Южно Казахстанской областных детских больниц. Результаты диссертационной работы вошли в материалы лекций и практических занятий для обучающихся интернов и резидентов при КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова.

Опубликованные работы

По результатам исследования опубликовано и принято к печати 16 научных работ, из них 1 статья в журнале «Вопросы практической педиатрии», входящий в базу данных SCOPUS; 4 статьи - в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере науки МОН РК – «Вестник КазНМУ», «Педиатрия и детская хирургия»; 1 статья в журнале «Вестник АГИУВ», индексируемый на платформе РИНЦ и Cyberleninka.

8 публикаций в материалах международных зарубежных конференций: 35th UMEMPS Congress; 14th UNIPSTR Central Asia Congress; 58th Turkish National Pediatric Congress; XVIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье»; Annual Symposium SSIEM-2015; XIII International Conference on Rare Diseases «Rare diseases crossing borders together»; XIV International Conference on Rare Diseases «Rare diseases – our task»; XV International Conference on Rare Diseases «Rare diseases – open your Heart and Mind»; 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism - 2017.

1 публикация в материалах Международной научно-практической конференции педиатров и детских хирургов Казахстана «Современные технологии лечения, реабилитации и социальная поддержка детей с онкологическими, гематологическими и редкими заболеваниями».

1 публикация в материалах VII съезда педиатров Республики Казахстан

Объем диссертации и ее структура

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.

1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ

Мукополисахаридозы (МПС) – группа лизосомальных болезней накопления, обусловленная нарушением обмена гликозаминогликанов (ГАГ) из-за генетической неполноценности лизосомальных ферментов, участвующих в их расщеплении [1]. ГАГ (кислые мукополисахариды) – полисахариды, представляющие собой углеводную часть протеогликанов. Продукция ГАГ в виде полисахаридных цепей происходит в аппарате Гольджи фибробластов. ГАГ, являясь гетерополисахаридами, принимают участие в организации внутриклеточного матрикса, как основное вещество, и обеспечивают межклеточные коммуникации. Важной частью обмена ГАГ, является их распад, который происходит в лизосомах под воздействием таких ферментов как эндогликозидаза, экзогликозидаза и сульфатаза. В зависимости от функциональной недостаточности того или иного фермента по современной классификации McKusick и Neufeld (1972г.) выделяют 7 типов МПС [1, p. 95].

МПС I типа клинически протекает в трех формах: тяжелой – синдром Гурлер, средней тяжести – синдром Гурлер-Шейе и легкой степени – синдром Шейе. Синдром Гурлера впервые описан австрийским педиатром Гертрудой Гурлер (Gertrud Hurler) и немецким педиатром Мейнхардом фон Пфаундлером (Meinhard von Pfaundler) в 1917 году, синдром Шейе – описан американским офтальмологом Гарольдом Шейе (Harold Glendon Scheie) в 1964 году как МПС V типа. Чуть позже была описана промежуточная форма болезни, названная синдромом Гурлер-Шейе. Тип наследования МПС I – аутосомно-рецессивный. Распространенность – 1 случай на 145 000 новорожденных (синдром Гурлера) и 1 случай на 1.3 миллиона (синдром Шейе). Причиной заболевания является дефект в гене *IDUA*, локализующийся на 4p16.3, который снижает или полностью блокирует функцию фермента альфа-L-идуранидазы, в связи с чем происходит нарушение расщепления и накопление гепаран и дерматан сульфатов в лизосомах. Для МПС I типа присущ висцеральный фенотип, характеризующийся грубыми чертами лица или «гаргоилизмом», отставанием в психическом и физическом развитии (гипостатура), гепатоспленомегалией, пупочной и паховой грыжами, обструкцией верхних дыхательных путей, поражением сердечно-сосудистой системы, множественными дизостозами. При легкой форме МПС I (синдроме Шейе) интеллект сохранен.

МПС II типа, синдром Хантер, эпоним в честь канадского терапевта Чарльза Хантера (Charles Hunter), описавшего это заболевание в 1917 году. Частота встречаемости в среднем 1:156 000 новорожденных мальчиков. Единственный из всех типов МПС, который наследуется X сцепленно, в связи с этим болеют, как правило, только мальчики, вместе с тем описаны единичные случаи болезни у девочек [2,3]. Дефект происходит в гене *IDS*, локализованного на длинном плече X хромосомы Xq28. При данном синдроме происходит снижение активности фермента идуронат-2-сульфатазы, что приводит к повышенному

накоплению гепаран и дерматан сульфатов. Клинически синдром похож на МПС I, характерен висцеральный фенотип, с более выраженным поражением слуха и зрения. Существует два варианта - тяжелая форма с выраженными когнитивными расстройствами, и мягкая форма с нормальным ментальным развитием.

МПС III типа – синдром Санфилиппо впервые описан в 1963 году американским учёным Сильвестром Санфилиппо (Sylvester J. Sanfilippo). Распространённость данного синдрома в разных странах мира весьма вариабельна, примерно от 1 на 280 000 родившихся в Северной Ирландии до 1 на 50 000 в Нидерландах. При синдроме Санфилиппо выявлен низкий уровень четырех разных лизосомальных ферментов, в связи с чем заболевание имеет 4 подтипа: А – дефицит гепаран-N-сульфатазы, В – дефицит альфа-N-ацетилглюкозаминидазы, тип С – дефицит ацетилКоА-альфа-глюкозамин ацетилтрансферазы, тип D – дефицит N-ацетилглюкозамин 6-сульфатазы. Все перечисленные ферменты расщепляют гепаран сульфат, который активно накапливается при МПС III. Наиболее часто встречающиеся подтипы А и В, а подтип D является самым редким. Клинически МПС III характеризуется нейродегенеративным фенотипом, когда умеренно выражены соматические поражения и на первый план выходят симптомы поражения нервной системы, с тяжелыми когнитивными нарушениями, выраженной умственной отсталостью, деменцией, поведенческими расстройствами, агрессивностью. Тип наследования данного заболевания аутосомно-рецессивный.

Наиболее тяжелым типом является МПС III-А, характеризуется ранним началом проявления клиники заболевания, прогрессирующим течением высокой частотой смертности. Причиной, вызывающей данный тип МПС III является мутация в гене *SGSH*, который обеспечивает продукцию фермента сульфамидазы, расщепляющий гепаран сульфат. Ген расположен на длинном плече 17 хромосомы, 17q25,3 [4].

МПС III-В развивается за счет дефекта в гене *NAGLU*, обеспечивающего продукцию фермента альфа-N-ацетилглюкозаминидазы, который расщепляет гепаран сульфат. Ген расположен на длинном плече 17 хромосомы, 17q21,2 [5].

Причиной развития МПС III-С являются мутации в гене *HGSNAT*, который обеспечивает продукцию фермента гепаран-альфа-глюкозаминидин N-ацетилтрансфераза, ответственного за расщепление гепаран сульфата. Локализация гена – короткое плечо 8 хромосомы, 8p11,21 – p11.1. Данный тип МПС III характеризуется прогрессирующей неврологической симптоматикой и нарушением зрения [6].

МПС III-D был впервые описан в 1980 году, во всем мире данный тип МПС III установлен лишь у 19 пациентов. Мутации в гене *GNS* является причиной развития МПС III-D. *GNS* обеспечивает продукцию фермента гепаран-альфа-N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза, ответственного за расщепление ГАГ – гепаран сульфата. Ген расположен на длинном плече 12 хромосомы, 12q14.3 [7].

МПС III-Е, связан с мутациями в гене N-glucosamine 3-O-sulfatase (*ARSG*), локализованного на 17q24.2. Изучение данного гена еще продолжается.

МПС IV типа или синдром Моркио А и В, носит имя уругвайского педиатра Луиса Моркио (Luis Morquio), описавшего данное заболевание в 1929 году. Распространенность составляет 1:263 000. Вследствие дефекта генов, локализующихся на 16q24.3 и 3p22.3 идет снижение активности галактозамин 6-сульфат сульфатазы при А подтипе и β-галактозидазы при В подтипе, соответственно, что приводит к повышенному аккумулярованию кератан сульфата. МПС IV типа клинически отличается от всех типов МПС выраженным вовлечением в патологический процесс костно-суставной системы, в виде скелетной дисплазии: вальгусной деформацией нижних конечностей, «килевидной» грудной клеткой, веслообразными ребрами, кифосколиозом, нестабильностью атланта-оксиального соединения, только для данного типа характерна гипермобильность суставов. Интеллектуально дети развиваются нормально. Тип наследования данного заболевания аутосомно-рецессивный.

МПС IV-А, возникает вследствие мутаций в гене *GALNS*, обеспечивающего продукцию фермента N-ацетилгалактозамин-6-сульфатаза, который расщепляет ГАГ – кератан сульфат. *GALNS* расположен на длинном плече 16 хромосомы, 16q24.3 [8]. Фенотипически МПС IVA имеет 3 формы, в зависимости от роста: тяжелая форма (рост < 120 см), промежуточная (между 120-140 см) и мягкая форма (выше 140 см) [8, p.167].

Мутации в гене *GLB1* являются причиной развития МПС IV-В. *GLB1* обеспечивает продукцию фермента бета-галактозидазы, который ответственен за расщепление ГАГ – кератан сульфат. Ген расположен на коротком плече 3 хромосомы, 3p22.3 [8, p.172].

МПС VI тип, синдром Марото-Лами, описан французским педиатром Пьер Марото и генетиком Морис Эмиль Жозеф Лами. Встречается редко, с частотой 1: 455 000 и обусловлен дефектом гена *ARSB*, локализованного на 5q14.1. Мутации снижают активность N-ацетилгалактозамин 4-сульфатазы, что приводит к повышенному накоплению в лизосомах дерматан сульфата. Тип наследования данного заболевания аутосомно-рецессивный. Клинически для данного типа характерен висцеральный фенотип: грубые черты лица, низкий рост, гепатоспленомегалия, пупочные и паховые грыжи, обструкция верхних дыхательных путей, поражение сердечно-сосудистой системы, прогрессирующая гидроцефалия, потеря зрения, помутнение роговицы, сужение краниовертебрального канала с последующим сдавлением спинного мозга и возникновением неврологической симптоматики. [9].

МПС VII тип - синдром Слай, впервые описан американским биохимиком Уильямом Слаем (William S. Sly). Характерно снижение активности фермента β-глюкуронидазы, расщепляющий дерматан, гепаран и хондроитин сульфаты, в связи с дефектом в гене *GUSB*, который локализуется на длинном плече 7 хромосомы, 7q11.21. Заболевание редкое, описаны единичные случаи. Клиника характеризуется висцеральным фенотипом со снижением интеллекта. Типичным проявлением является водянка плода. Тип наследования данного заболевания аутосомно-рецессивный [10].

МПС IX тип – синдром Натовикс, впервые был описан в 1996 году. Литературных данных недостаточно для описания данного типа, в связи с очень редкой встречаемостью. Причиной развития МПС IX является мутация в гене *HYAL1*, который обеспечивает продукцию фермента гиалуронидаза1, расщепляющий гиалуроновую кислоту. Ген расположен на коротком плече 3 хромосомы, 3p21.3 –p.21.2. Тип наследования данного заболевания аутосомно-рецессивный. Клинически появляется низким ростом, расщеплением неба, частыми отитами, появлением мягких узелков вокруг суставов, с периодически появляющейся болезненной припухлостью. Интеллектуально дети развиваются соответственно возрасту.

Общая распространенность МПС варьирует в разных странах от 1,75 до 4,5 на 100 000 живорожденных детей. Так, наименьшая распространенность МПС среди жителей Европейских стран отмечена в Швеции и Дании (соответственно 1,75 и 1,77), тогда как в Нидерландах она составляет 4,5 на 100 000. В мире наименьшее количество пациентов МПС на 100 000 живорожденных установлено в Южной Америке (Бразилии), где общая распространенность МПС составила 1,04 на 100 000 живорожденных [11]. Распространенность отдельных типов МПС имеет свои особенности в различных популяциях - если в европейской популяции преобладает МПС III типа с распространенностью от 0,67 на 100 000 живорожденных в Швеции до 1,89 на 100 000 живорожденных в Нидерландах [12, 13], то в странах восточной Азии (Южная Корея, Тайвань, Китай, Япония) преобладает синдром Хантера или МПС II, составляя соответственно 54,6%, 52%, 47,2% и 53% от всех типов МПС [14-17]. Высокий уровень МПС II также установлен в популяции евреев Ашкинази (Diamond, 1994), в Португалии, где МПС II составляет 34% от всех типов МПС, в Бразилии с распространенностью 0,75 на 100 000 живорожденных, что составляет 37% всех типов МПС и в Эстонии, где его распространенность составила соответственно 2,16 на 100 000 и 4,2 на 100 000 живорожденных мальчиков, что в 3-4 раза выше, по сравнению с другими европейскими странами [11, p.43;18]. В то время как редко встречается в Австралии, где составляет 9% от всех типов МПС; в Норвегии – 4%; не зафиксированного ни одного случая МПС II в Саудовской Аравии [14]. По данным литературы МПС I типа наиболее часто встречается в Канаде, где составляет 30% от всех типов МПС; в Дании - 30%; в Норвегии - 60%; в Швеции - 38%; Северная Ирландия - 41% [12, p.1579;14, p. 6], являясь наиболее редким типом в Тайване -6% [14, p.4]. МПС III типа наиболее часто встречающийся тип с странах Европы: в Польше с распространенность 0,86 на 100000 живорожденных, 48% от всех типов МПС; в Швеции - 38%; в Германии - 44%; в Нидерландах распространенность МПС III составляет 1,89 на 100 000; в Чехии 20% от всех типов МПС. Так же синдром Санфилиппо часто встречается и в Австралии с распространенностью 1,71 на 100 000 живорожденных и составляет 50% от всех типов МПС [14, p.5; 19, 20]. Однако, МПС III является редким типом в Саудовской Аравии, где составляет 11% от всех типов МПС; в Китае – 3,7%; в Северной Ирландии - 9% [14, p.4,6; 17, p.347]. МПС VI (синдром Марото-Лами) наиболее часто встречается в Саудовской

Аравии с распространенностью 7,85 на 100 000 живорожденных, и составляет 46% всех типов МПС и в Индии - 26% [14,р.4,5]. Редко встречается в нижеследующих странах: в Южной Корее - 1,4% среди всех типов МПС; в Чехии с распространённостью 0,05 на 100 000; в Норвегии - 2%; в Швеции -4%; в Польше МПС VI составляет всего 1%; в Эстонии и Германии составляет 7% от всех типов МПС. Отсутствуют данные о пациентах с МПС VI в Северной Ирландии [14, р.6; 18, р.848].

МПС IV типа (синдром Моркио) не преобладает ни в одной стране мира и является редким типом: в Австралии МПС IV А - 0,16 на 100 000 живорожденных и составляет 4,5% от всех типов МПС; в Бразилии - 11%; в Нидерландах- 6% и Португалии - 10% среди всех типов МПС. В Эстонии не зарегистрировано ни одного пациента с МПС IV [14, р. 6; 19, р.311].

МПС VII является наиболее редким типом во всем мире, не описано ни одного случая МПС VII типа в Саудовской Аравии, Тайване, Австралии, Дании, Швеции, Эстонии, Германии, Северной Ирландии и Польше [14, р.5-6; 19, р.311].

Эпидемиологические исследования по МПС в Казахстане ранее не проводились. Данных о распространенности МПС и его отдельных типов по Республике Казахстан до настоящего времени не было. В таблице 1 представлены распространенность МПС в целом и по типам в различных странах.

Таблица 1- Распространенность МПС в мире на 100 000 живорожденных

Тип	Польша	Нидерланды	Германия	Австралия	Норвегия	Дания	Швеция	Чехия	Эстония	Япония	Южная Корея	Тайвань
МПС I	0,22	1,19	0,69	1,14	1,85	0,54	0,67	0,72	-	0,23	0,21	0,11
МПС II	0,46	0,67	0,64	0,74	0,13	0,27	0,27	0,43	2,16	0,84	0,74	1,07
МПС III (все типы)	0,86	1,89	1,57	1,51	0,27	0,43	0,67	0,91	1,62	0,26	0,25	0,39
МПС IV (А, В)	0,14	0,36	0,38	0,59	0,76	0,48	0,07	0,73	-	0,15	0,13	0,33
МПС VI	0,0132	0,15	0,23	0,43	0,07	0,05	0,07	0,05	0,27	0,03	0,019	0,14
МПС VII	-	0,24	-	0,047	-	-	-	0,02	0	0,02	-	-
МПС IX	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
МПС все типы	1,81	4,5	3,51	4,46	3,08	1,77	1,75	3,72	4,05	1,53	1,35	2,04

Молекулярно-генетические аспекты мукополисахаридозов.

Учитывая генетическую природу МПС, изучение молекулярно-генетической основы данной патологии является одной из главных моментов нашей работы. Необходимо отметить, что согласно международной базе HGMD (Human Gene Mutation Databasa) различные мутации могут вызывать одинаковые замены аминокислот, что приводит к нарушению структуры и функции синтезируемого белка.

В базе данных HGMD описаны 224 мутации в гене *IDUA*, формирующих МПС I типа, из них наиболее часто встречаются миссенс/нонсенс мутации (58,5%), мутации splice site в 16,1%, делеции в 13,8% и вставки в 7,1%. По литературным данным известно, что 141 мутация формирует синдром Гурлер, 9 – вызывают синдром Шейе, 8 - синдром Гурлер-Шейе. Наиболее частыми мутациями при МПС I являются p.W402X и p. Q70X. Несколько исследований выявили мутационные разнообразия при различных подтипах МПС I и этнически/географическую гетерогенность у данных пациентов. Так, мутантный аллель W402X часто (45-60%) встречается среди больных Северной Америки, Австралии, Испании и Великобритании, реже - Скандинавии (17%), Италии (11%), России (4%) [21-24]. Тогда как мутация Q70X наиболее часто выявлялась в Скандинавии (62%), в отличие от других европейских стран (16%), Северной Америке (17%) и Австралии (17%), низкая ее частота и в Испании 8% от всех мутаций [23, p. 504; 24, p.277; 25,26]. В Японии ни у одного пациента не были выявлено эти две мутации, в то время как наиболее частыми мутациями (42%) явились R89Q и c.704ins5 [27]. Высокая частота (92%) гомозиготной мутации P533R обнаружены в Марокко, что вероятнее всего в связи с частыми близкородственными браками [28]. Мутации p.A79V и p.L346R наиболее часто встречаются в китайской популяции; среди пациентов Южной Кореи наиболее часто были установлены мутации p.L346R и c.704ins5. Установлены комбинации мутации в двух аллелях приводящие к определенному фенотипу [29]. Учитывая то что наиболее часто МПС I типа встречается в Европейской популяции, мутации, которые характерны для стран Европы редко установлены у народов Азии, можно сделать вывод, что основатель мутации при МПС I является представителем европейской расы [14, p. 11].

В настоящее время в базе данных HGMD описаны 584 мутации, вызывающих МПС II (синдром Хантера). Наибольшее количество мутаций представлено миссенс/нонсенс мутациями в количестве 296 (50,7%); делеции 106 (18,2%); splice site мутации 54 (9,2%); и вставки 46 (7,9%). Чаше всего тяжелая форма МПС II связана с большими делециями в гене *IDS*, а также с рекомбинациями захватывающим ген *IDS-IDS2*, в то время как нуклеотидные замены при миссенс мутациях и/или минимальные мутации при делеции приводят к более мягким формам заболевания. Наиболее частая мутация в *IDS* гене в азиатской популяции p.R468, представляет 42,9% от всех мутаций у пациентов в Тайване; 11,6% в Японии; 13,2% в Китае. Однако является редкой мутацией в Южной Америки, составляя всего 6% [30, 31]. Известно, что мутации c.1122CNT и p.Y536X [32] приводит к мягкой форме заболевания, в то время как

мутация p.Y54X - к тяжелой форме. Мутации p.Q531X и p.R443X могут приводить как к мягкой, так и к тяжелой форме заболевания, что, вероятнее, связано с сочетанием дополнительных факторов, влияющих на фенотип при данных мутациях [33].

Известны 142 мутации в гене *SGSH*, формирующих МПС III-A: миссенс/нонсенс в количестве 109 (78,8%); делеции 17 (12%); вставки 9 (6,3%); сплайсинг мутации 2 (1,4%). МПС III A наиболее распространенный тип в Северной Европе [14, p.9], с частой мутацией p.R245H, установленной в 56,7% в Нидерландах. Частые патогенные мутации p.R245H, p.Q380R, p.S66W и c.1080delC ассоциируются с классической, тяжелой, формой заболевания [34]. Мутация R245H часто встречается в Германии и Польше, более чем в 50% [35], а также в Великобритании - более чем в 20% [36]. Мутации R74C, R245H, S66W, и 1091delC преобладают в Польше, Дании, Италии и Испании [14, p.9]. В Европе наиболее часты мутации R245H и S66W, в то время как мутация R456 наиболее частая в Австралии - 55% [14, p.9].

Согласно базе данных HGMD известны 156 мутации в гене *NAGLU*, формирующие МПС III B. Среди них 107 миссенс/нонсенс мутаций, что составляет 68,8%; делеции 23 (14,7%); вставки 13 (8,3%) и сплайсинг мутации 5 (3,2%). Данный тип МПС III наиболее часто встречается в Греции и составляет 81% среди всех типов МПС III. Установлены мутации, выявленные в 70% случаев: p.Y140C, p.H414R и p. R626X [37]. По данным исследований, проведенных в Японии, мутация R565P является наиболее частой на острове Окинава [38]. Мутация R234C часто встречается в Португалии (32%) и в Испании [39]. В недавних исследованиях 136 пациентов от близкородственных браков (90% иранцы, менее 10% турки и арабы), чаще всего была установлена R565Q миссенс мутация, отвечающая за тяжелую форму заболевания [14, p. 9].

Известны 66 мутаций, вызывающих МПС III C, из них 37 - миссенс/нонсенс мутации, что составляет 56%; делеции 5 (7,8%); вставки 5(7,8%) и сплайсинг мутации 14 (21,2%) в гене *HGSNAT*. Описаны наиболее частые мутации p.R344C и p.S518F в популяции Дании, составляющие 22% и 29,3% соответственно. Мутация p.R344C так же характерны для популяций Франции, Германии, Сингапура и Великобритании [40]. Также описаны 24 мутации в гене *GNS*, вызывающих МПС III-D: 7 (29,2%) миссенс/нонсенс мутаций; делеции 5 (20,8%); вставки 4 (16,7%) и сплайсинг мутации 3 (12,5%).

Как формирующие МПС IVA в базе данных HGMD значатся 328 мутации в гене *GALNS*: 243 (74,1%) миссенс/нонсенс мутаций; делеции 32 (9,8%); вставки 5 (1,5%) и сплайсинг мутации 32 (9,8%). Мутациями-основателями считаются p.G116S, p.N164T, и p.G301C [41]. По литературным данным наиболее частая мутация p.R386C, с частотой 70%, встречается в популяции Колумбии, так же она встречается в Италии, Франции, Великобритании, Португалии и Марокко [42], в то время как мутация p.G139S выявлена в 1.3% в Ирландии, Аргентине, Северной Америке и США [43]. В Китае наиболее чаще встречается мутация p.G340D и составляет 16,7% от всех мутантных аллелей [44].

Согласно базе данных HGMD известны 210 мутаций в гене *GLB1*, формирующих МПС IVB: 160 (76,2%) миссенс/нонсенс мутаций; делеции 8,1%; вставки 5,7% и сплайсинг мутации 7,6%. Мутация p.R59C наиболее часто описана в популяции Испании и составляет 27,9% среди всех мутаций [45].

Характерные для МПС VI мутации в гене *ARSB* по данным базы HGMD составляют 192: из них 143 (74,5%) миссенс/нонсенс мутаций; делеции - 12,5%; вставки - 3,1% и сплайсинг мутаций - 5,7%. Мутация p.R315Q и p.S384N наиболее часто встречающиеся мутации. Вышеуказанные мутации были установлены в одной и той же аллеле у 5 пациентов из Португалии, что может говорить о том, что основатель данных мутаций берет свои корни из Португалии. Известно, что мутации 427delG и G144R характерны для тяжелого фенотипа [46].

Согласно базе данных HGMD описаны 63 мутаций в гене *GUSB*, формирующие МПС VII: 52 (82,5%) миссенс/нонсенс мутаций; делеции 4 (6,3%); и 5 сплайсинг мутации (7,9%). Наиболее частые мутации - с. 526C>T (p.L176F), с.1244C>T (p.P415L), с.1222C>T (p.P408S), с.1856C>T (p.A619 V), с.646C>T (p.R216W), с.1144C>T (p.R382C), и с.1429C>T (p.R477W) [47, 48, 49, 10, p.1]. Мутация p.A619>V была выявлена в мексиканской и японской популяциях. Наиболее частая мутация с.526C>T была установлена в США (европеоидная раса), Бразилии, Британии, Чили, Франции, Мексике, Польше, Испании и Турции [48, p.462; 50].

Среди МПС IX тип является наиболее редким, всего в мире описаны несколько случаев данной патологии. Triggs-Raine с соавт описал лишь одну мутацию в гене *HYAL1*: делеция с.104delT [51].

Этиопатогенез и клинические проявления мукополисахаридозов. Ранее ученые считали, что накопление ГАГ является единственной причиной всех клинических проявлений и симптомов при МПС [52], однако последние исследования показывают, что патогенез МПС более сложный [53]. Аккумулированный ГАГ представляет собой биологически активную молекулу, несущую биологическую информацию [54]. Накопление ГАГ активизирует вторичный патогенетический каскад, приводящий к нарушению гомеостаза в клетках и тканях - увеличению экскреции цитокинов и медиаторов воспаления, что активизирует воспалительный ответ и продукцию свободных радикалов, ассоциированных с окислительным стрессом [54-59]. При МПС увеличен уровень перекисного окисления липидов, что приводит к окислительному повреждению ДНК [60,61]. Накопленные в межклеточном пространстве ГАГ изменяют эндосомальную сеть, тем самым влияя на внутриклеточные пути аутофагии [62-64]. Активизированные вышеуказанные пути необратимы. Вместе с тем, аккумулялированные в лизосомах ГАГ ингибируют еще и другие лизосомальные ферменты, что ведет к вторичному накоплению других молекул, которые могут усугублять патологический процесс [65-68].

Общеизвестно, что тяжесть патологического процесса зависит от типа МПС и вида генетической мутации. Однако, до сих пор не установлены факторы, приводящие к вариабельности фенотипа МПС. Фенотипическая гетерогенность, от мягкой формы до более агрессивной, характерна для всех типов МПС. Быстро

прогрессирующая форма МПС I типа (болезнь Гурлер), ассоциируется с поражением ЦНС и ранним вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы (ССС). Тяжелое течение болезни, с высокой смертностью и отставанием в интеллектуальном развитии, характерно для МПС II типа. В то время как при МПС VI типа ЦНС не поражается, а имеет место соматическое поражение и легочная дисфункция.

Многие патологические механизмы, описанные ранее, активизируют поражение клапанного аппарата сердца. Так, первично идет активное накопление ГАГ в тканях сердца. Протеогликаны, такие как декорин и бигликан, содержат в себе дерматан сульфат, накапливающийся при МПС I, II и VI. Эти протеогликаны в норме встречаются в достаточном количестве в тканях клапанного аппарата сердца [69]. При МПС, уровень ГАГ увеличен, и гистопатологически была выявлена инфильтрация ГАГ эндокарда (створки клапанов, хорды, фиброзное кольцо), миокарда, коронарных артерий, аорты и проводящей системе [70, 71]. В то же время ГАГ стимулирует липополисахаридные сигнальные пути, что приводит к освобождению провоспалительных цитокинов и матриксной металлопротеиназы 9 (ММР9). Стимулирование ММР9 в тканях клапанов сердца ассоциируется с воспалением и ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса, приводящий к поражению клапанов в виде стеноза и/или недостаточности [72].

Вовлечение в патологический процесс ССС является ведущей причиной гибели детей с МПС, в 96% случаев. Проявления поражения ССС вариабельны, и могут клинически протекать в виде миокардитов, концентрической и экцентрической гипертрофии миокарда, дилатационной кардиомиопатии, аневризматических изменений стенки левого желудочка, дилатации корня аорты, поражения клапанов, как в виде стеноза, так и недостаточности. Вовлечение коронарных сосудов в патологический процесс проявляется их сужением и окклюзией, что приводит к ишемии миокарда, легочной и артериальной гипертензии, нарушению ритма сердца от легкой аритмии до внезапной остановки сердца [73, 74]. Поражение ССС возможно при всех типах МПС, но преимущественно встречается и дает раннюю клинику при МПС I, II и VI типах [75, 76, 77]. У 60-90% детей с МПС превалирует поражение клапанного аппарата сердца, при этом среди детей с МПС I, II и VI в 92% случаев регистрируется недостаточность митрального клапана, в 57% - аортального клапана [75,76,77].

Помимо структурного поражения сердца, имеет место и нарушение его функции по причине инфильтрации ГАГ проводящих путей и дальнейшим их фиброзом. Повреждение проводящей системы приводит к различным видам блокад и аритмий. Аритмия в виде синусовой тахикардии была описана в 44% случаев у пациентов с МПС VI и у 7% с МПС II. Случаи полной АВ блокады, с риском развития внезапной смерти, встречались при МПС II, III и VI, что требует в последующем введение пейсмейкера [75-77].

Как правило, пациенты с МПС не предъявляют жалоб, характерных для патологии ССС. Вместе с тем, бывают затруднения в проведении клинического

обследования больных МПС, в связи с отставанием их в физическом и психическом развитии. На ЭКГ при МПС редко можно выявить гипертрофию, так как ГАГ плохо проводят электрический импульс, возможны неспецифические изменения зубца Т, депрессия сегмента ST, тахикардии. Все вышеперечисленное не исключает наличия поражения ССС при МПС. Поэтому, ЭКГ и ЭхоКГ остаются ключевыми диагностическими методами при исследовании ССС у больных МПС [78].

Поражение дыхательной системы при МПС является вторым значимым фактором, влияющим на его течение. Летальность от респираторной патологии при МПС составляет от 56% до 63% [79, 80]. Пациенты с МПС имеют особенности в анатомической структуре верхних дыхательных путей: короткая шея, ограничение раскрытия рта за счет контрактуры сустава нижней челюсти, высокий надгортанник, узкий краниовертебральный канал, гипоплазированная нижняя челюсть, гиперплазия десен, макроглоссия, большие, пухлые губы, отек слизистых тканей, повышенная секреция мукоиды, хронические риносинуситы, узкая грудная клетка, чаще ухудшающаяся кифосколиозом. Вышеуказанное способствует развитию сдавления и сужения дыхательных путей. Прогрессирующее накопление ГАГ в тканях верхних дыхательных путей, глотки, гортани и аденоидальные разрастания приводят к обструкции [81]. Интерстициальное накопление ГАГ в легочной ткани (альвеолах) является причиной развития рестриктивной дыхательной недостаточности, на фоне обструктивной недостаточности из-за трахеобронхиального сужения и трахеобронхомалации. Кроме того, у них также нарушена экскурсия легких, в связи с ограничением движения диафрагмы, гепатоспленомегалией и, следствием компрессии спинного мозга на уровне С3-С5. Поражения шейного или поясничного отделов спинного мозга могут ослабить дыхательную мускулатуру и затруднить откашливание слизистого секрета, что приводит к его аспирации и частым пневмониям. Все вышеуказанное является основной причиной поражения дыхательной системы при МПС [82-85].

Клинически респираторная патология манифестирует обструкцией верхних дыхательных путей, одышкой, шумным дыханием, храпом во сне, аспирацией, частыми инфекциями верхних дыхательных путей и пневмониями. Присутствующая трахеобронхомалация при МПС I и II может быть причиной летального исхода при инвазивных процедурах в виде бронхоскопии. Причиной обструкции верхних дыхательных путей также может быть поражения центральной нервной системы (ЦНС) в виде гидроцефалии, компрессия спинного мозга и дегенерации нейронов [82, p.1; 83, p. 134; 84, p.203; 85, p.313]. В двойном перекрестном исследовании в течение 2 х лет специалистами отделения оториноларингологии и метаболических нарушений клиники Great Ormond Street в Великобритании, была изучена обструкция верхних дыхательных путей у детей и взрослых с МПС. Проводилась компьютерная томограмма верхних дыхательных путей, назальная эндоскопия, измерение апноэ и индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ). Индекс пробуждения и качество сна были изучены с помощью полисомнографии. ИАГ был значительно выше у

детей, чем у взрослых с МПС ($p=0,03$). У всех отмечались гипертрофия аденоидов I степени в 36%, II степени в 64% случаев [86]. Прогрессирующая обструкция верхних дыхательных путей более характерна для МПС I, II и VI, что в дальнейшем приводила к синдрому обструктивного апноэ сна (СОАС), хронической дыхательной недостаточности и внезапной смерти. В связи с этим, всем пациентам с МПС необходимо проводить стандартную полисомнографию, включающую в себя ЭЭГ, электроокулографию, электромиографию подбородка, ЭКГ, измерение сатурации и установление наличия храпа с помощью видеорегистрации сна с микрофоном. Состояние гипопноэ характеризуется снижением назального потока воздуха на 50% и сатурации на 4%. Индекс апноэ рассчитывается по количеству приступов апноэ и гипопноэ в течение часа во время ночного сна. Апноэ является обструктивным, если отсутствует поток воздуха при наличии дыхательных движений грудной клетки и центральным - при отсутствии экскурсии грудной клетки. Центральное апноэ констатируется при задержке дыхания более чем на 20 сек и снижении сатурации $\geq 4\%$.

Тяжесть СОАС оценивается по ИАГ. Для детей является нормой ИАГ $< 1,5/\text{час}$ и индекс центрального апноэ $< 5/\text{час}$. При ИАГ от 1,5 до 5 в час - легкая степень, при 5-10/час - средняя и при ИАГ $> 10/\text{час}$ - тяжелая СОАС [87]. У взрослых ИАГ $> 5-15/\text{час}$ легкая степень, $> 15-30/\text{час}$ средняя и $> 30/\text{час}$ при тяжелой степени СОАС [88].

Затруднение носового дыхания, утолщенные голосовые связки, макроглоссия, гиперпродукция слизи, гипертрофия аденоидов и миндалин, трахеобронхомалация, поражение ЦНС являются причинами развития СОАС [89-90]. Частота встречаемости СОАС среди пациентов с МПС составляет от 40% до 95% [87, p. 547; 91, 92, 93, 94]. По данным Julia de Carvalho Lopes et al. (2013) высокая частота (100%) СОАС была выявлена в азиатской популяции [95,96].

Самыми ранними клиническими проявлениями МПС являются симптомы поражение ЛОР органов, которые наиболее часто встречается при МПС I, II и VI. В работах M.Motamed et al. (2000) при ретроспективном анализе историй болезней 9 детей с МПС I, II и III выявлено, что у всех пациентов в дебюте заболевания были частые отиты [97]. Зачастую, до верификации диагноза МПС, дети неоднократно получают лечение у ЛОР врачей [98]. Так, если рецидив гипертрофии аденоидов после аденоидэктомии в здоровой популяции составляет 0,55-1,5%, то при МПС частота гораздо выше - 56%, однако, причина рецидивов аденоидов не изучена [99, 100]. ГАГ в большом количестве были обнаружены в выпоте из среднего уха, в тканях аденоидных вегетаций, однако в гипертрофированных миндалинах обнаружено не было [92, p. 945].

Поражение ЛОР органов чаще всего проявляется в виде снижения слуха, хронических отитов, гипертрофии аденоидов и миндалин, хронических риносинуситов, отореи, ринореи, нарушения речи, храпа и затрудненного носового дыхания [101-103]. Снижение слуха может быть кондуктивным, сенсонейрональным или смешанным. Частота поражения слуха при МПС по

данным различных исследований сильно отличаются, составляя от 28% до 100% [104- 108].

Клиника прогрессирующего поражения костно-суставной системы характерна для всех типов МПС, за исключением МПС III, для которых вовлечение в патологический процесс суставов, не является выраженным. Симптоматика поражения суставов связана с поражением самого суставного хряща, околоуставных тканевых структур и костной ткани. Процесс поражения суставов и костей идет одновременно. Суставное поражение при МПС I, II, VI и VII имеет прогрессирующий характер вплоть до деструкции, при отсутствии четких клинических проявлений воспаления. Для МПС IVA тоже характерно поражение суставной ткани, но в отличие от других типов клиника характеризуется повышенной подвижностью, разболтанностью суставов и выраженной дисплазией скелета. По результатам изучения хондроцитов и синовиальной оболочки у животных с разными типами МПС, было выявлено, что накопление дерматан сульфата увеличивает апоптоз хондроцитов и высвобождает воспалительные цитокины. Установлено, что ГАГ, в частности дерматан сульфат по своей структуре схож с липополисахаридами (ЛПС). ЛПС представляют собой основной компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий, и является прямым медиатором процесса воспаления [109]. В норме активация ЛПС ведет к увеличению уровня ФНО- α , ИЛ-1, макрофагальных протеинов воспаления MIP 1- α и активации Толл-подобных рецепторов 4 (TLR4) [110]. В работах M. Simonago была выявлено, что дерматан сульфат в большей степени, чем ЛПС, стимулирует высвобождение оксида азота, вызывая тем самым развитие апоптоза хондроцитов и воспалительную деструкцию суставов, вызванной цитокинами, хемокинами и макрофагами [109, p.1]. Установлено также, что ГАГ усиливает выработку Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов (МФ), что, в свою очередь, поддерживает развитие воспалительного процесса. В литературе воспалительный процесс, связанный с метаболическим нарушением назвали *metaflammation* [110, p.1814]. Поэтому, при недостаточном клиническом проявлении воспаления в суставах, активация воспалительного процесса представляет существенный компонент в патогенезе поражения суставов при МПС. Основные клинические проявления поражения костно-суставной системы при МПС: низкий рост (гипостатура), макроцефалия, лицевой дисморфизм, грудно-поясничные кифоз/сколиоз, гипоплазия зубов, замедленное прорезыванием зубов, короткие широкие ключицы, широкие веслообразные ребра, укорочение длинных костей, дисплазия головки бедренной кости, пулевидные фаланги, кисть по типу «когтистой лапы», вальгусная деформация ног и *соха valga*, (деформация тазовой кости), контрактуры во всех группах суставов при МПС I, II и VI, гипермобильность и разболтанность суставов при МПС IVA. Остеопении при МПС является результатом неправильного ремоделирование кости и патологической эндохондриальной оссификации [111]. Изучение пластинки роста и костной ткани при разных типах МПС у животных выявило первичную морфогенетическую аномалию в развитии пластинки роста так и в структуре кортикального слоя. Wilson S в своих исследованиях на мышах

с МПС I выявил дефект эндохондриальной оссификации, как результат остеокластной дисфункции. Причиной нарушения оссификации является дефект остеокластов и ингибирование активности коллагеназы за счет накопления дерматан и гепаран сульфата. Патология эндохондриальной оссификации при МПС имеет прогрессирующий характер, приводя к ранней инвалидизации [112].

Вовлечение в патологический процесс нервной системы при МПС является одним из ведущих компонентов. Поражение может быть, как центральной, так и периферической нервной системы [113]. Вовлечение в процесс ЦНС при МПС проявляются в виде гидроцефалии, поражения как серого, так и белого вещества головного мозга, расширения периваскулярного пространства Вирхово-Робина, атрофическими изменениями головного мозга, лейкодистрофией, утолщением оболочек мозга. Все вышеперечисленное приводит к отставанию в интеллектуальном развитии, формированию неврологической симптоматики и судорожной готовности.

Основным методом диагностики поражения ЦНС является МРТ. В зависимости от типа МПС, вовлечение в патологический процесс ЦНС различаются. Так, поражение белого вещества головного мозга более выражено при МПС I, II, III A, III B, III D и VII типах, в то время, как при МПС IV и VI оно выражено слабее. Все это связано с усиленным накоплением ГАГ нейронах и астроцитах, что приводит к глиозу, задержке миелинизации и/или демиелинизации. Расширение периваскулярного пространства Вирхово-Робина чаще встречается при МПС I, II, III A, III B и VI. Расширение желудочков из всех поражений головного мозга является наиболее часто встречаемой патологией. При этом у детей с МПС I и II выраженная вентрикуломегалия, в то время как при МПС III A, III B, III D, IV A и VI вентрикуломегалия встречается гораздо реже. При проведении МРТ шейного отдела позвоночника выявляется сужение краниовертебрального перехода, в связи, с чем возможна компрессия спинного мозга. Клиника компрессии спинного мозга проявляется снижением толерантности к физической нагрузке, слабостью в верхних и нижних конечностях, СОАС, спастическими гемипарезами и внезапной смертью от незначительной травмы шейного отдела позвоночника [114]. Примерно 2/3 пациентов с МПС II развивают прогрессирующую нейродегенерацию [115]. В исследовании 36 пациентов в Италии по данным МРТ и КТ головного мозга, атрофия и/или коммуникативная гидроцефалия, гиперостоз свода черепа были описаны при тяжелой форме синдрома Хантера. Увеличенная большая цистерна была описана больше при мягкой форме [116]. Судороги частое клиническое проявление при МПС II, при исследовании 77 пациентов с МПС II Schwartz у 13% были отмечены судороги, чаще при тяжелой форме заболевания [117]. У 7 пациентов (26%) отмечалась эпилепсия [117]. Поражение периферической нервной системы чаще всего представлено в виде карпального синдрома, как результат сжатия срединного или локтевого нервов, в 96% встречается при МПС II (синдроме Хантера) [118].

Вовлечение в патологический процесс зрения является распространенным среди детей с МПС и встречается почти при всех типах. Патогенез поражения

зрения связан с накоплением ГАГ в эпителии роговицы. Глаукома и повышение внутриглазного давления связано с накоплением ГАГ внутри передней камеры, в связи с этим происходит сужение переднего угла, а депонирование внутри трабекулярных клеток приводит к обструкции оттока. Отек зрительного нерва с последующей его атрофией связан с повышенным внутриглазным давлением и компрессией зрительного нерва аккумулярованными ГАГ в мозговой оболочке. По результатам проведенного обследования 50 пациентов с разными типами МПС в Великобритании было установлено: снижение зрения у 79% МПС I (Гурлер), 44% МПС I (Гурлер-Шейе), помутнение роговицы у 16% МПС I (Гурлер), 25% МПС I (Гурлер-Шейе) и 38% при МПС VI, атрофия зрительного - 16% МПС I (Гурлер), 14% МПС VI. Один пациент с МПС I (Гурлер), один с МПС I (Гурлер-Шейе), и 6 с МПС VI имели повышенное глазное давление [119].

Диагностика мукополисахаридозов

Своевременная диагностика и терапия значительно увеличивает продолжительность и качество жизни детей с МПС [120]. Предварительный диагноз МПС можно поставить по характерным клиническим признакам. Однако, для достоверного диагноза необходимы ряд лабораторных исследований. Первым этапом диагностики МПС является определение количества и качества экскретируемого ГАГ. Так у пациентов с МПС уровень ГАГ в моче значительно выше, чем у здоровых, так как при МПС происходит активное накопление недеградированных ГАГ, и они в большом количестве выводятся из организма почками [121]. Уровень ГАГ в моче варьирует в зависимости от возраста, при рождении ее уровень высокий, с возрастом он снижается, в норме у детей до 1 года жизни <42 мг/ммоль креатинин, у детей старше 15 лет <6 мг/ммоль креатинин [122]. Поэтому важно оценивать уровень ГАГ согласно возрасту [123]. Ориентировочно 90% ГАГ в норме представлены хондроитин сульфатом. Известно, что в зависимости от типа МПС экскретируются различные типы ГАГ. Определение количества и качества экскретируемого ГАГ помогает предварительно поставить диагноз МПС и определить его тип.

Вторым этапом подтверждения диагноза МПС является определение активности лизосомальных ферментов в лейкоцитах или в культивированных фибробластах, полученных путем биопсии кожи. Для многих типов МПС уровень активности лизосомальных ферментов может быть определен из сухой капли крови (DBS – dry blood spots). Метод DBS имеет существенные преимущества, заключающиеся в легкости забора материала, хранении его и транспортировке, а также возможности проведения исследования сразу на несколько лизосомальных ферментов. Третьим, финальным, этапом диагностики МПС является молекулярно-генетическое исследование мутантного гена с определением типа мутации [121, р. 43].

1.1 Современные методы лечения мукополисахаридозов

На данный момент во всем мире используется 2 метода лечения МПС: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и патогенетическая ферментозаместительная терапия (ФЗТ).

ТГСК относительно успешно используется в течение 30 лет (с 1980г) для МПС I, однако, имеет положительный эффект лишь при условии начала терапии в раннем возрасте, до 2-х лет [124]. При ТГСК источником стволовых клеток служит пуповинная кровь, являющаяся более доступной, чем костный мозг. Кроме того, для клеток пуповинной крови нет необходимости соблюдения строгого соответствия по HLA системе, что снижает риск развития реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) [125]. Однако, существуют свои проблемы, так как ТГСК сопряжена с высоким риском летального исхода (40%) и сложностями в подборе подходящего донора [126]. При успешном проведении ТГСК больным МПС I в ранние сроки (до 2 летнего возраста) средняя выживаемость составила от 6,8 до 20 лет [128-131, 127]. Примерно 60% пациентов после проведения ТГСК имели осложнения в виде РТПХ [132]. В течение последних 30 лет во всем мире проведено около 500 ТГСК детям с МПС I Гурлер [133].

Применение ТГСК ограничено для лечения других типов МПС [134, 135-138]. На сегодня результаты по ТГСК при МПС II не являются удовлетворительными [139]. Тем не менее, оптимистические данные были опубликованы при использовании ТГСК в раннем возрасте на ограниченном количестве пациентов. Выживаемость в течение 1 года после ТГСК составила 100%, в течение 3 лет в 77%, в течение 5 лет 66,7% [140,131, р. 11]. Вместе с тем, данный вид терапии не рекомендуется проводить детям с МПС II, в виду недостаточной эффективности на патологические процессы нервной системы и высокого риска летальности [141]. Трансплантация костного мозга при МПС VI рассматривалась как альтернативный тип лечения. Однако, с появлением ФЗТ, данный тип лечения ушел на второй план, так как у детей при МПС VI не имеется задержки психического развития, а поражение других органов и систем поддается ФЗТ. Высокий риск смертности после трансплантации костного мозга, резко ограничивает пригодность данного вида терапии [142].

Не достигается положительный эффект от ТГСК при лечении признаков поражения нервной системы при других типах МПС. Вероятно, это связано с тем, что другие типы МПС диагностируются позже 2-х летнего возраста и, ТГСК, проведенное в поздние сроки не дает хороших результатов. Особенно это касается детей с МПС III, у которых соматические изменения минимальны и диагноз устанавливается после 3-х летнего возраста, когда реально можно выявить когнитивные нарушения у ребенка [143]. Для МПС IV и VI типов с нормальным ментальным развитием, встает вопрос о необходимости выбора ТГСК, так как риски, сопряженные с данной патологией, высокие. ТГСК при синдроме Моркио оказывает некоторое клиническое улучшение, но нет эффекта при поражениях костно-суставной системы. Учитывая еще и ограниченный опыт данной терапии, ТГСК при МПС IV не рекомендуется [144].

В последнее десятилетие разработана ФЗТ для МПС I, II, IV A и VI типов. ФЗТ доступна пациентам в США, Европе и более 40 других странах мира. Это терапия позволяет уменьшить прогрессию соматического поражения, патологию дыхательной системы, приступы СОАС, снижает уровень экскреции ГАГ,

следовательно, их накопление. Однако, ФЗТ не имеет положительного влияния на поражение ЦНС, поскольку препарат не проходит через гематоэнцефалитический барьер (ГЭБ). Так же менее заметен эффект в органах с бедной васкуляризацией (хрусталик, костно-суставная система, клапанный аппарат сердца). Раннее начало ФЗТ может приостановить, в лучшем случае стабилизировать патологический процесс в вышеуказанных стадиях [145-153]. Механизм действия синтезированного фермента связан с тем, что остатки маннозо-6-фосфата на концах последнего, взаимодействуя с маннозо-6-фосфат мембранным рецептором, проникает внутрь лизосом и приводит к катаболизму накопившихся здесь ГАГ [154,155,156].

Помимо основных видов терапии (ФЗТ и ТГСК) есть положительный опыт проведения симптоматической терапии, с целью коррекции функций дыхательной, сердечно-сосудистой, костно-суставной и нервной систем [157]. Медикаментозная терапия в виде препаратов, поддерживающих функцию сердца (ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (АПФ), диуретики), антибактериальная терапия в борьбе с частыми инфекциями верхних дыхательных путей. Также проводится хирургическая коррекция пораженных клапанов сердца, герниопластика, адено- и тонзиллоэктомия, устранение карпального синдрома, декомпрессия краниовертебрального канала, вентрикулоперитонеальное шунтирование и ортопедические процедуры для коррекции костно-суставных дефектов. Известны успешные оперативные замены митрального и аортального клапанов при МПС I, II, III. Было проведено коронарное шунтирование 56 летнему мужчине с медленно прогрессирующей формой МПС I. Устранение коарктации аорты после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток было проведено 3 летнему ребенку с МПС I. Пациенты для проведения оперативной коррекции отбираются тщательно, в зависимости от общего состояния и функции дыхательной системы [158]. С целью улучшения функции костно-суставной системы необходимы ЛФК и физиотерапия. В борьбе с синдромом обструктивного апноэ сна используют метод создания постоянного положительного давления (CPAP) во время ночного сна. [159, 126, р.51]. Перспективно создание мультидисциплинарной группы для ведения и лечения детей с МПС. В состав данной группы необходимо включать: педиатров, генетиков, неврологов, нейрохирургов, пульмонологов, кардиологов, кардиохирургов, ортопедов, ЛОР врачей, гастроэнтерологов, аллергологов, реаниматологов, анестезиологов, психологов, сурдологов, логопедов и физиотерапевтов [160,161].

Ферментозаместительная терапия больных мукополисахаридозом.

ФЗТ при МПС I проводится препаратом Ларонидаза - рекомбинантная человеческая α -L-идуронидаза (Genzyme Corporation, Cambridge, MA & BioMarin Pharmaceutical, Inc., Novato, CA, USA). Первый препарат, утвержденный для лечения заболеваний МПС I, торговое название Альдуразим [126, р.52]. Ларонидаза была одобрена для терапии пациентов с МПС I FDA в США в 2003 году, EMEA в Европе в 2003 году, в Бразилии в 2005 году ANVISA. Результаты ряда клинических исследований показали положительный эффект данного

препарата на клиническое течение заболевания [120, p.15]. Проведенные 4 клинических исследования с пациентами разных фенотипов в возрасте 0,8-43 года оценивали эффективность препарата по результатам 6МТХ, функции внешнего дыхания в виде увеличения показателя FVC по данным спирографии, уменьшения размеров печени и уровня экскреции ГАГ в моче. На основании вышеуказанных исследований была выявлена оптимальная терапевтическая доза препарата 0,58 мг/кг (100 Ед/кг/нед) [126, p.52]. Результаты исследований показали положительный эффект терапии начиная с 26 недели - увеличение дистанции 6МТХ на 38,1 м в группе, получающей ФЗТ в сравнении с группой плацебо [146, p. 39; 147, p. 585]. Что было подтверждено и в исследованиях Clarke LA с соавт. при оценке эффективности ларонидазы у 45 пациентов в возрасте 6-43 лет, отмечалось увеличение дистанции 6МТХ на 31.7 ± 10.2 м в первые 2 года терапии у 78% (31/40) пациентов, тогда как у 22% (9/40) пациентов отмечалось уменьшение дистанции [162].

На фоне терапии ларонидазой средний размер печени уменьшился на 18,9% в группе на ФЗТ и увеличился на 1,3% в группе плацебо [146,147]. Что идентично заключением оценки эффективности ФЗТ в течение 52 недель с участием 10 пациентов (5-22 года), где объем печени уменьшился в среднем на 25% ($p < 0,0001$), объема селезенки на 20% ($p < 0,0001$) [146,147]. В работах Roberto Giugliani с соавт, также отмечалось сокращение размеров печени на 69,5% [120]. Размеры селезенки уменьшились у всех пациентов, у 3 показатели полностью нормализовались [163].

Одним из грозных клинических проявлений МПС является СОАС, и оценка влияния терапии на частоту и тяжесть СОАС является важным компонентом в мониторинге детей с МПС. По данным мультицентрового клинического исследования, через 26 нед терапии полисомнографией было установлено снижение ИАГ на 3,6 эпизодов/час в группе получающей терапию, в то время как в группе плацебо было увеличение ИАГ на 0,3 эпизода в час. Уменьшилась частота эпизодов СОАС от 155 до 60 за ночь [146, p.585; 147, p.42]. Равно как и в наблюдениях Roberto Giugliani с соавт, состояние сна стабилизировалось или улучшилось у 67%, ИАГ уменьшился на 5,8 эпизодов в час [120, p.597]. Однако, отрицательные результаты были в работах Sardon et al. и Thomas et al. у пациентов с тяжелой формой МПС I, находившиеся на терапии в течение 3 лет, отсутствовало соматическое улучшения и прогрессировала обструктивная картина респираторных нарушений [164,165].

По данным J.Wraith на фоне ФЗТ отмечалось умеренное улучшение форсированной жизненной ёмкости легких (FVC - forced vital capacity) в виде его увеличения на 11,5%, в то время как в группе плацебо данный показатель снизился. Разница данных между группой, получающей ФЗТ и контрольной составила 5,6% и была статистически достоверно. Улучшение FVC на 11% является клинически значимым [146, p.586]. В то же время по наблюдениям Clarke LA et.al, проведенных в течение 3,5 лет, на фоне терапии отмечалось уменьшение FVC на 0,78% [162, p. 1]. Данные ретроспективного исследования дыхательной системы 17 пациентов с МПС I, II, III, IV и VI, проведенные в

Австралии, показали, что ФЗТ не уменьшил случаев патологии дыхательной системы при проведении интубации с последующей анестезией в период с 1998 по 2011 годами [166].

Физическое развитие в виде прибавки в длине и массе тела, является одним из ключевых моментов анализа эффективности терапии. В исследованиях J.E.Wraith с соавт. имело место значительное влияние ФЗТ на физическое развитие в виде увеличения роста пациентов в препубертаном возрасте на 2,8-5,17 см в год ($p < 0,001$). Вес прибавился у всех пациентов в среднем на 3,2кг. Прибавка в весе была выше у пациентов в препубертатном возрасте, и составила в среднем 4,2кг [146, p.583; 147, p.42]. Что было подтверждено в наблюдениях Roberto Giugliani с соавт, на 52 нед терапии отмечалась прибавка в росте в среднем на 85% и массе в среднем на 131% [120, p. 595]. Положительное влияние на физическое развитие было установлено и M Sifuentes с соавт. В среднем рост пациентов увеличился от исходных данных 139 ± 19 см до 159 ± 3 см и продолжал увеличиваться у пациентов в препубертатном возрасте. Через 6 лет прима ФЗТ средняя прибавка в росте составила 33см. Вес в среднем так же увеличился на 70%, от начального 40 ± 15 кг до 62 ± 10 кг [163, p.174].

Поражение ССС является одним из ведущих проявлений МПС всех видов, являясь лидирующей причиной летального исхода. Отсутствие эффекта ФЗТ на клапанный аппарат сердца доказано во многих клинических исследованиях (Е.А. Braunlin с соавт., M Sifuentes с соавт) [167,168], у пациентов на фоне лечения в течение 6 лет, прогрессировала регургитация на митральном клапане в 60%, на аортальном клапане в 80% [163 p. 174]. В наблюдениях М.М. Brands с соавт, у 24 пациентов с МПС I, получавших терапию в среднем 2 года (0,9-6лет), отмечалось прогрессирование дисфункции клапанов в виде увеличения степени регургитации у 60%, стабилизации у 25% и улучшения функции клапанного аппарата у 15% [168, p. 232]. Несмотря на отсутствие явного положительного эффекта терапии на клапанный аппарат сердца, в некоторых работах отмечено положительное влияние на геометрию миокарда левого желудочка. В наблюдениях Wraith JE за пациентами с МПС I, в возрасте младше 5 лет на фоне приема ларонидазы отмечалось уменьшение гипертрофии миокарда от 52,6% (10/19) пациентов до 16,7% (3/18) пациентов [169]. Уменьшение гипертрофии в 100%, было описано в маленькой когорте из 5 случаев с МПС I, кто получал ФЗТ в течение 7 лет. Однако, как ранее было упомянуто у данных детей утолщение створок митрального и аортального клапанов оставалось прежним, отмечалось прогрессирование недостаточности клапанного аппарата несмотря на терапию [167, p.762]. Положительная динамика в виде уменьшения гипертрофии миокарда так же была отмечена в наблюдениях Roberto Giugliani с соавт, количество пациентов с гипертрофией левого желудочка уменьшилась от 53% до 17% на 52 неделе ФЗТ [120, p. 595].

Известно, что ФЗТ не имело значимого положительного эффекта на ткани с бедной васкуляризацией, к которым помимо клапанного аппарата сердца так же относится и глаза. По данным наблюдений J.E.Wraith с соавт. отсутствует эффект

терапии на зрение. Между тем, субъективно у некоторых пациентов отмечалось снижение фотофобии, клиники конъюнктивита и улучшилось зрение [146, p.587].

Недостаточно информации о влиянии ФЗТ на костно-суставную систему при МПС. Есть данные о том, что имеющаяся патология костно-суставной системы не регрессирует на фоне терапии. При наблюдении за функцией суставов в III фазе клинических исследований отсутствовал положительный эффект от терапии при оценке функции плечевого сустава [170]. Однако, статистически значимое улучшение в плечевом суставе было отмечено, в исследовании Clarke LA с соавт., M Sifuentes с соавт., A. Tytki-Szymanska с соавт. - среднее пассивное сгибание плечевого сустава улучшилось значимо от исходных данных ($p=0,013$) [171].

Влияние ФЗТ на ЛОР органы у пациентов с МПС была оценена в работах Ana Paula Fiuza Funicello Dualibi et.al (2016). Результаты наблюдений показали уменьшение частоты жалоб со стороны ЛОР органов, значительное снижение ринореи, частоты рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей, улучшение носового дыхания, уменьшение храпа. Вероятнее всего уменьшение накопления ГАГ в среднем ухе и верхних дыхательных путях, улучшает назальный отток и уменьшает отек в евстахиевой трубе частоты инфекций верхних дыхательных путей, СОАС и ринореи почти у всех пациентов. Однако, отсутствовало изменение в размерах языка (макроглоссия сохранялась) и гипертрофированных миндалин [172,173]. На данный момент нет достаточно данных о влиянии терапии на размеры миндалин и аденоидов у пациентов с МПС I. Некоторыми авторами описаны повторные аденоидэктомии и тонзиллоэктомии у пациентов, получавших терапию, что свидетельствует об отсутствии эффекта терапии на размеры аденоидов и миндалин [164, p.61]. Отмечается улучшение слуха по данным Sardonet et.al., но после ТГСК [174]. В работах Schachern P.A. у 100% пациентов отмечалось снижение слуха различной степени. Снижение слуха прогрессирует на фоне терапии, что вероятно связано с невозможностью прохождения ФЗТ через ГЭБ [175].

Терапия пациентов с МПС II проводится ферментозаместительным препаратом Идурсульфата. Это рекомбинантная форма человеческого идуронат-2-сульфатазы, стала коммерчески доступна с 2006года (Shire Human Genetic Therapies, Inc., Cambridge, MA, USA) с торговым названием Элапраза. Терапия была одобрена в США FDA в 2006 году, в Европе EMEA с января 2007, в Бразилии ANVISA в 2008 [120, p. 595]. Результаты рандомизированного клинического исследования 96 пациентов выявили положительный эффект в виде увеличения выносливости к физической нагрузке, отмечалось удлинение дистанции 6МТХ [126, p.54; 120, p.596; 176,177], уменьшались размеры печени и селезенки соответственно на 20% и 25% от исходных данных [126, p.54; 120, p.596]. В работах Rosella Tomanin с соавт. отмечено уменьшение размеров печени, однако не было значимого сокращения в размерах селезенки. По результатам исследования, проведенного в Британии на 12 и 24 мес терапии, также не выявлено сокращения размеров печени и селезенки [178].

Оценка дыхательной системы затруднена при МПС II, так как показатель FVC, можно измерить лишь при мягкой форме и у пациентов с нормальным ментальным развитием [178, р. 213; 179]. Данные фазы I/II двойного слепого, рандомизированного клинического исследования, установили увеличение уровня FVC на фоне терапии [126, р. 54; 120. р. 596]. В продолжении исследования, по результатам II/III фазы двойного слепого исследование идурсульфазы, было выявлено увеличение FVC на $3,45 \pm 1,77\%$ от исходных данных [176, р. 467]. В наблюдениях S. Stanojevic, абсолютный FVC увеличился на $0,22 \pm 0,05$ л от исходного $1,19 \pm 0,10$ л в сравнении с увеличением на $0,06 \pm 0,03$ л от исходного $1,09 \pm 0,09$ л в группе плацебо ($p=0,0011$). Показатель FVC продолжал увеличиваться далее на $0,44 \pm 0,10$ л. По данным результатов наблюдений Christina Lampe с соавт, на фоне ФЗТ у пациентов с МПС II уменьшилась частота респираторных инфекций в 100% [180]. При исследовании эффективности идурсульфазы в Японии у пациентов с мягкой формой МПС II, средний FVC был $39,9 \pm 6,6\%$, увеличился на $3,8 \pm 2,8\%$ на фоне 12 мес терапии [181]. В наблюдениях J. Muenzer так же имело место положительная динамика на респираторную систему, в виде увеличения FVC ($p = 0.065$) [176, р.469].

Результаты фазы I/II двойного слепого, рандомизированного клинического исследования установили снижение уровня экскреции ГАГ в моче [126, р. 53; 120, р.596]. В работах Rosella Tomanin с соавт в исследованиях 27 детей с МПС II, получавших терапию в течение 3,5 лет отмечалась положительная динамика на снижении уровня экскреции ГАГ в моче в среднем на 25,4 % (минимально 5,7% максимально 79,2%) $p=0,0002$ [182]. В наблюдениях C.Lampe с соавт. уровень экскреции ГАГ в моче уменьшился по сравнению с исходными данными у 91% с уменьшением от 22%-97%. Однако, у 2 пациентов отсутствовала положительная динамика. У одного из них была реакция, связанная с инфузией, однако антитела не были обнаружены. В то время как у второго пациента были положительные антитела к идурсульфазе, но реакции вовремя инфузии не было [180, р.825].

По результатам исследований, проведенных Schulze-Frenking G. с соавт, оценивался эффект терапии на физическое развитие детей. Пациенты в количестве 18, в возрасте от 6 лет до 19 лет, были поделены на 2 возрастных группы младше 10 лет и старше 10 лет. Известно, что пациенты с МПС II зачастую прибавляют в росте нормально до 8 летнего возраста с последующей резкой задержкой. На фоне терапии в течение 3 лет в первой группе отмечалась прибавка в росте в среднем на $14,6 \text{ см} \pm 5,5 \text{ см}$. В то время как во второй группе прибавка в росте была меньше и в среднем составила $8,1 \pm 1,7 \text{ см}$. Можно сделать вывод, что пациенты, начавшие получать препарат в возрасте до 10 лет имели лучшую прибавку в росте [183]. Положительная динамика на рост так же была отмечена в работах Wyatt K [178, р.36]. В наблюдениях R.Tomanin с соавт. при оценке роста в двух группах в возрасте младше 5 лет и старше 5 лет, но младше 12 лет, положительная динамика отмечалась в первой группе ($z\text{-score} = 0$), в то время как в группе старшего возраста данные $z\text{-score} = - 3,5$, что говорит об отрицательной динамике [182, р.8].

В работах R.Tomanin с соавт, отмечен положительный эффект терапии на ЛОР органы в виде улучшения слуха на 58,3% при тяжелой форме и на 33,3% при легкой; уменьшения гипертрофии аденоидов на 75% при тяжелой и 20% при легкой форме. Также было установлено уменьшение патологии в клапанном аппарате сердца на 57% при тяжелой, и на 86% при легкой форме [182, р.8]. В работах Wyatt K с соавт. и Brands M.M. с соавт. было установлено отсутствие прогрессирования поражения клапанного аппарата. Однако, дети с МПС, участвующие в данном исследовании, помимо ФЗТ, получали также симптоматическую кардиологическую терапию, что может исказить реальную картину эффекта ФЗТ на сердце [178, р. 212; 179, р. 232]. Стабилизация патологического процесса в клапанах в 86% была описана в работах S.Lamre с соавт. Авторами отмечено, что при таком прогрессирующем заболевании, как МПС, стабилизация процесса рассматривается как положительный результат [180, р.827]. Ученые из Японии также отмечали отсутствие прогрессирования патологического процесса в 50% [181, р. 19].

Терапия не имеет положительный эффект при поражении костно-суставной системы и ЦНС [182, р.16]. Результаты мультицентрового исследования, проведенного Managa R с соавт, установили отсутствие эффекта терапии на состояние костей черепа и мозговые оболочки мозга [116, р.267]. В наблюдении за 36 пациентами с МПС II в Италии, по данным МРТ головы и позвоночника, патология не прогрессировала [116, р.270]. Что было подтверждено и в работах S.Lamre с соавт. где отмечалась стабилизация патологического процесса в костной системе у 86% пациентов [180, р.826]. Согласно результатам наблюдений Wyatt K. с соавт. и Brands M.M. с соавт. на фоне терапии отсутствовало прогрессирование тугоподвижности суставов верхних конечностей, напротив объем движений в суставах нижних конечностей прогрессировал [178, р. 233; 179, р. 232]. В работах S. Lamre с соавт, у 33% пациентов увеличился объем движений в суставах в среднем на 10°, в то время как у 62% пациентов отмечалась стабилизация патологического процесса в суставах, в виде отсутствия прогрессии тугоподвижности [180, р.825]. Результаты II/III фазы клинических исследований выявили улучшение пассивных движений в локтевом суставе на фоне терапии в отличие от группы плацебо ($p=0,0476$) [184]. Улучшение объема движений плечевого сустава ($\geq 10\%$) было отмечено в наблюдениях J. Muenzger с соавт, однако отсутствовала положительная динамика в функции локтевых, коленных, тазобедренных, межфаланговых, голеностопных и лучезапястных суставов [177, р.101]. Положительная динамика в функции коленного, тазобедренного и локтевого суставов была отмечена и в работах японских ученых [181, р.20].

Препарат Элосульфаза альфа - рекомбинантный фермент N-ацетилгалактозамин-6-сульфатаза (BioMarin Pharmaceutical Inc., США), торговое название Вимизим разработан для заместительной терапии МПС IVA (синдрома Моркио А). Препарат одобрен 2014 году в США FDA, в Европе EMEA и в Бразилии ANVISA. Оценку результатов III фазы рандомизированного двойного слепого исследования 17 пациентов (5-57лет) с МПС IVA, получавших препарат

проводили на 24 неделе терапии. Отмечалась увеличение средней дистанции 6МТХ на 22.5м ($p=0.017$) [185,186]. Однако, не было значимого отличия в результатах в 3МССТ, что связано с выраженным поражением костно-суставной системы при МПС IVA. На фоне терапии отмечалось снижение экскреции ГАГ в моче на 40,7%. По данным II фазы исследований терапия имела положительный эффект на функции легких в виде увеличения показателей спирометрии в среднем на 10% [187].

ФЗТ для МПС VI проводится препаратом Гальсульфазой - рекомбинантная форма арилсульфатазы-B (Biomarín, Novato, CA, USA), торговое название Наглазим. Препарат одобрен в 2005 году в США FDA, в 2006 году в Европе EMEA и в 2009 году в Бразилии ANVISA [126, p.53]. По данным 3 клинических испытаний, пациентов (5-29 лет), отмечалось улучшение в виде увеличения дистанции 6МТХ, 3 минутный тест восхождения по лестнице (3МССТ – 3 minute stairs climb test) [126, p. 54;188, 189], что так же было отмечено и в результатах III фазы двойного слепого, плацебо контролируемого исследования [190]. Вышеуказанные результаты были подтверждено в работах Hsiang-Yu Lin при исследовании, проведенном в азиатской популяции [191].

Согласно результатам I/II фаз клинических исследований, а также ряда других наблюдений уровень экскреции ГАГ в моче статистически значимо снизились на фоне терапии в сравнении с плацебо [148, 126, 149,188, 189], что было отмечено и в наблюдения Hsiang-Yu Lin с соавт. в виде снижения уровня экскреции ГАГ на 69% от исходных [191, p.65].

Оценка функции внешнего дыхания в III фазе двойного слепого, плацебо контролируемого исследования ФЗТ на 96 неделе, установила улучшение функции дыхания в виде увеличения показателей объем форсированного выдоха за одну секунду (FEV1 - forced expiratory volume in 1 sec) и FVC от начальных данных на 11% ($p =0.009$) и 17% ($p =0.014$) соответственно [190, p.55]. Что соответствует данным P. Harmatz, где на 72 неделе терапии отмечалось увеличения FVC на 14% от исходных данных ($p<0,001$) [150, p.55]. В работах тайваньских ученых показатель FVC увеличился на 80% от исходного уровня [191, p.65].

При оценки динамики прибавки роста на фоне ФЗТ у 56 пациентов (5-29 лет), отмечалось увеличение роста в среднем на 2,9 см на 48 нед и 4,3 см на 96 нед терапии [192]. Положительная динамика в виде прибавки роста была отмечена и в работах C.Desker с соавт: в возрастной группе 5-7 лет до начала лечения дети прибавляли в среднем 2см/год на фоне лечения темп роста увеличился до 3см/год; в группе 8-12 лет до начала терапии 1см/год на фоне лечения 3см/год; группа 12-15 лет до начала ФЗТ 1см/год на фоне лечения 2см/год; в старшей группе в возрасте ≥ 16 лет отсутствовала прибавка в росте до начала лечения, на фоне приема препарата отмечалась положительная динамике в виде прибавки роста в среднем на 1,2 см/год [188, p. 683].

Результаты II-III фазы клинических исследований состояния сердца на фоне терапии в течение 96 нед, выявили регрессию гипертрофии межжелудочковой перегородки в группе пациентов младше 12 лет, в то время как в группе старше

12 лет гипертрофия септальной перегородки сохранялась на прежнем уровне. На фоне терапии отмечалось прогрессирование патологического процесса в клапанном аппарате сердца в виде увеличения недостаточности аортального клапана в группе старше 12 лет. ФЗТ эффективно снижает гипертрофию межжелудочковой перегородки и предотвращает прогрессию патологии клапанов, но лишь при раннем начале терапии в возрасте младше 12 лет. [192]. Что было подтверждено в работах М.М. Brands, где на фоне терапии отмечалось уменьшение гипертрофии миокарда, однако недостаточность митрального клапана прогрессировала у 60% пациентов [193].

Размеры печени по результатам материалов II/III фаз клинических исследований статистически уменьшились на фоне терапии в сравнении с группой плацебо [146, p.584]. Что было отмечено и в исследованиях Hsiang-Yu Lin, где у 66,6% пациентов отмечалось уменьшение размеров печени [191, p.65].

В целом ФЗТ хорошо переносится пациентами [145, p.233; 146, p.581; 151, p.97; 153, p.472]. Однако, довольно часто отмечены легкие побочные реакции, связанные с инфузией. Реакции хорошо управлялись путем остановки введения инфузии и применения антигистаминных, антипиретических препаратов, ГКС. Серьезные и жизнеугрожающие анафилактические реакции редки, но описаны случаи их возникновения на фоне инфузии ларонидазы [147, p.39], идурсульфазы [194]. Реакции, связанные с инфузией, чаще всего возникают в первые 6 мес терапии, однако описаны случаи возникновения реакции на 2 год терапии применения идурсульфазы [194]. Учитывая выше указанное, необходимо иметь полную готовность к реанимационным мероприятиям при инфузии ФЗТ [195,194].

По результатам клинических исследований можно констатировать, что ФЗТ МПС I, II и VI улучшает выносливость к физической нагрузке, несколько улучшает функцию легких [90, p.273-274; 102, p.492; 146, p. 584; 150, p.54; 165, p.1]. Однако, данное лечение почти не оказывает положительного эффекта на сформировавшиеся до начала ФЗТ патологии в ЦНС, клапанном аппарате сердца, суставах и скелете. Уже запущенные патологические процессы не могут быть полностью скорректированы даже на фоне длительного приема ФЗТ [205, p.231; 206, p. 6]. Учитывая прогрессирующее течение МПС, необходимо начинать ФЗТ как можно раньше, сразу после постановки диагноза, до начала клинических проявлений. Исследования на молодых пациентах продемонстрировали пользу от раннего начала терапии, в сравнении с поздним ее началом у сибсов. Описан клинический случай у сибсов с МПС I, когда мальчик начал получать ФЗТ с 5 месячного возраста и к 4 годам не имел признаков гаргоилизма, патологии костно-суставной, сердечно-сосудистой систем, органомегалии (было только помутнение роговицы), в то время как у его родной сестры не получавшей ФЗТ, в аналогичном возрасте сформировались патология костно-суставной системы, недостаточность митрального клапана с утолщением створок, гипертрофия левого предсердия, гепатоспленомегалия, обструктивная гидроцефалия, требующая шунтирования [196]. При наблюдении сибсов с МПС II, одному из которых терапия была начата в возрасте 3 мес. После

3 лет лечения единственным соматическим проявлением у него была деформация легкой степени одного позвонка [197]. Накопилось достаточно доказательств того, что лечение пациентов с МПС должно быть начато рано, в самом начале клинических проявлений для достижения лучшего результата [198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206]. Начинать терапию у новорожденных с подтвержденным МПС следует до появления клинических симптомов.

Таким образом, обзор литературных данных свидетельствует о недостаточности исследований по проблемам МПС. Показатели распространенности МПС в разных странах переменны, что диктует необходимость проведения таких исследований в различных популяциях. Недостаточны и противоречивы данные наблюдений об эффективности ФЗТ. В литературных источниках представлены в основном результаты исследований научных центров и клиник США, стран Западной Европы, Японии. Недостаточны или отсутствуют информации по специфике МПС среди детского населения других стран, включая Республику Казахстан. Вышеуказанное подтверждает актуальность углубленного изучения МПС у детей в стране и разработки современной адаптированной системы ранней диагностики и терапии. Следует отметить, что ранее в Казахстане системные исследования по МПС не проводились.

Анализ результатов клинических исследований был проведен из баз данных: PubMed, Elsevier, Cochrane database of systematic reviews и Web of science.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Общая характеристика обследованных детей

Данное исследование проводилось на базе Научного центра педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ) МЗ РК г.Алматы. Исследование одобрено локально-этической комиссией КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, протокол №209 от 29.04.2015г. Получено добровольное информированное согласие родителей детей на участие в исследовании. Лабораторно-инструментальные методы исследования проводились согласно международным протоколам диагностики и лечения мукополисахаридозов у детей [207, 89, 90, 208, 209, 210]. Всего под наблюдением находилось 45 пациентов с верифицированным диагнозом МПС. Распределение по типам было следующим – 13 пациентов с МПС I, 19 – с МПС II, 5 – с МПС IV A и 8 – с МПС VI. ФЗТ получали дети в количестве 37 детей. Комплексное обследование проводилось 23 детям: с МПС I 7 детей (30,4%), с МПС II 11 мальчиков (47,8%), и с МПС VI 5 детей (21,7%). По гендерному распределению среди наблюдаемых пациентов преобладали мальчики – 16 (69,5%), девочек было 7 (30,4%). Средний возраст наблюдаемых пациентов 7,7 лет. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 5,2 года. Все 23 ребенка находились на ФЗТ. Средний возраст начала ФЗТ у больных МПС равнялся в среднем 7,7 лет. Количество больных по типам МПС и их возраст приведены в таблице 2.

Таблица 2- Количество наблюдаемых детей с МПС

Пациент	Пол	Тип МПС	Дата рождения	Возраст постановки диагноза	Возраст на момент начала исследований
1	2	3	4	5	6
З.Ш	ж	I	1996	4	15
З.Ш	м	I	2002	4	9
М.С	м	I	2009	3	3
Ж.Р	ж	I	2007	8	8
Ж.З	ж	I	2008	6	6
С.И	м	I	2009	1	4
Х.А	ж	I	2010	5	5
Ш.В	м	II	1995	5	16
Б.Б	м	II	2010	4	5
Е.Е	м	II	2003	8	8
С.Н	м	II	2006	6	6
Т.Т	м	II	2007	6	6
О.М	м	II	2002	10	10
С.Д	м	II	2008	4	4
С.А	м	II	2008	4	4
К.А	м	II	2004	10	10
С.А	м	II	2004	10	10
К.А	м	II	2007	8	9
А.К	м	VI	2000	4	11
А.Т	м	VI	2001	3	10

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
М.А	ж	VI	2004	8	8
Т.Г	ж	VI	2008	6	7
К.Е	ж	VI	2011	2	4

Все эти дети с МПС получают регулярное стационарное лечение в НЦПиДХ (г.Алматы) и в АО Национальный научный центр материнства и детства (ННЦМиД) г.Астана.

Диагноз МПС верифицировался на основании качественного определения экскреции ГАГ, энзимодиагностики по DBS картам и молекулярно-генетического исследования, проведенных в лабораториях Университетской клиники Гамбург-Эппендорф и Centogene (Германия).

В таблице 3 представлены методы исследований, проведенные наблюдаемым детям с МПС.

Таблица 3 - Перечень и количество проведенных исследований

Наименование исследований	Количество пациентов	Количество исследований
Качественное определение экскреции ГАГ в моче	23	23
Энзимодиагностика	23	23
Молекулярно-генетическое исследование	23	23
Общеклинические лабораторно-инструментальные исследования: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови	23	52
Антропометрия	23	52
Функциональные методы исследования сердечно-сосудистой системы: ЭКГ, ЭхоКГ, Допплерография	23	52
Р-графия ОГК	23	52
Спирография	13	46
бМТХ	20	52
УЗИ органов брюшной полости: размеры печени и селезенки	23	52
МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника	20	23
Респираторный ночной мониторинг	8	8
Консультации ЛОР, окулиста, невропатолога, кардиолога	23	46

2.2 Эпидемиологический метод исследования

Эпидемиологические расчеты распространенности проводились согласно рекомендациям S.Tomatsu и Hsiang-Yu Lin [14,p.3; 16,p.961]. Расчет распространенности проводился за период с 1998 по 2016 год, где количество пациентов с установленным диагнозом МПС делилось на общее количество живорожденных за этот же период и представлено на 100 000 живорожденных.

2.3 Лабораторно-инструментальные методы обследования детей

2.3.1 Молекулярно-генетическое исследование мутантного гена

Молекулярно-генетическое исследования для выявления мутации, проводилось в лабораториях Университетской клиники Гамбург-Эппендорф (проф. Z.Lucas, Германия), лаборатория Centogene (проф. Arndt Rolfs, Германия), лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии Научного центра здоровья детей (д.м.н Захарова Е.Ю, Москва, РФ) и лаборатории Archimed Life Science GmbH (проф. Berthold Streubel, Австрия). Использовались методы прямого секвенирования и MLPA (мультиплексная амплификация лигазно-связанных проб) гена *IDUA* для МПС I; гена *IDS* для МПС II, гена *GALNS* для МПС IVA и гена *ARSB* для МПС VI. Для подтверждения найденных мутаций, как вызывающих заболевания использовалась генетическая база данных Human genetic mutations database (HGMD).

2.3.2 Антропометрическое обследование детей

Физическое развитие оценивалось по основным антропометрическим показателям (длина и масса тела). Рост (см) и вес (кг) измерялись у детей при помощи механического ростомера и электронных весов Massa-K. Данное исследование проводилось в первой половине дня. Результаты антропометрии оценивались в программе ANTHRO plus 2007, разработанной ВОЗ. Данные в пределах 15-85 перцентилей считались нормой; <3-15 перцентилей интерпретировались как задержка физического развития; >85-97% опережения сверстников по физическому развитию. Так же оценка проводилась согласно z-score, стандартная оценка, основанная на нормальном распределении.

2.3.3 Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы

Функциональные методы исследования сердечно-сосудистой, дыхательной систем были выполнены в отделениях лучевой и функциональной диагностики НЦПиДХ (заведующие соответственно – к.м.н. Саргелов С.Ш. и д.м.н. Лим Л.В).

ЭКГ проводилось на аппарате Nihon Kohden Cardiofax S, в 12 отведениях: 3 стандартных (I, II и III), 6 грудных (V1-V6) и 3 усиленных (aVR, aVL и aVF).

ЭхоКГ проводилось на ультразвуковых аппаратах экспертного кардиологического класса Toshiba Artida, датчик PL 50 (Япония), и Philips iE33 датчик P2X7 (Голландия). Оценка метрических показателей морфологических структур проводилась в В- и М-режимах. Основные измерения были проведены в соответствии с руководствами и рекомендациями Европейского Общества кардиоваскулярной визуализации (European Association of Cardiovascular Imaging) и Американского Общества Эхокардиографов (American Society of Echocardiography) [www.esccardio.org; www.asecho.org]. Индексация показателей проводилась при расчете площади поверхности тела (ППТ, BSA-body surface area) по формуле Dubois $BSA = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$ с использованием онлайн калькулятора [http://halls.md/body-surface-area/bsa.htm]. М-режим - одномерный режим, отображающий движущиеся структуры сердца во времени. В данном режиме проводились замеры камер сердца в систолу и диастолу по

Тейнхольц: конечно диастолический размер (КДР) в мм, конечно систолический размер (КСР) в мм, конечно диастолический объем (КДО) в мл, конечно систолический объем (КСО) в мл, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в мм, межжелудочковая перегородка (МЖП) в мм, фракция изгнания (ФИ) в %, масса миокарда левого желудочка. При ЭхоКГ в В-режиме (2D режим изображения сердца в реальном времени) использовались стандартные позиции: парастернальный доступ по длинной оси, парастернальный доступ по короткой оси, апикальная 2-х, 4-х и 5 камерная позиция, субкостальный доступ, супрастернальный доступ. При этом проводились замеры показателей аорты, правого предсердия, левого предсердия, правого желудочка, левого желудочка, легочной артерии и оценивалась структура клапанов (митрального, аортального, трикуспидального и клапана легочной артерии).

При доплерэхокардиографии использовали импульсное доплеровское, (pulse Doppler), постоянно-волновое доплеровское (continuous Doppler) и цветное доплеровское исследование (color Doppler). С помощью данного исследования проводилась оценка кровотока через клапаны сердца (митральный, аортальный, трикуспидальный и клапан легочной артерии). Определяли скорость кровотока, характер кровотока (ламинарный или турбулентный), градиент давления между камерами сердца, оценивалось систолическое давление в правом желудочке (СДПЖ) в мм рт. ст. Доплерэхокардиографическая оценка регургитации проводилась по рекомендациям Европейской Ассоциации Эхокардиографов по показателю PHT (pressure half-time) и методом PISA (proximal isovelocity surface area) [www.escardio.org]. Так, нами проводилось измерение посредством линейной троссировки контура непрерывно-волнового Допплера потока регургитации на клапанах. Оценка дилатации полостей сердца проводилась по показателю EDI или КДИ – конечно диастолическому индексу по формуле КДО/ППТ, дилатация выставлялась при значении >75, гипоплазия при <25; норма в пределах 25-75. Гипертрофия стенок ЛЖ оценивалась параметром RWT (ratio wall thickness) или относительная толщина стенки левого желудочка по формуле $2 \cdot \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$.

Рентгенография органов грудной клетки проводилась на цифровом аппарате Philips PCR Eleva (Голландия). Рентгенограмма ОГК проводилась в прямой проекции. Обращалось внимание на рентгеновскую структуру видимых костей и мягких тканей грудной клетки, структуру, сформированную тенями сосудов лёгких «лёгочный рисунок»; расположение и структурность корней легких, положение, форму куполов диафрагмы, синусов плевральных полостей, форму и размеры тени сердца. Проводился способ оценки ширины тени сердца по рентгенограмме методом расчета кардиоторакального индекса (КТИ) по формуле $\text{КТИ} = \text{А} / \text{В} \cdot 100\%$, где А это поперечный размер тени сердца, а В это поперечный размер грудной клетки. По классификации Ю. Н. Константинова (1963г) различают III степени увеличения КТИ: нормальная величина не > 50%, увеличение I степени 50-55%, II степени 56-60%, III степени > 60%. Определение КТИ является простым и удобным методом для оценки размеров сердца в динамике.

2.3.4 Оценка функционального состояния органов дыхания

Спирография – графический метод регистрации функции легких. Спирография проводилась на аппарате BTL-08 Spiro (BTL, Великобритания) в положении стоя. Пациентам давали периоды отдыха между повторными тестами, исследование проводили с закрытием обоих носовых ходов специальными зажимами, использовался индивидуальный простерилизованный насадка-мундштук, который плотно обхватывался губами. За 12 часов перед исследованием пациенту отменяли ингаляции бронхолитиков. Проводилась оценка показателей FVC (forced vital capacity) - форсированная жизненная ёмкость легких - объем воздуха, который можно выдохнуть при форсированном выдохе после максимального вдоха. FEV1 (forced expired volume в 1 сек) - объем форсированного выдоха за 1 секунду - объем воздуха, выдохнутого в течение первой секунды форсированного выдоха. Индекс Генслера - соотношение FEV1/FVC. PEF (peak expiratory flow) - пиковая объёмная скорость выдоха. MEF 75 (mean forced expiratory flow) - мгновенная объёмная скорость после выдоха 75% ФЖЕЛ, 75% отсчитываются от начала выдоха. MEF 50 - мгновенная объёмная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ, 50% отсчитываются от начала выдоха. MEF 25 - мгновенная объёмная скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ, 25% отсчитываются от начала выдоха. Показатели спирографии представлены в % от нормы: FVC > 80%, FEV1 > 75%, соотношение FEV1/ FVC > 75%, MEF 75, MEF 50 и MEF 25 > 75% [13]. Обструктивный тип нарушения функции внешнего дыхания - соотношение FEV1/ FVC <70% при FEV1 <80%, снижение показателей MEF 75, MEF 50 и MEF 25 ниже нормы. Рестриктивный тип нарушения выставляется при снижении показателей FVC и FEV1 и нормальных или повышенных значениях индекса Генслера [211,212]

Респираторный ночной мониторинг проводился в отделении сложной соматической патологии и реабилитации НЦПиДХ (зав. – к.м.н. Маршалкина Т.В). Для выявления синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) использовался аппарат Somno check Micro Cradio ASI Weinmann (Германия). Перед ночным сном ребенку устанавливается дыхательный датчик, который регистрировал нарушение дыхания во время сна, интенсивность храпа, частоту дыхания, длительность апноэ и проводил расчет индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ). С помощью датчика пульсоксиметрии, установленного на среднем пальце ребенка, проводилось измерение уровня сатурации (уровень кислорода в гемоглобине). Оценка степени тяжести СОАС проводилась по ИАГ: ИАГ >1,5-5/час легкая степень, >5-10/час средняя и при >10/час тяжелая степени СОАС [87].

2.3.5 Оценка состояния паренхиматозных органов

Оценка состояния паренхиматозных органов проводилась путем УЗИ органов брюшной полости с использованием аппарата General Electric (США). Использовались датчики конвекс для детей старше 5 лет, микроконвекс - для детей младше 5 лет. УЗИ органов брюшной полости проводилось утром натощак, в положении больного лежа на спине.

УЗИ органов брюшной полости, магнитно резонансная томография, рентгенограмма проводились в отделение лучевой диагностики НЦПиДХ (зав.отделения лучевой диагностики – к.м.н. Саргелов С.Ш).

2.3.6 Оценка состояния нервной системы при мукополисахаридозах

Магнитно резонансная томография (МРТ) головного мозга и шейного отдела позвоночника проводили на аппарате Siemens модель Magnetom С (Германия). Исследование проводилось по стандартным протоколам T1 и T2 ВИ (взвешенное изображение) в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях. Определение ширины спино-мозгового канала или анатомически кранио-verteбрального перехода проводилось в сагиттальной и аксиальной проекциях. Возможности МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника:

- Диагностика органического поражения головного мозга (перивентрикулярные кисты, выраженность гидроцефалии (компенсированная, декомпенсированная), степень стеноза на уровне кранио-verteбрального перехода.

- Оценка состояния зрительных нервов.
- Измерения размеров черепа и толщины костей черепа.

2.3.7 Оценка толерантности к физической нагрузке

Тесты оценки толерантности к физической нагрузке проводились в отделении сложной соматической патологии и реабилитации НЦПиДХ (зав. – к.м.н. Маршалкина Т.В). Толерантность к физической нагрузке оценивалась путем проведения 6МТХ.

6МТХ – дистанция прохождения в течение 6 минут. Тест проводился согласно руководству American Thoracic Society (2002года) [213] с целью оценки выносливости к физической нагрузке, являющаяся косвенным показателем состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Тест выполнялся следующим образом: в коридоре отделения, длиной 65 м. пациент становился на начало пути, включали секундомер, и ребенок двигался в обычном для себя режиме, проходил посильное расстояние в течение 6 минут. При появлении одышки и усталости, ребенок мог остановиться и отдохнуть, при этом секундомер не отключался. По истечении времени, проводился подсчет пройденной дистанции. Тест проводили в первой половине дня, были исключены активные физические нагрузки до проведения теста. Ребенок был одет в удобную одежду, на ногах была удобная обувь. До выполнения теста ребенку давали время отдохнуть минимум в течение 10 мин. В течение этих 10 мин проводился замер пульса, частоты дыхания и АД, проверялась комфортность одежды и обуви.

2.4 Методы лечения мукополисахаридозов

Ферментозаместительная терапия детям с МПС проводилась согласно международным протоколам лечения [207,120, 89, 90, 208, 161, 213] и протоколу №9 «Мукополисахаридозы у детей», утвержденному 15.09.2015г в Республике Казахстан. Согласно Приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 мая 2011 года № 285 был утвержден перечень орфанных медицинских технологий, предназначенных для лечения редких заболеваний в Республике Казахстан, куда вошли Ларонидаза (Альдуразим) для лечения МПС I, идурсульфазы (Элапраза) для МПС II и галсульфазы (Наглазим) для МПС VI.

ФЗТ для МПС I - препарат Альдуразим, международное непатентованное название Ларонидаза. Регистрационный номер в Казахстане: РК-ЛС-5№016685 от 2010-09-22. В 1 мл содержится 100 ЕД ларонидазы. Дозировка препарата проводилась согласно инструкции из расчета 100Ед/кг/нед. Препарат восстанавливает уровень ферментативной активности α -L-идуронидазы, достаточной для гидролиза накопленного субстрата и предотвращение дальнейшего накопления. После внутривенной инфузии ларонидаза проникает в лизосому посредством маннозо-6-фосфатных рецепторов.

ФЗТ МПС II – Элапраза, непатентованное название Идурсульфазы. Регистрационный номер в Казахстане: РК-ЛС-5№0229111111 от 10.04.2017. Активное вещество идурсульфазы 2 мг/мл. Идурсульфазы это очищенная форма лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы. Поступление экзогенного фермента в лизосому осуществляется посредством маннозо-6-фосфатных рецепторов. Дозировка проводилась согласно инструкции – 0,5мг/кг 1 раз в нед.

ФЗТ для МПС VI – препарат Наглазим, международное непатентованное название Галсульфазы. Регистрационный номер в Казахстане: РК-ЛС-5№020729 от 2014-08-05. Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 1 мг/мл. Галсульфазы представляет собой очищенную рекомбинантную форму человеческой N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы. В качестве экзогенного фермента галсульфазы проникает в лизосомы и усиливает катаболизм ГАГ. Поступление галсульфазы в лизосомы осуществляется путем связывания маннозо-6-фосфата со специфическими маннозо-6-фосфатными рецепторами. Дозировка проводилась согласно инструкции - 1мг/кг 1 раз в нед.

Метод приготовления раствора для инфузии всех трех препаратов идентичен. Приготовление инфузионного раствора проводилось в процедурном кабинете. За 30 мин до начала инфузии препарат доставали из холодильника с целью достижения им комнатной температуры. Далее нужное количество флаконов растворялось в асептических условиях в 0,9% NaCl (физиологическом растворе). Объем физиологического раствора зависел от веса пациента, если вес тела меньше 20 кг то использовали 100 мл физ.р-ра, и 250 мл при весе более 20кг. Инфузия проводилась через инфузомат fmS В Group с начальной скоростью 6мл/час, далее - каждые 15 мин при отсутствии аллергической реакции увеличивать до 12,18,24,30,36,42 мл/час. Время инфузии составляло от 3 до 4 часов. Первые 2 инфузии проводились в условиях ОАРИТ с предварительной премедикацией глюкокортикостероидами (преднизолон из расчета 1мг/кг) и

антигистаминным препаратом (супрастин/аллергопресс в возрастной дозировке) в/в струйно. Последующие инфузии проводились в стационаре по месту жительства. Премедикация еще продолжалась в течение следующих 5 инфузий, отмена проводилась при отсутствии реакций, связанных с введением препарата. Во время инфузии проводился мониторинг АД, пульса, частоты дыхания, температуры и сатурации. При имеющихся катаральных явлениях и высокой температуре инфузия откладывалась до выздоровления.

Комплексное персонифицированное лечение включало в себя основную ФЗТ и симптоматические препараты, в зависимости от функционального состояния сердечно-сосудистой системы пациентов.

Симптоматические препараты: для снижения постнагрузки назначался ингибитор АПФ (каптоприл), из расчета по 0,1 мг/кг 3 раза в день в течение 1 мес; с целью снижения преднагрузки - петлевые диуретики фуросемид суточная доза из расчета 1 мг/кг 1 раз в день в течение 5 дней, далее антогонист альдостерона, калийсберегающий диуретик верошпирон суточная доза из расчета 1 мг/кг 1 раз в день в течение 1 мес.

2.5 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка материалов проводилась в программах IBM SPSS Statistics 23 и Excel 2013.

Переменные исследования являются количественными и непрерывными. Для определения статистических критериев предварительно устанавливалось подчинение переменных закону нормального распределения. Расчет каждой переменной проводился в программе IBM SPSS Statistics 23. Отмечалось отклонение некоторых переменных вправо, других же влево. Дополнительно для проверки переменных использовались критерии Shapiro-Wilk для малого количества исследований, по результатам которого было выявлено, что все переменные подчиняются закону нормального распределения [214]. Однако, малые выборки (<20 значений приблизительно) редко демонстрируют отклонение от нормальности при использовании большинства тестов, включая критерии Shapiro-Wilk. Из-за малых размеров выборок, проанализированных в работе, достижение достаточной статистической мощности представлялось маловероятным, соответственно, вероятность получения ложноотрицательного результата была высока. В связи с этим вышеизложенным для определения статистической значимости различий парных (повторных) измерений согласно схеме «до и после» был использован непараметрический тест Вилкоксона, для которого нормальность распределения данных не является необходимым условием [215].

3 КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ У ДЕТЕЙ В КАЗАХСТАНЕ

3.1 Эпидемиология мукополисахаридозов в Республике Казахстан

В Казахстане МПС относятся к редким заболеваниям, но распространенность его еще неизвестна. В 2009 году впервые в Казахстане начали проводить диагностику МПС у детей, путем определения активности лизосомальных ферментов в лейкоцитах крови. К этому периоду на учете находились всего трое детей, которым верификация диагноза проведена за рубежом, из них 1 с МПС II, 2 с МПС VI. С 2009 идет активная работа по раннему выявлению данной патологии среди детей в Республике Казахстан.

На данный момент в Республике Казахстан различные типы МПС установлены у 46 детей. При распределении их по национальной принадлежности основную долю (78,2%) составили 36 представителей казахской национальности; далее - 5 пациентов русской национальности (10,8%); по 2 турецкой и таджикской национальностей (по 4,3%); 1 пациент уйгурской национальности (2,1%). По половому распределению, в основном, были мальчики - 33 пациента, что составило 71,7% от общего числа пациентов с МПС. Девочек среди них было 13 (28,3%).

Среди детей, находившихся под наблюдением, были sibсы. Одна семья, где у троих детей был выставлен диагноз МПС IVA, по двое детей с МПС I - в трех семьях, с МПС II - в двух семьях и с МПС VI - в одной семье. От близкородственного брака, где родители являются двоюродными братом и сестрой, рождены 3 пациента - двое sibсов с МПС I и одна девочка с МПС VI типа. Национальная принадлежность этих семей - таджики и турки.

За период исследования из 46 пациентов были три случая летального исхода, связанных с сердечно-легочной недостаточностью: 2 sibса с МПС I, получавшие ФЗТ умерли в возрасте 5 и 6 лет и 1 мальчик с МПС II, не получавший ФЗТ в возрасте 25 лет. Распределение по типам было следующим: наиболее чаще диагностированный тип - МПС II (синдром Хантера) в количестве 20 пациентов (43,4%), 13 (28,2%) детей с МПС I (синдром Гурлер, Гурлер-Шейе, Шейе), 8 (17,3%) пациентов с МПС VI (синдром Марото-Лами) и 5 детей (10,8%) с МПС IV A (синдром Моркио).

Расчет распространенности проводился за период с 1998 по 2016 год, где количество пациентов с установленным диагнозом МПС делилось на общее количество живорожденных за этот же период. Из наших наблюдений был исключен пациент с МПС II, умерший в возрасте 25 лет (1984 года рождения), диагноз ему был установлен в возрасте 4 лет, в 1988 году.

Таким образом, расчеты частоты патологии на 100 000 живорожденных проведены за период 1998-2016гг. В связи с этим дальнейший ретроспективный анализ проводился для пациентов в количестве 45. Распределение по типам составило: МПС I - 13 детей (28,8%), МПС II - 19 детей (42,2%), МПС IVA - 5 детей (11,1%) и МПС VI - 8 детей (17,7%).

Полученные результаты по изучению распространенности МПС в Республике Казахстан представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распространенность МПС в Республике Казахстан на 100 000 живорожденных (1998-2016гг).

Тип МПС	Количество пациентов	Частота на общее количество живорожденных	Частота на 10 ⁵ живорожденных
МПС I	13	1 на 456527	0,22
МПС II	19	1 на 312360	0,32
МПС IV A	5	1 на 118697	0,08
МПС VI	8	1 на 741856	0,13
Все типы МПС	45	1 на 131885	0,75

За период 1998-2016гг в Республике Казахстан родилось 5 934 853 детей, количество варьировало от 221 478 до 399 951. За данный период диагноз МПС был установлен у 45 пациентов.

Регистрируемая распространенность составила 0,75 на 100 000 живорожденных. Однако, данная цифра не может отражать реальную распространенность заболевания, так как диагноз МПС устанавливался у детей по обращаемости.

Распространенность по типам составила: МПС I – 0,22; МПС II – 0,32; МПС IV – 0,08; МПС VI – 0,13.

Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что МПС II является самым распространенным типом в Республике Казахстан. Больные МПС II в Республике Казахстан в 89,4% случаев являются представителями казахской популяции. За период наблюдения не было диагностировано ни одного случая с МПС IVB, III и МПС VII.

МПС распространены по всему миру, однако, имеют место региональные отличия в их распределении. Так, наиболее часто в Республике Казахстан диагностирован МПС II типа (синдром Хантера), с частотой 0,32 на 100 000 населения, что выше показателей Европейских стран, таких как Польша, Нидерланды, Германия, Австрия, Норвегия, Дания, Швеция и Чехия и ниже, по сравнению с Тайванем (таблица1). По данным наблюдений, проведенных в Южной Корее, почти 50% всех пациентов с МПС, представлены синдромом Хантера (МПС II), такие же данные в исследованиях, проведенных в Японии. МПС II наиболее часто встречается в странах Азии, исключением из Европейских стран является Эстония, где самым частым типом является МПС II, с распространенностью 2,16 на 100 000 живорожденных, что в два раза выше результатов других исследований в европейской популяции.

Вторым по частоте типом в Республике Казахстан установлен МПС I, с распространенностью 0,22 на 100 000 живорожденных, что ниже показателей Чехии – 0,72; Швеции - 0,67 и выше чем в Тайване, Южной Корее и Эстонии.

На третьем месте находится МПС VI типа с распространенностью 0,13 на 100 000 живорожденных, что выше показателей некоторых Европейских стран (таблица 1) и стран Азии, таких как Тайвань – 6,9%, Южная Корея 1,4%.

Наиболее редким типом МПС в Республике Казахстан является МПС IVA типа с распространенностью 0,08 на 100 000 живорожденных, что значительно ниже результатов Европейских странах. Однако, выше чем в Эстонии, где нет ни одного случая с МПС IV типа.

Синдром Санфилиппо (МПС III) является самым частым типом МПС в странах Европы, в то время как по результатам исследований, проведенных в странах Азии (Япония, Тайвань, Китай, Южная Корея) наиболее распространенный тип - МПС II. Всего в Республике Казахстан диагноз МПС II установлен у 20 пациентов, 90% из них представители казахской национальности.

Расчет распространённости МПС в разрезе регионов РК проводился путем деления общего количества диагностированных пациентов с МПС за период 2000-2014гг. на количество живорожденных в данном регионе за этот же период. Временной период 2000-2014 гг. был выбран в связи с отсутствием официальных статистических данных о количестве рожденных в отдельных областях за период с 1998 по 2000 годы и 2015-2016 годы.

За период 2000-2014 гг. в РК количество живорожденных составило 3 475 941, за этот же период различные типы МПС были диагностированы у 26 пациентов. В таблице 5 представлены данные распространенности МПС по областям Республики Казахстан за период 2000-2014гг.

Таблица 5 - Распространенность МПС в разрезе областей Республики Казахстан за период 2000-2014гг.

Область	Общее количество живорожденных	Общее количество диагностированных МПС	Распространенность на 100 000 живорожденных
1	2	3	4
Астана	158 035	3	1,89
Акмолинская область	123 516	-	-
Алматы	267 470	2	0,74
Алматинская область	408 492	4	0,97
Актюбинская область	162 261	-	-
Атырауская область	138 262	3	2,16
Восточно-Казахстанская область	224 218	-	-
Жамбылская область	267 582	1	0,37

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4
Западно-Казахстанская область	113 789	-	-
Карагандинская область	226 925	3	1,32
Костанайская область	123 144	1	0,81
Кызылординская область	183 303	1	0,54
Мангистауская область	142 682	-	-
Павлодарская область	121 152	-	-
Северо-Казахстанская область	85 520	-	-
Южно-Казахстанская область	729 590	8	1,09

Наибольшее количество случаев диагностирования МПС было в Атырауской области, где распространенность составила 2,16 на 100 000 живорожденных. На втором месте находится город Астана с распространенностью 1,89 на 100 000 живорожденных. Наименьшая распространенность установлена в Жамбылской области - 0,37 на 100 000 живорожденных.

Таким образом, результаты наших исследований дают основание предположить, что МПС II более характерен для азиатской популяции. Для подтверждения данной гипотезы необходимо дальнейшие мультицентровые молекулярно-генетические исследования детей азиатской популяции с МПС II, для выявления характерных мутаций.

3.2 Результаты молекулярно-генетического исследования

Молекулярно-генетическое исследование для верификации диагноза МПС проводилось в лабораториях Университетской клиники Гамбург-Эппендорф (Германия); Научного центра здоровья детей (Москва, РФ); лаборатории Centogene (Германия), лаборатории Archimed Life Science GmbH (Австрия).

Среди пациентов с МПС I молекулярно-генетическое исследование методом прямого секвенирования было проведено 5 пациентам. Выявленные мутации в гене *IDUA* (таблица 6), локализованном на коротком плече 4 хромосомы в позиции 16.3: IVS9 as -1 g->t (CS128167), с.208C>T (p.Gln70X02), описанные как вызывающие заболевания M.L.Pollard в 2013 году и С.Е. Beesley (2001) [216, 217]. Одновременно у 3 пациентов (60%) установлены новые мутации с.1598C>T

(p.Pro533Leu) и с.1709A>T (p.Asp570Val), которые не описаны в генетической базе данных HGMD.

Таблица 6 – Установленные мутации в гене *IDUA* у пациентов с МПС I

№	Пациент	Ген	Мутации	Локализация	Литературные данные
1	Х.А	<i>IDUA</i>	гетерозиготная мутация с.1598C>T (p.Pro533Leu)	11 экзон	Мутация ранее не описана
			гетерозиготная мутация с.1709A>T (p.Asp570Val)	12 экзон	Мутация ранее не описана
2	Б.А	<i>IDUA</i>	гомозиготная мутация IVS 9 as -1 g->t (CS128167)	9 интрон	Мутация описана ранее М.Л. Pollard 2013 (HGMD)
3	Б.А	<i>IDUA</i>	гомозиготная мутация с.208C>T (p.Gln70X)	2 экзон	Мутация описана ранее С.Е. Beesley 2001 (HGMD)
4	Ж.Р	<i>IDUA</i>	гомозиготная мутация с.1709A>T (p.Asp570Val)	12 экзон	Мутация ранее не описана
5	Ж.З	<i>IDUA</i>	гомозиготная мутация с.1709A>T (p.Asp570Val)	12 экзон	Мутация ранее не описана

В группе наблюдаемых детей с МПС II молекулярно-генетическое исследование было проведено 13 пациентам (таблица 7). Методом прямого секвенирования выявлены мутации в гене *IDS*, локализованном на длинном плече X хромосомы в позиции 28. У 3 пациентов (25%) установлена мутация с.1000G>A, описанная R. Froissart в 1998 году [218]. У 2 пациентов (15,3%) выявлена мутация с.253G>A в 3 экзоне, впервые описанная M. Rathmann (1996) [219]. По одному пациенту (7,6%) со следующими мутациями: мутация с.1025A>C, описанная A.C. Brusius-Facchin (2014) и M.A. Alcántara-Ortigoza (2016) [220, 221]; мутация с.998C>T, описанная ранее R.H. Flomen (1992) [222]. В одном случае была обнаружена ранее не описанная мутация с.776T>G в 6 экзоне с аминокислотной заменой (p.Leu259Arg). Методом MLPA у одного пациента была установлена гемизиготная делеция охватывающая экзон 9, описанная S. Lualdi (2006) как вызывающая МПС II [223]. Так же у одного пациента выявлена гемизиготная делеция охватывающая 5'UTR регион *IDS* гена, описанная K.M. Timms (1998) [324]; у 3 пациентов (23%) с тяжелой формой МПС II была установлена гемизиготная комплексная перестановка между интронами 3 и 7 гена *IDS* и псевдогена *IDS-2*, описанная S. Lualdi (2005) как вызывающая заболевание [325].

Таблица 7 – Мутации в гене *IDS* у пациентов с МПС II

№	Пациент	Ген	Мутации	Локализация	Литературные данные
1	Б.Б	<i>IDS</i>	гемизиготная мутация с.1000G>A (p.Asp334Asn).	7 экзон	Мутация ранее описана R.Froissart в 1998 (HGMD)
2	Б.Б	<i>IDS</i>	гемизиготная мутация с.1000G>A (p.Asp334Asn).	7 экзон	Мутация ранее описана R.Froissart в 1998 (HGMD)
3	С.Н	<i>IDS</i>	гемизиготная мутация с.1000G>A (p.Asp334Asn).	7 экзон	Мутация ранее описана R.Froissart в 1998 (HGMD)
4	Д.Ж	<i>IDS</i>	гемизиготная мутация с.1025A>C (p.His342Pro)	8 экзон	Мутация ранее описана А.С. Brusius-Facchin в 2014 и М.А. Alcántara-Ortigoza в 2016 (HGMD)
5	К.А	<i>IDS</i>	гемизиготная делеция захватывающая 9 экзон		Мутация ранее описана S.Lualdi в 2006 (HGMD)
6	К.А	<i>IDS</i>	гемизиготная мутация с.998C>T (p.Ser333Leu)	7 экзон	Мутация ранее описана R.H. Flomen в 1992 (HGMD)
7	Р.С	<i>IDS</i>	гемизиготная делеция захватывающая участок 5'UTR		Мутация ранее описана К.М. Timms в 1998 (HGMD)
8	С.А	<i>IDS</i>	гемизиготная комплексная перестановка между интроном 3 и интроном 7 гена <i>IDS</i> и псевдогена <i>IDS-2</i> .		Мутация ранее описана S.Lualdi в 2005 (HGMD)
9	Ш.В	<i>IDS</i>	гемизиготная мутация с.776T>G (p.Leu259Arg)	6 экзон	Мутация ранее не описана
10	А.Е	<i>IDS</i>	гемизиготная комплексная перестановка между интроном 3 и интроном 7 гена <i>IDS</i> и псевдогена <i>IDS-2</i> .		Мутация ранее описана S.Lualdi в 2005 (HGMD)
11	Е.Е	<i>IDS</i>	гемизиготная мутация с.253G>A (p.Ala85Thr)	3 экзон	Мутация ранее описана M.Rathmann в 1996 (HGMD)
12	Е.М	<i>IDS</i>	гемизиготная мутация с.253G>A (p.Ala85Thr)	3 экзон	Мутация ранее описана M.Rathmann в 1996 (HGMD)
13	Ш.Б	<i>IDS</i>	гемизиготная комплексная перестановка между интроном 3 и интроном 7 гена <i>IDS</i> и псевдогена <i>IDS-2</i> .		Мутация ранее описана S.Lualdi в 2005 (HGMD)

Молекулярно-генетическое исследование, проведенное 5 пациентам с МПС IVA методом прямого секвенирования выявило ранее неописанные мутации в гене *GALNS*, локализованного на длинном плече 16 хромосомы в позиции 24.3 (таблица 8). У одного пациента (20%) в гомозиготном варианте в экзоне 14 установлена мутация с.1519Т>С, которая приводит к такой же аминокислотной замене как при мутации с.1520G>Т (p.Cys507Phe), описанной А. Morrone в 2014 году как причина МПС IVA [226]. Сибсы (40%) с ранее не описанной мутацией с.572А>G р.У191С в экзоне 6 и две известные мутации: с.463G>А р.G155R в 5 экзоне и с.1462G>А р.V488M в экзоне 13 обе мутации были описаны ранее S.Bunge (1997) и T.Ogawa, (1995) [227, 228]. Один пациент с впервые установленными мутациями с.571delG в экзоне 6 и с.983С>Т (p.Ala328Val) в экзоне 10. У одного пациента выявлены установленные ранее S.Bunge (1997) и N.H. Lee (2012) мутации с.481G>А (p.Gly161Arg) и с.590А>G (pTyr197Cys) [227, 229].

Таблица 8 – Мутации в гене *GALNS* у пациентов с МПС IVA

№	Пациент	Ген	Мутации	Локализация	Литературные данные
1	2	3	4	5	6
1	А.Г	<i>GALNS</i>	гомозиготная мутация с.1519Т>С (p.Cys507Arg)	14 экзон	Мутация ранее не описана
2	Е.А	<i>GALNS</i>	с. 481G>А (p Gly161Arg)	5 экзон	Мутация ранее описана S.Bunge в 1997 (HGMD)
			с.590А>G (p Tyr197Cys)	6 экзон	Мутация ранее описана N.H.Lee в 2012 (HGMD)
3	К.Т	<i>GALNS</i>	гетерозиготная мутация с.463G>А (p.G155R)	5 экзон	Мутация ранее описана S.Bunge в 1997 (HGMD)
			гетерозиготная мутация с.1462G>А (p.V488M)	13 экзон	Мутация ранее описана T.Ogawa в 1995 (HGMD)
			гетерозиготная мутация с.572А>G (p.У191С)	6 экзон	Мутация ранее не описана
4	К.Н	<i>GALNS</i>	гетерозиготные мутации с.463G>А (p.G155R)	5 экзон	Мутация ранее описана S.Bunge в 1997 (HGMD)
			гетерозиготная мутация с.1462G>А (p.V488M)	13 экзон	Мутация ранее описана T.Ogawa в 1995
			с.572А>G (p.У191С)	6 экзон	Мутация ранее не описана

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6
5	С.А	GALNS	гетерозиготная мутация с.571delG (p.Glu191Argfs*14)	6 экзон	Мутация ранее не описана
			гетерозиготная мутация с.983C>T (p.Ala328Val)	10 экзон	Мутация ранее не описана

У 7 пациентов с МПС VI было проведено молекулярно-генетическое исследование гена *ARSB*, локализованного на длинном плече хромосомы 5 в позиции 14.1. Результаты представлены в таблице 9. Методом прямого секвенирования в гене *ARSB* в 85,7% выявлена гомозиготная мутация с.275C>A (p.Thr92Lys) в экзоне 1, описанная ранее L. Karageorgos в 2007 году [230]. По одному ребенку (14,2%) со следующими мутациями: гетерозиготная мутация в экзоне 2 с.430G>A p.Gly144Arg, описанная ранее L. Karageorgos (2007) и D.Isbrandt (1994); гетерозиготная мутация с.523T>G (Tyr175Asp), описанная ранее J. Zheng (2014) [231]. У одного пациента (14,2%) впервые установлена новая ранее не описанная мутация в экзоне 8 с.1544C>T (p.Pro515Leu).

Таблица 9 - Мутации в гене *ARSB* у пациентов с МПС VI

№	Пациент	Ген	Мутации	Локализация	Литературные данные
1	2	3	4	5	6
1	А.К	<i>ARSB</i>	Гомозиготная мутация с.275C>A (p.Thr92Lys)	1 экзон	Мутация ранее описана L.Karageorgos в 2007 (HGMD)
2	А.Т	<i>ARSB</i>	Гомозиготная мутация с.275C>A (p.Thr92Lys)	1 экзон	Мутация ранее описана L.Karageorgos в 2007 (HGMD)
3	М.А	<i>ARSB</i>	Гомозиготная мутация с.275C>A (p.Thr92Lys)	1 экзон	Мутация ранее описана L.Karageorgos в 2007 (HGMD)
4	К.Е	<i>ARSB</i>	Гомозиготная мутация с.275C>A (p.Thr92Lys)	1 экзон	Мутация ранее описана L.Karageorgos в 2007 (HGMD)
5	Т.Г	<i>ARSB</i>	Гомозиготная мутация с.1544C>T (p.Pro515Leu)	8 экзон	Мутация ранее не описана
6	Ш.А	<i>ARSB</i>	Гетерозиготная мутация с.275C>A (p.Thr92Lys),	1 экзон	Мутация ранее описана L.Karageorgos в 2007 (HGMD)
			гетерозиготная мутация с.523T>G (p.Tyr175Asp).	3 экзон	Мутация ранее описана J.Zheng 2014 (HGMD)

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
7	М.М	ARSB	Гетерозиготная мутация с.275C>A (p.Thr92Lys),	1 экзон	Мутация ранее описана L.Karageorgos в 2007 (HGMD)
			гетерозиготная мутация с.430G>A (p.Gly144Arg).	2 экзон	Мутация ранее описана D.Isbrandt в 1994 (HGMD)

Таким образом по результатам молекулярно-генетического исследования детей с МПС I, II, IVA и VI типами в Республике Казахстан были установлены мутации, входящие в международную базу данных HGMD. Наиболее частыми были мутации при МПС II - с.1000G>A (p.Asp334Asn) и гемизиготная комплексная перестановка между интроном 3 и интроном 7 гена *IDS* и псевдогена *IDS-2*, описанные как изменения, приводящие к тяжелой форме синдрома Хантера, что было отмечено и при наших наблюдениях. Мутация с.275C>A (p.Thr92Lys) явилось наиболее частой (85,7%) при МПС IV. Вместе с тем были выявлены ранее не описанные мутации: МПС I - с.1598C>T (p.Pro533Leu), с.1709A>T (p.Asp570Val); МПС II - с.776T>G (p.Leu259Arg); МПС IV A - с.1519T>C (p.Cys507Arg), с.571delG (p.Glu191Argfs*14), с.983C>T (p.Ala328Val) и с.572A>G (p.Y191C); МПС VI - с.1544C>T (p.Pro515Leu).

Выявленные новые мутации у 30% свидетельствуют о необходимости дальнейших генетических исследований пациентов с МПС I, II, IVA и VI типов в Республике Казахстан с целью установления генетических особенностей, характерных для казахской популяции.

3.3 Клиническая характеристика больных с мукополисахаридозами

3.3.1 Общая характеристика детей с МПС I, II, IVA и VI типами.

Под нашим наблюдением находились 10 детей с МПС I типа. Верификация диагноза всем детям осуществлена на основании энзимодиагностики - выявление сниженного уровня фермента альфа-L-идуронидазы, средний уровень фермента 0,3 $\mu\text{mol/l/h}$ (норма 0,7 $\mu\text{mol/l/h}$). Исследования выполнены в лаборатории Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Германия), также 5 пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование в лаборатории генетики и клеточной биологии Научного центра здоровья детей (г.Москва, Российская Федерация).

По половому распределению преимущественно были девочки, в количестве 6 (60%) и 4 мальчика (40%). Средний возраст пациентов на момент наблюдения составил $6,3 \pm 4$ лет (от 2 до 15 лет), Me=5,5 лет. Средний возраст постановки диагноза МПС был $3,6 \pm 2,2$ года (от 1 до 8 лет), Me=3,5 лет. До установления диагноза МПС все дети наблюдались у невропатолога по месту жительства с диагнозами: детский церебральный паралич, гипертензионно-гидроцефальный

синдром, задержка психомоторного развития. По этническому распределению: обследуемые были в основном казахской национальности (60%), два пациента таджикской (20%) и по одному ребенку турецкой и русской национальностей (10%). В трех семьях было по два сибса, в одном случае близкородственный брак - родители приходятся друг другу двоюродными братом и сестрой.

С верифицированным диагнозом МПС II типа под нашим наблюдением находились 18 детей. По результатам исследования активности лизосомальных ферментов в лейкоцитах крови, проведенный в лаборатории Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Германия), у всех детей был выявлен сниженный уровень фермента идуронат-2-сульфатаза: среднее его значение $2,3 \mu\text{mol/l/h}$ (норма $\geq 5,6 \mu\text{mol/l/h}$). Во всех случаях диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим исследованием в лабораториях Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf и Centogene (Германия). По национальной принадлежности большинство наблюдавшихся детей были казахами – 15 (83,3%), представителей русской национальности – 2 (11,1%) и 1 (5,5%) – узбекской. Средний возраст на момент наблюдения составил $7,05 \pm 4,1$ года (от 10 месяцев до 16 лет), Me=6 лет. Диагноз МПС установлен в среднем в возрасте $5,9 \pm 3$ года (от 4 месяцев до 12 лет), Me=5,5 лет. До установления диагноза МПС все дети наблюдались у невропатолога по месту жительства со следующими диагнозами: детский церебральный паралич; гипертензионно-гидроцефальный синдром; задержка психомоторного развития. Среди наблюдаемых 18 детей 11 (61,1%) мальчиков имели тяжелую форму заболевания, с прогрессирующей интеллектуальной задержкой, 4 (22,2%) средней степени тяжести с умеренной задержкой ментального развития и 3 (16,6%) легкая форма с сохранным интеллектом. В двух семьях было по два сибса с установленным МПС II. У одной из этих семей по линии мамы есть двоюродный брат так же с диагностированным МПС II. Помимо этого, среди обследованных семей есть три семьи родственной по женской линии, в каждой по одному пациенту с МПС II тяжелой, прогрессирующей формы.

Диагноз МПС IVA (синдром Моркио) был установлен у 5 детей на основании энзимодиагностики и молекулярно-генетического исследования. Средний уровень фермента галактозамин-6-сульфат сульфатаза $0,78 \mu\text{mol/l/h}$ (норма $\geq 5,3 \mu\text{mol/l/h}$). По половому распределению преобладали мальчики в количестве 4 (80%), и 1 девочка (20%). Все 5 детей были казахской национальности. Среди детей с МПС IV A были 3 (60%) сибса. Средний возраст на момент обследования составил $6,4 \pm 4,3$ лет (от 2 лет -11 лет), Me=4 года. Средний возраст на момент постановки диагноза составил $5,8 \pm 3,9$ лет (от 2-12 лет), Me=4 года. По национальному распределению все 100% были казахской национальности.

МПС VI (синдром Марото-Лами) верифицирован у 8 детей в стране на основании энзимодиагностики и молекулярно-генетического исследования. Средний уровень фермента арилсульфатазы-B $19,1 \mu\text{mol/l/h}$ (норма $\geq 34,0 \mu\text{mol/l/h}$). Далее исследования проводились для детей в количестве 7. Один пациент был исключен из исследования, так как возраст на момент проведения наблюдений был 26 лет. По половому распределению преобладали девочки в

количестве 4 (57,1%), и 3 мальчика (42,8%). В 71,4 % (5 детей) пациенты были казахской национальности, по 1 (12,5%) ребенку турецкой и уйгурской национальностей. Среди детей с МПС VI были 2 (25%) сибса. Средний возраст на момент обследования составил $7\pm 2,7$ лет (от 4 до 11 лет), Me=6 лет. Средний возраст постановки диагноза $4,4\pm 2,2$ года (от 2 до 8 лет), Me=4 года.

В таблице 10 представлено распределение детей с МПС в зависимости от пола и возраста.

Таблица 10 - Распределение детей с МПС в зависимости от возраста и пола

Тип	Число наблюдений	Возраст на момент исследования, Me	Возраст постановки диагноза, Me	Муж %	Жен %
МПС I	10	5,5	3,5	40	60
МПС II	18	6	5,5	100	-
МПС IVA	5	4	4	80	20
МПС VI	7	6	4	57,1	42,8
Всего	40	6	4	72,5	27,5

3.3.2 Морфофенотип детей с МПС I, II, IVA и VI типами

Клинически тяжелое течение МПС I, с выраженными поражениями и последующим прогрессированием патологического процесса кардиореспираторной систем, выраженной задержкой ментального развития, нарушением поведения в виде агрессии отмечено у 3 (30%). У половины детей (50%) психо-речевое развитие соответствовало возрасту, ментальная задержка легкой степени была отмечена у двоих детей (20%). У 100% детей был типичный морфофенотип: гипостатура, макроцефалия, широкие и низко расположенные ушные раковины, макроглоссия, гаргоилизм (широкая и плоская переносица, вывернутые ноздри, толстые губы, выраженные надбровные дуги), низкий рост волос, гипертрихоз, короткие конечности, широкая стопа, кисть по типу «когтистой лапы», костно-суставные дисморфии, тугоподвижность и контрактуры в лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных суставах; затрудненное, шумное носовое дыхание, храп во сне, частые инфекции верхних дыхательных путей (до 4-5 раз в год). У 3 детей (30%) имело место пупочная грыжа, паховая в 10%. Помутнение роговицы было выявлено у 2 пациентов (20%).



Рисунок 1 – Пациент с МПС I,
возраст 15 лет



Рисунок 2 – Пациент с МПС I,
возраст 11 лет

Все пациенты с МПС II имели типичный морфофенотип: макроцефалия, гипостатура, широкие и низко расположенные ушные раковины, макроглоссия, гаргоилизм (широкая и плоская переносица, вывернутые ноздри, толстые губы, выраженные надбровные дуги), низкий рост волос, гипертрихоз, короткие конечности, широкая стопа. Поражение костно-суставной системы в виде кисти по типу «когтистой лапы», костно-суставные дисморфии, тугоподвижность и контрактуры в лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных суставах; кифоз грудного отдела позвоночника, деформация. Тяжелая, прогрессирующая форма заболевания с выраженной интеллектуальной задержкой развития отмечалась у 11 пациентов (61,1%), средней степени тяжесть с умеренной ментальной задержкой у 2 пациентов (11,1%) и 5 пациентов (27,2%) с нормальным психоречевым развитием, соответствующим возрасту. Пупочная грыжа имело место у 11 пациентов (61,1%). Помутнение роговицы не было установлено ни у одного ребенка.



Рисунок 3- Пациент с МПС II,
возраст 16 лет



Рисунок 4– Пациент с МПС II,
возраст 10 лет

Из 5 детей с МПС IVA комплексное обследование проведено 4, так как одному ребенку диагноз был выставлен недавно по месту жительства. Фенотипически у всех 4 детей с МПС IVA был типичный для МПС IVA фенотип: гипостатура, макроцефалия, короткая шея, непропорциональное тело (короткое туловище, удлиненные верхние и нижние конечности); деформация скелета: вальгусная деформация ног; дефигурация коленных суставов, килевидная грудная клетка с развернутой нижней апертурой, кифоз и сколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника. Гипермобильность и разболтанность суставно-связочного аппарата. Интеллектуально все дети развивались соответственно возрасту. Как и при МПС II ни у одного обследованного ребенка не отмечалось помутнение роговицы.



Рисунок 5-Пациент с МПС IVA,
возраст 10 лет



Рисунок 6-Пациент с МПС IVA,
возраст 4 года

Дети с МПС VI имели характерный фенотип: макроцефалия, грубые черты лица, макроглоссия, широкая и плоская переносица, выраженные надбровные дуги, низкий рост волос, гипертрихоз; кифоз грудного отдела позвоночника, лордоз поясничного отдела позвоночника, короткие конечности, широкие стопы, кисти по типу «когтистой лапы»; ограничение движений в лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных, тазобедренных суставах из-за контрактур. Пупочная грыжа была отмечена у 6 пациентов (85,7%). В 100% было выявлено помутнение роговицы.

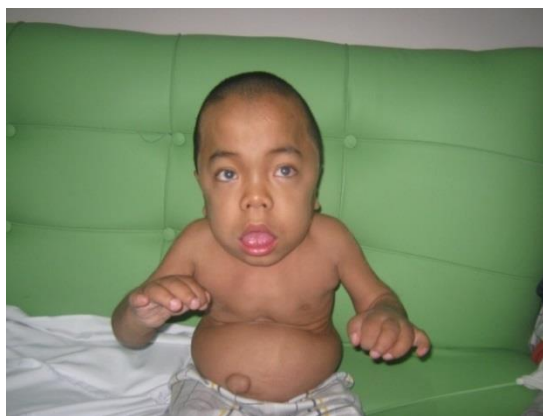


Рисунок 7-Пациент с МПС VI,
возраст 11 лет



Рисунок 8-Пациент с МПС VI,
возраст 13 лет

Таким образом дети с МПС I, II и VI типов имеют типичный фенотип в виде гипостатуры, макроцефалии, гаргоилизма, макроглоссии, деформации костно-суставной системы в виде вальгусной деформации нижних конечностей, кифосколиоза грудно-поясничного отдела позвоночника, кисти по типу «когтистой лапы». Пациенты с МПС IVA отличаются от всех отсутствием грубых черт лица и макроглоссии, кисти по типу «когтистой лапы». Типичным проявлением для них является непропорциональность телосложения в виде укороченного туловища и удлинённых конечностей при низком росте и выраженном кифосколиозе тораколумбального отдела позвоночника. Фенотипической особенностью для детей с МПС VI было наличие помутнение роговицы (100%), которое встречается лишь у 20% детей с МПС I, и отсутствовало при МПС II и МПС IVA (таблица 11).

Таблица 11 - Фенотипическая характеристика детей в зависимости от типа МПС

Клиническое проявление	МПС I n=10	МПС II n=18	МПС IVA n=4	МПС VI n=7	Всего n=40
	1	2	3	4	
1	2	3	4	5	6
Гаргоилизм	100±8,63	100±5	0±13,6*	100±15,2	87,5±5,2
Отставание в росте по z-score <2	40±16,3	61,1±11,5	100%	85,7±13,2	40±7,7
Килевидная деформация грудной клетки	0±8,63	0±5	100±13,6*	0±15,2	12,5±5,2
Пупочная/паховая грыжи	40±16,3	61,1±11,5	0±13,6*	85,7±13,2**	52,5±7,9
«Когтистая лапа»	100±8,63	100±5	0±13,6*	100±15,2	87,5±5,2
Вальгусная деформация нижних конечностей	100±8,63	100±5	100±13,6	100±15,2	100±3,4
Тугоподвижность суставов	100±8,63	100±5	0±13,6*	100±15,2	87,5±5,2

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6
Гипермобильность суставов	0±8,63	0±5	100±13,6*	0±15,2	12,5±5,2
Помутнение роговицы	20±13,3	0±5	0±13,6*	100±15,2**	22,5±6,6
Снижение слуха	0±8,63	22,2±9,8	0±13,6	42,8±18,7**	17,5±6,0
Примечание: m – ошибки репрезентативности. * $p_{3-1,2,4} < 0,05$; ** $p_{4-1} < 0,05$;					

3.3.3 Физическое развитие детей с МПС I, II, IVA и VI типами

Все дети с различными типами МПС рождались с нормальной массой и длиной тела, однако примерно с 2-3 лет отмечалась задержка в физическом развитии. По данным программы ANTHRO plus у 6 (60%) пациентов с МПС I установлена задержка в физическом развитии, в виде отставания в длине тела, в сравнении с имеющимися возрастными нормативами в среднем по z-score «- 4,88». Задержка в массе тела имела место у 3 (30%) пациентов, показатели веса в среднем по z-score «- 3,4».

Среди обследованных детей с МПС II отставание в физическом развитии было у 11 (61,1%), показатели длины тела по z-score были в среднем на уровне – 3,6. В массе тела задержка отмечалась у 5 (27,7%) пациентов, данные в среднем были на уровне z= - 4,5.

У всех 4 детей (100%) с МПС IV A, показатели длины тела по z-score были в среднем на уровне – 3,6. Показатели массы тела у 2 (50%) пациентов были в пределах возрастной нормы, в то время как у остальных 2 (50%) пациентов отмечалась задержка в массе тела на уровне z= - 2,6.

У 6 (85,7%) пациентов с МПС VI имело место задержка в физическом развитии, показатели длины тела в среднем по z-score «- 6,2». Отставание в массе тела отмечалось у 5 (71,4%) пациентов, данные в среднем по z-score «- 3».

Задержка в физическом развитии в виде отставания в прибавке в росте и весе по сравнению со сверстниками является характерным клиническим признаком для всех типов МПС [232, 183].

3.3.4 Состояние сердечно-сосудистой системы у детей с МПС I, II, IVA и VI типами

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы проводилась на основании данных рентгенограммы органов грудной клетки с расчетом КТИ и ЭхоКГ, с измерением КДИ, RWT, ФИ и функции клапанного аппарата сердца. Расширение тени сердца в поперечнике, по КТИ было отмечено у 70% наблюдаемых детей с МПС I. КТИ в среднем составил 61%±3,8% (норма до 50%). ЭхоКГ позволила выявить поражение митрального и аортального клапанов сердца в 100%. У 80% детей имело место уплотнение створок митрального клапана с регургитацией I степени, у 20% II степени. У 1 ребенка (10%) был сочетанный порок клапанного аппарата сердца - недостаточность митрального клапана I степени и

недостаточность аортального клапана II степени. По КДИ установлено расширение полостей у троих детей (30%), средний КДИ при этом составил $101,3 \pm 29$ мл/м² (от 80 до 135 мл/м²) (норма 25-75 мл/м²). Расчет относительной толщины стенки левого желудочка (RWT) позволил выявить концентрическую гипертрофию в 20% случаях, концентрическое ремоделирование - 20% и эксцентрическую гипертрофию в 10%, в остальных 50% отсутствовали признаки гипертрофии. У одного ребенка (10%) отмечалось снижение сократительной способности миокарда, ФИ составила 50%. У остальных 9 детей сократительная функция миокарда была удовлетворительной, среднее значение ФИ составило $68,8 \pm 6,6\%$.

Результаты обследования детей с МПС II выявили кардиомегалию в 14 случаях (77,7%), КТИ в среднем составил $58,6 \pm 4,2\%$. ЭхоКГ установило дилатация полостей сердца у 9 детей (50%), КДИ в среднем составил $93,3 \pm 15$ мл/м². По данным RWT нарушение геометрии миокарда было отмечено у 13 пациентов (72,2%) в виде эксцентрической гипертрофии в 3 случаях (16,6%), концентрической гипертрофии в 3 (16,6%) и концентрического ремоделирование у 7 (38,8%) пациентов. Поражение клапанного аппарата сердца имело место в 100% в виде уплотнения створок митрального и аортального клапанов, при этом недостаточность митрального клапана I степени была выявлена в 11 случаях (61,1%), II степени в 4 (22,2%), III степени у 3 (16,6%). Нарушение функции аортального клапана в виде его недостаточности I степени отмечалось у 9 пациентов (50%), II степени у 2 (11,1%). Сократительная функция миокарда была увеличена у 4 пациентов (22,2%) среднее значение ФИ у данных пациентов составило $84,3 \pm 1,95\%$, что говорит о повышенной сократительной способности миокарда левого желудочка и является индикатором гиперфункции миокарда. У остальных 14 пациентов (77,7%) сократительная способность миокарда была в пределах нормы, ФИ в среднем составил $71,3 \pm 5,4\%$. Данные обследования детей с МПС IVA установили по рентгенограмме органов грудной клетки умеренное увеличение показателя КТИ у 3 пациентов (75%), среднее значение КТИ составило $54,6 \pm 2,5\%$. Результаты ЭхоКГ выявили поражение клапанного аппарата в 100%: уплотнение створок аортального клапан в 50% без гемодинамических нарушений; уплотнение створок митрального клапана в 100% с недостаточностью I степени в 50%. Согласно показателю КДИ, ни у одного ребенка не было отмечено дилатация полостей сердца, среднее значение КДИ $56,6 \pm 1,5$ мл/м². Согласно показателю RWT гипертрофия не была отмечена, однако у 2 детей (50%) имело место концентрическое ремоделирование миокарда, что говорит о возможном развитие концентрической гипертрофии в будущем и требует динамического наблюдения. Сократительная функция миокарда была удовлетворительной в 100% и в среднем ФИ составило $65,5 \pm 6,5\%$. При обследовании сердечно-сосудистой системы у пациентов с МПС VI на рентгенограмме органов грудной клетки тень сердца в поперечнике была расширена, среднее значение КТИ было $63,5 \pm 3,2\%$. На ЭхоКГ у всех обследуемых детей были выявлены поражения клапанных аппаратов сердца в виде: уплотнения митральных и аортальных створок в 100%, с недостаточностью

митрального клапан I степени в 85,7%, II степени в 14,2%. Поражение аортального клапана в виде его недостаточности I степени было у одного пациента (14,2%). По данным КДИ дилатация полостей сердца имело место у 1 ребенка (14,2%), показатель КДИ был 110мл/м². У остальных 6 (85,7%) полости сердца были в пределах нормы, среднее КДИ составило 52±8,8мл/м². Гипертрофия стенок ЛЖ оценивалась по показателю RWT, что выявило концентрическую гипертрофию в 57,1%, концентрическое ремоделирование в 14,2%, эксцентрическую гипертрофию в 14,2%, и лишь у одного пациента (14,2%) отмечалась норма. Сократительная способность миокарда была в пределах нормы, среднее значение ФИ было 70,5±8%.

Поражение сердечно-сосудистой системы характерно для всех типов МПС, но значимо часто встречается при МПС I, II и VI типах. По данным систолического давления в правых отделах сердца ни у одного ребенка с МПС I, II, IVA и VI типами не была установлена легочная гипертензия. В таблице 12 представлен удельный вес детей с различными морфофункциональными нарушениями сердца.

Таблица 12 - Удельный вес детей с морфофункциональными нарушениями сердца при МПС (%)

Клиническое проявление	МПС I n=10	МПС II n=18	МПС IVA n=4	МПС VI n=7	Всего n=40
	1	2	3	4	5
Дилатация	30±15,3	50±11,8	0±15,5	0±15,2	30±7,2
Концентрическая гипертрофия	20±13,3	16,6±8,8	0±15,5*	57,1±18,7	22,5±6,6
Эксцентрическая гипертрофия	10±9,0	16,6±8,8	0±15,5	14,2±13,2	12,5±5,2
Концентрическое ремоделирование	20±13,3	38,8±19,9	50±28,9	14,2±13,2	30±7,2
Недостаточность митрального клапана	100±8,6	100±5,0	100±15,2	100±15,2	100±3,3
Недостаточность аортального клапана	10±9,0	61±18,4**	50±28,9	14,2±13,2	37,5±7,6
Нарушение сократительной способности миокарда	10±9,0	22,2±9,8	0±15,5	0±15,2	12,5±5,2
*p _{3-1,2,4} < 0,05; **p _{2-1,4} < 0,05					

3.3.5 Состояние дыхательной системы у детей с МПС I, II, IVA и VI типами

Методом спирографии проводилась оценка нарушений дыхательной системы. Спирографию смогли пройти 6 детей с МПС I, остальные 4 не были в состоянии правильно выполнить все необходимые задания (у 2 возраст на момент исследования был меньше 5 лет, двое детей были с выраженной

интеллектуальной задержкой). Из обследованных детей нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу легкой степени было установлено у 2 детей (33,3%), средней степени у 2 детей (33,3%), тяжелой степени у одного ребенка (16,6%), нарушение вентиляционной способности легких по обструктивному типу средней степени было установлено у 1 ребенка (16,6%). Средние значения показателей в % от нормы FVC=59,1%, FVC1=63%, FEV1/FVC =113%; MEF75=69%; MEF50=67,5%; и MEF25=64,8%, при норме $\geq 80\%$ (таблица 13).

Таблица 13 - Показатели спирографии у пациентов с МПС I (%) типа

Пациенты	FVC	FEV1	FEV1/ FVC	MEF 75	MEF 50	MEF 25	Заключение
Пациент 1	47	51	113	77	78	64	Смешанный тип нарушения с преобладанием обструктивного нарушения, средней степени
Пациент 2	62	68	118	71	77	76	Смешанный тип нарушения, средней степени.
Пациент 3	79	81	108	75	54	57	Смешанный тип нарушения, легкой степени
Пациент 4	86	89	112	77	73	63	Смешанный тип нарушения, легкой степени
Пациент 5	46	52	117	78	85	86	Смешанный тип нарушения, средней степени.
Пациент 6	35	37	115	37	38	43	Смешанный тип нарушения, тяжелой степени
Среднее значение	59,1	63	113,8	69,1	67,5	64,8	

Среди пациентов с МПС II спирографию прошли лишь 3 детей (7,2%) с легкой мягкой формой заболевания, так как выполнение задания во время проведения исследования смогли пройти дети с сохранным интеллектом. По результатам спирографии среди 3 пациентов у 2 (66,6%) имело место нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу тяжелой степени, у одного ребенка (33,3%) отмечалось нарушение вентиляционной способности легких по обструктивному типу легкой степени. Средние значения показателей в % от нормы FVC=57,1%, FVC1=53,9%, FEV1/FVC=104,5%; MEF75=44,9%; MEF50=45,8%; и MEF25=55,7%, при норме $\geq 80\%$ (таблица 14).

Таблица 14 - Показатели спирографии пациентов с МПС II (%) типа

Пациент	FVC	FEV1	FEV1 /FVC	MEF 75	MEF 50	MEF 25	Заключение
Пациент 1	93,6	77,31	85,48	43,25	45,74	71,91	Обструктивному типу нарушения, легкой степени
Пациент 2	40,5	45,58	118,4	46,4	52,3	58,8	Смешанный тип нарушения, тяжелой степени
Пациент 3	37,3	38,92	109,77	45,14	39,43	36,49	Смешанный тип нарушения, тяжелой степени
Средние значения	57,1	53,9	104,5	44,9	45,8	55,7	

Среди пациентов с МПС IV A спирографию смогли пройти только двое. Результат спирографии выявил у одного пациента нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу средней степени, в то время как у второго было отмечено нарушение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу средней степени. Средние значения показателей спирографии в % от нормы: FVC=68%; FVC₁=74%; FEV1/FVC=114%; MEF75%=118%; MEF50%=110,5%, MEF25%=108,5%; при норме $\geq 80\%$ (таблица 15).

Таблица 15 – Показатели спирографии пациентов с МПС IV A (%) типа

Пациент	FVC	FEV1	FEV1 /FVC	MEF 75	MEF 50	MEF 25	Заключение
Пациент 1	70	74	110	87	68	71	Смешанный тип нарушения, средней степени
Пациент 2	66	74	118	149	153	146	Рестриктивный тип нарушения, средней степени.
Средние значения	68	74	114	118	110,5	108,5	

На момент начала наблюдений 4 пациента с МПС VI смогли пройти спирографию, так как остальные 3 детей затруднялись выполнить требуемые для теста задания. Результаты спирографии показали нарушение вентиляционной функции легких по смешанному типу средней степени тяжести у двоих детей, тяжелой степени так же у двоих пациентов. Средние значения показателей спирографии в % от нормы: FVC = 44,15%; FVC₁=48,8%; FEV1/FVC= 117,7%; MEF75%=48,9%; MEF50%=57,4%, MEF25%=64,9%; при норме $\geq 80\%$ (таблица 16).

Таблица 16 - Результаты спирографии детей с МПС VI (%) типа

Пациент	FVC	FEV1	FEV1/ FVC	MEF 75	MEF 50	MEF 25	Заключение
Пациент 1	59,2	66,7	118,4	50,6	97,9	88,6	Смешанный тип нарушения, средней степени
Пациент 2	36,2	40,77	118,4	44,9	39,6	86,32	Смешанный тип нарушения, тяжелой степени
Пациент 3	27,3	30,01	118,39	30,52	36,3	32,95	Смешанный тип нарушения, тяжелой степени
Пациент 4	53,9	57,87	115,76	69,65	56	51,82	Смешанный тип нарушения, средней степени
Средние значения	44,15	48,8	117,7	48,9	57,4	64,9	

3.3.5.1 Синдром обструктивного апноэ сна у детей с МПС I, II, IVA и VI типами

Для выявления СОАС ночной респираторный мониторинг был проведен 8 детям: из них 1 ребенок с МПС I; 3 – с МПС II и 4 – с МПС VI. У всех детей был диагностирован СОАС, таблица 12. При этом у 6 детей степень СОАС была легкой, индекса апноэ/гипопноэ в среднем был 3,5/час (от 1,8-5,3/час), Me=3,6/час. Средний уровень сатурации у данных детей был 90% (от минимального 81% до максимального 99%), Me=90%. Однако, у 2 (25%) пациентов имело место тяжелая степень СОАС. У первого пациента с МПС I, возраст 15 лет были выявлены приступы СОАС со средней продолжительностью 19 сек (самое длительное апноэ составило 67сек). Во время приступов апноэ отмечалось снижение сатурации до 61% и урежение ЧСС до 30 уд в мин. Индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) составил 15,8/ч (норма <5/ч). Второй пациент с тяжелой прогрессирующей формой МПС II, возраст 12 лет, с выраженной ментальной задержкой и отставанием в физическом развитии, имел тяжелую степень СОАС – ИАГ составил 45,6/час, самый длительный период апноэ был 2 мин 30", минимально сатурация опускалась до 78% (таблица 17).

По данным Ginzburg A.S и Л.С. Намазова-Баранова с соавт. [159,232] при СОАС следует применять СРАР, однако на данный момент в Республике Казахстан лечение СОАС с помощью СРАР проводят лишь взрослым. Достаточного опыта в применении СРАР в педиатрии для купирования СОАС на данный момент в Республике Казахстан нет. Учитывая множественные побочные влияния СОАС на системы организма, детям с МПС необходимо проводить терапию с использованием СРАР с целью снижения обструктивного апноэ. Исследования детей с МПС на фоне ФЗТ с применением СРАР может явиться новым предметом будущих исследований в Республике Казахстан.

Таблица 17 – Результаты респираторного ночного мониторинга детей с МПС

№	Пациент	Тип	ИАГ	Минимальный SpO2	Максимальный SpO2	Количество апноэ за ночь
1	З.Ш	I	15,8	61%	95%	30
2	С.А	II	45,6	78%	99%	280
3	Б.Б	II	5,3	85%	100%	26
4	Е.Е	II	3,5	89%	98%	15
5	А.К	VI	3,7	90%	98%	23
6	А.Т	VI	3,7	90%	98%	23
7	М.А	VI	3,3	43%	100%	21
8	Т.Г	VI	1,8	91%	98%	10
Средние значения			10,3	78%	98%	53,5
Медиана (Me)			3,7	87%	98%	23

3.3.6 Состояние костно-суставной системы у детей с МПС

Поражение костно-суставной системы является типичным клиническим проявлением при различных типах МПС. У всех 39 обследуемых детей с МПС I, II и VI типами имели место различные изменения костно-суставной системы: деформация грудной клетки; тораколюмбальный кифоз («кошачий горб»); кисть по типу «когтистой лапы» - широкая кисть с короткими и утолщенными фалангами пальцев; деформация лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных суставов с контрактурами I-II степени; широкая стопа; отмечается вальгусная деформация нижних конечностей от легкой (при МПС I - 50%; МПС II - 33,3% и МПС VI - 14,2%) до тяжелой степени (50% при МПС I; 66,6% при МПС II и 85,7% при МПС VI), и как следствие нарушение походки, боль в нижних конечностях, повышенная утомляемость при физической нагрузке (таблица 18).

Для пациентов с МПС IVA была типична другая картина - непропорциональное телосложение (короткое туловище, удлиненные верхние и нижние конечности), вальгусная деформация ног, деформация коленных суставов, килевидная грудная клетка, кифосколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника, развернутая нижняя апертура грудной клетки, веслообразные ребра, гипермобильность суставов, нестабильность и разболтанность суставно-связочного аппарата, укорочение локтевой кости.

Таблица 18 – удельный вес пациентов с разной степени вальгусной деформации нижних конечностей в зависимости от типа МПС (%)

Тип заболевания	Количество пациентов	Вальгусная деформация ног легкой степени	Вальгусная деформация ног тяжелой степени
МПС I	n=10	50	50
МПС II	n=18	33,3	66,6
МПС IVA	n=4	14,2	85,7
МПС VI	n=7	0	100

3.3.7 Состояние паренхиматозных органов (печени и селезенки) у детей с МПС I, II, IVA и VI типами

Состояние паренхиматозных органов оценивалось по данным УЗИ органов брюшной полости у пациентов с МПС I увеличение размеров печени установлено у 6 детей (60%), печень выступала из-под края реберной дуги в среднем на 4,5см, средняя высота правой доли – 91,3мм, левой – 52мм; у 10% была спленомегалия, размеры селезенки 93x48мм.

В группе детей с МПС II гепатомегалия зарегистрирована у 14 обследуемых (77,7%). Печень выступала из-под края реберной дуги в среднем на 3,9см, средняя высота правой доли – 110мм, левой – 70мм. Спленомегалия была установлена у одного пациента (5,5%), размеры селезенки составляли 122x54мм. Среди пациентов с МПС VI увеличение печени было у 3 (42,8%) детей. Печень выступала из-под края реберной дуги в среднем на 3-4,5см, средняя высота правой доли - 92мм, левой доли – 53,5мм. Спленомегалия была выявлена у одного (12,5%) пациента, размеры селезенки 101x58мм.

В отличие от вышеперечисленных типов у детей с МПС IVA типа ни у одного ребенка не было выявлена гепатоспленомегалия. Среднее высота правой доли печени - 90,2см; высота левой доли - 55,2см; средние размеры селезенки 77,7x35,5мм.

Гепатомегалия, по сравнению со спленомегалией, является наиболее частым ($p<0,05$) симптомом при различных типах МПС, представляя собой маркер интенсивности накопления нерасщепленных ГАГ в лизосомах клетки.

В таблице 19 представлен удельный вес детей с увеличением печени и селезенки.

Таблица 19 - Удельный вес детей с увеличением размеров печени и селезенки, в зависимости от типов МПС

Тип заболевания	Количество пациентов	Гепатомегалия		Спленомегалия	
		Абсолютное	%	Абсолютное	%
МПС I	n=10	6	60*	1	10
МПС II	n=18	14	77,7*	1	5
МПС IVA	n=4	0	0	0	0
МПС VI	n=7	3	42,3*	1	12,5

* - $p<0,05$

3.3.8 Толерантность к физической нагрузке у детей с МПС I, II, IVA и VI типами

Выносливость к физической нагрузке как индикатора состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и костно-суставной систем у пациентов с МПС, оцениваемая путем проведения 6 минутного теста ходьбы. Среди протестированных 10 детей с МПС I типа тест 6MWT прошли 9 (90%). За исключением одного ребенка (10%) с тяжелым клиническим течением заболевания, не способного передвигаться без поддержки. Средняя дистанция 6MWT составила 249м, Me=270м.

Среди пациентов с МПС II не смогли пройти 5 пациентов, 3 из них имели тяжелую прогрессирующую форму с утратой способности передвигаться, 1 ребенок смог пройти лишь 10 м, что является отрицательным результатом. Один ребенок не был включен в данное исследование, так как был в возрасте 10 мес и еще не начал передвигаться самостоятельно. Средняя дистанция 6MWT у остальных пациентов составила 283м, Me=300м.

У всех детей с МПС VI была снижена Толерантность к физической нагрузке, средняя дистанция 6MTX составила 220м, Me=205м. Один пациент с тяжелой формой заболевания прошел лишь 5 м, что является отрицательным результатом.

Напротив, у детей с МПС IV A показатели были в пределах нормы, средняя дистанция 6MWT составила 348 м, Me=356м.

В таблице 20 представлена дистанция 6MTX.

Таблица 20 - Дистанция 6MTX в зависимости от типа МПС

Тип заболевания	% пациентов, кто не смог пройти тест	Среднее значение дистанции 6MWT (м)	Me дистанции 6MWT (м)
МПС I	10%	249	270
МПС II	27,7%	283	300
МПС IVA	-	348	356
МПС VI	14,2%	220	205

3.3.9 Состояние ЛОР органов у детей с МПС

Среди пациентов с МПС I патология ЛОР органов была представлена в виде аденоидных вегетаций в 30%, в 40% в анамнеза частые рецидивирующие отиты при этом у всех детей слух был сохранен.

В группе пациентов с МПС II в 50% имели место аденоидные вегетации, в 33,3% отмечались рецидивирующие отиты. В 22,2% было установлено снижение слуха.

У всех 4 пациентов (100%) с МПС IVA были выявлены аденоидные вегетации I-II степени. В 100% был сохранен слух, однако частые отиты были отмечены у одного (25%) ребенка.

Для всех 100% больных с МПС VI было характерно поражение ЛОР органов в виде аденоидов, частых экссудативных отитов, у троих пациентов (42,8%) отмечалось снижение слуха (таблица 21).

Таблица 21 - Удельный вес детей с поражением ЛОР органов в зависимости от типов МПС (%)

Тип заболевания	Количество пациентов	Аденоиды	Снижение слуха	Частые отиты	Всего пациентов с патологией ЛОР органов
МПС I	n=10	30	0	40	50
МПС II	n=18	50	22,2	33,3	50
МПС IVA	n=4	100	0	25	100
МПС VI	n=7	100	42,8	100	100

3.3.10 Состояние ЦНС у детей с мукополисахаридозами

По данным МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника гидроцефалия была выявлена у всех детей с МПС I, II, IVA и VI типами. Однако необходимо отметить, что наиболее тяжелая форма декомпенсированной гидроцефалии была установлена у 4 детей группы с МПС II, сопровождающаяся выраженной интеллектуальной задержкой и судорожным синдромом. У пациентов с МПС VI типа стеноз краниовертебрального перехода установлен в 100%, в 25% среди детей с МПС IVA, в то же время данная патология не была выявлена ни у одного ребенка с МПС I и II типами (таблица 21). Ментальное развитие наблюдаемых детей соответствовало возрасту у детей в группе с МПС VI и IVA типами; у 6 (60%) пациентов с МПС I и у 3 (16,6%) мальчиков МПС II (таблица 22).

Таблица 22 - Удельный вес детей с поражением ЦНС в зависимости от типов МПС (%)

Тип заболевания	Количество пациентов	Гидроцефлия	Стеноз краниовертебрального перехода	Задержка интеллектуального развития
МПС I	n=10	100	0	40
МПС II	n=18	100	0	83,3
МПС IVA	n=5	100	25	0
МПС VI	n=7	100	100	0

3.4 Клиническая характеристика мукополисахаридозов в зависимости от типов заболевания

Учитывая вышеперечисленное можно резюмировать, что I, II, IVA и VI типы МПС имеют как сходные, так и различные клинические проявления. Задержка в физическом развитии характерна для всех типов МПС. Однако, наиболее типична для МПС IVA и VI типов, и при тяжелых, прогрессирующих формах МПС I и II типов. Задержка в психо-речевом развитии редко встречается при МПС IVA и VI типов, однако наиболее присуще для тяжелых форм МПС I и МПС II. Вовлечение в патологический процесс ССС в виде поражения клапанного аппарата в 100% был отмечен при МПС I, II и VI типы, у пациентов с МПС IVA было установлена уплотнение створок аортального и митрального клапанов с минимальной регургитацией I степени на митральном клапане, без гемодинамических нарушений. При МПС IVA отсутствовала дилатация полостей сердца, нарушение геометрии миокарда в виде концентрического ремоделирования было выявлено у 2 пациентов (40%). Расширение полостей сердца было отмечено у пациентов с МПС I в 30% и МПС II в 50%. Нарушение геометрии миокарда в виде концентрической, эксцентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования было установлено в 30% при МПС I, 72,2% - МПС II и в 85,8% - МПС VI. По данным УЗИ органов брюшной полости гепатомегалия наиболее часто была отмечена при МПС II (77,7%), далее в

сторону уменьшения частоты при МПС I (60%), МПС VI (42,8%) и не была зарегистрирована ни у одного ребенка с МПС IVA.

Клиника поражения ЛОР органов в виде аденоидов была типична для всех типов МПС, однако снижение слуха более характерно для представителей группы с МПС II и VI типами. Поражение ЦНС в виде гидроцефалии наиболее часто встречается при МПС I, II и VI типами, необходимо отметить, что сужение краниовертебрального перехода характерно для МПС VI типа, в 100% пациенты с синдромом Марото-Лами имели данный тип поражения нервной системы. Вовлечение костно-суставной системы в патологический процесс было отмечено при всех типах, однако если для пациентов с МПС I, II и VI типами характерны множественные контрактуры, с укорочением верхних и нижних конечностей, то при МПС IV A типична гипермобильность и разболтанность суставов, с нарушением пропорций частей тела в виде укорочения туловища и относительно длинных верхних и нижних конечностей. В связи с вышеуказанным можно резюмировать, что для МПС I, II и VI типов характерно выраженное вовлечение в патологический процесс ССС, паренхиматозных органов (печень) и костно-суставной системы. Патология со стороны ЦНС в виде задержки в интеллектуальном развитии типична для тяжелых форм МПС I и МПС II, в то время как дети с МПС IV A и VI типами в психо-речевом развитии соответствуют своему возрасту. При МПС IV A типа редко поражается сердце и размеры печени зачастую имеют нормальные значения, в то время как поражение костно-суставной системы выходит на первый план при данном типе. Поражение дыхательной системы имеет место при всех вышеперечисленных типах, так как причиной его является как обструкция верхних дыхательных путей (накопление ГАГ в верхних дыхательных путях), рестриктивное поражение (накопление ГАГ в альвеолах; ограничение экскурсии легких по причине гепатомегалии и деформации грудной клетки) и поражение ЦНС.

4 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗАМИ

Эффективность ФЗТ препаратами Ларонидаза, Идурсульфазы-а и Галсульфазы-а, у пациентов с МПС I, II и VI типами соответственно, оценивалась по физическому развитию (темпы прибавки в росте); по морфофункциональному состоянию сердечно-сосудистой и дыхательной систем (ЭКГ, ЭхоКГ, спирография); размерам печени и селезенки (УЗИ органов брюшной полости) и толерантности к физической нагрузке (6МТХ).

4.1 Эффективность ферментозаместительной терапии при МПС I

Из 10 наблюдавшихся пациентов с МПС I типа эффективность ФЗТ оценивалась у 7 пациентов с МПС I из 10 наблюдавшихся. Трое пациентов были исключены из дальнейших исследований. Один ребенок со среднетяжелым течением заболевания, в связи с проведенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в возрасте 2 лет и прекращением ФЗТ. Двое детей – из-за короткого периода ФЗТ (до 1 года).

Всем детям инфузия препарата Ларонидаза проводилась из расчета 100Ед/кг 1 раз в неделю внутривенно капельно. Длительность терапии в среднем составила $2 \pm 0,8$ года (от 1- 3 лет), $M_e = 2$ года. Средний возраст пациентов на начало терапии составлял $7 \pm 4,2$ года (от 3-15 лет) $M_e = 6$ лет. Из них 4(57,1%) девочек и 3 (42,8%) мальчика.

На фоне ФЗТ отмечалась положительная динамика в прибавке длины тела – средний темп прироста составил 4,5см/год, в то время как до терапии данный показатель был 4,3 см/год. Вместе с тем, при общей положительной динамике, у 2 (28,5%) детей отмечалось снижение темпов роста от исходного 6,3см/год до 4,2 см/год. При этом, согласно z-score у обоих детей показатели роста были в пределах нормы. У 3 детей, имевших выраженную задержку в росте (по данным z-score « – 5»), отмечалась положительная динамика в виде прибавки прироста на 1,24см/год от исходного 1,76см/год. В то время как у 2 показатели роста были в пределах возрастной группы и прирост составил 7,25см/год по сравнению с исходным 6,1см/год.

По результатам рентгенограммы органов грудной клетки увеличение размеров сердца сохранилось у 3 детей (42,8%), среднее значение КТИ составило 62%. Со стороны сердечно-сосудистой системы у 2 детей (28,5%) имело место прогрессирование патологического процесса в виде увеличения недостаточности митрального клапана с I степени до II степени, и прогрессирования недостаточности на аортальном клапане, у 2 пациентов (28,5%) отмечалось улучшение в виде уменьшения регургитации на митральном клапане, стабилизация патологического процесса отмечалась у 3 детей (42,8%). Сократительная способность миокарда у всех 7 детей была в пределах нормы, среднее значение ФИ составило 63%. Прогрессировала дилатация полостей сердца, у 3 пациентов (42,8%) отмечалось увеличение КДИ, в среднем с 74 мл/м² до 83,3мл/м². Отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения полостей

сердца у 3 детей в среднем на 11,5мл/м². По данным RWT имело место концентрическое ремоделирование у 3 детей (42,8%), концентрическая гипертрофия у 1 ребенка (14,2%), эксцентрическая гипертрофия у 1 ребенка (14,2%) и нормальные показатели миокарда у 2 детей (28,5%). В динамике имело место стабилизация патологического процесса у 5 детей (71,4%), отрицательная динамика у 1 ребенка (14,2%), и положительная динамика в виде нормализации геометрии миокарда также у 1 пациента (14,2%).

Гепатомегалия была выявлена у 4 детей (57%), у 3 (42,8%) из них размеры печени были увеличены до начала терапии среднее значение ВПД 92,6мм, ВЛД 52,6мм, в динамике на фоне терапии отсутствовала прогрессия увеличения размеров печени, среднее значение ВПД составило 93,6мм, ВЛД 51мм, однако у 1 ребенка имело место отрицательная динамика в виде увеличения размеров печени от исходных нормальных, ВПД увеличилось на 16мм, ВЛД на 29мм. Ни у одного ребенка не была отмечена спленомегалия.

По данным спирографии имело место нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу легкой степени у 1 (14,2%) ребенка, средней степени у 2 (28,5%) детей и по рестриктивному типу средней степени у 1 (14,2%) пациента. В динамике отмечалась прогрессирование патологического процесса в дыхательной системе у троих детей. У одного пациента отмечалось снижение показателей: FVC на 17%; FEV1 на 25%; MEF75 на 23%; MEF50 на 7%; MEF25 на 10%. Данные второго пациента показали снижение: FVC на 16%; FEV1 на 18%; MEF75 на 14%; MEF25 на 20%; у третьего пациента отмечалось снижение FVC на 32%; FEV1 на 28%; MEF50 на 10%; MEF25 на 34%. Положительная динамика в виде купирования обструктивного компонента отмечалась у 1 ребенка (14,2%), показатели функции дыхания увеличились: FVC на 5%; FEV1 на 5%; MEF75 на 25%; MEF50 на 25%; MEF25 на 1% (таблица 23).

Тест толерантности к физической нагрузке показал положительную динамику: дистанция 6MWT увеличилась на 12 м от исходных 283м, и в среднем составила 295м (от 100 м до 388м), Me=315м.

На основании вышеуказанного можно резюмировать, что на фоне ФЗТ те дети, кто отставал в физическом развитии до лечения, продолжали задерживать в прибавки в длине тела. Пациенты с нормальным физическим развитием до начала терапии, физически продолжали развиваться соответственно возрасту. На фоне ФЗТ отмечалось улучшение физической выносливости в виде увеличения дистанции 6MWT. Со стороны дыхательной системы имело место прогрессирования патологического процесса. Отсутствовало прогрессирование поражения со стороны сердечно-сосудистой системы у 71,4%, однако у 42,8% пациентов отмечено увеличение полостей сердца, у 28,5% прогрессировала патология клапанного аппарата сердца. Размеры печени в среднем оставались на прежнем уровне.

Таблица 23- Показатели спирографии (% от нормы) пациентов с МПС I типа до и на фоне ФЗТ

№ пациента	FVC	FVC*	FEV1	FEV1*	FEV1 /FVC	FEV1 /FVC*	MEF 75	MEF 75*	MEF 50	MEF 50*	MEF 25	MEF 25*	Заключение	Заключение*
1	62	29,9	68	40	118	118	71	114	77	66	76	43	Смешанный тип нарушения, средней степени.	Смешанный тип нарушения, средней степени.
2	79	63	81	63	108	90	75	61	54	58	57	37	Смешанный тип нарушения, легкой степени	Смешанный тип нарушения, средней степени тяжести
3	86	69	89	64	112	81	77	54	73	66	63	52	Смешанный тип нарушения, легкой степени	Смешанный тип нарушения, средней степени тяжести
4	46	51	52	57	117	118	78	103	85	110	86	87	Смешанный тип нарушения, средней степени.	Рестриктивный тип нарушения, средней степени
Среднее значение	68,2	53,2	72,5	56	113,7	101,7	75,25	83	72,25	75	70,5	54,7		

* отмечены показатели на фоне ФЗТ

4.2 Эффективность ферментозаместительной терапии при МПС II

Динамическое наблюдение до начала и на фоне терапии проводилось 11 пациентам из 18, так как 7 пациентов получали ФЗТ длительностью менее 1 года, что является недостаточным сроком проведения оценки эффективности лечения. Средний возраст начала терапии $7,9 \pm 2,6$ лет (от 3-17 лет), $Me=8$ лет.

Всем 11 детям инфузия препарата Идурсульфазы-альфа проводилась из расчета $0,5 \text{ мг/кг}$ 1 раз в неделю внутривенно капельно. Средняя продолжительность терапии составила $2,6 \pm 1,2$ года (от 1 -5 лет), $Me=2$ года.

У всех 11 детей средние значения темпов прибавки в росте на фоне ФЗТ не претерпели особых изменений (исходное - $4,64 \text{ см/год}$, в динамике - $4,65 \text{ см/год}$). При этом у 5 (45,4%) имело место положительная динамика, темп прироста на ФЗТ увеличился в среднем от исходного $4,48 \text{ см/год}$ до $6,55 \text{ см/год}$. Отрицательная динамика была выявлена у 4 (36,3%) пациентов, в виде уменьшения прибавки в росте на $2,5 \text{ см/год}$ от исходного $4,7 \text{ см/год}$. У 2 (18,1%) пациентов, темпы роста удерживались на прежнем уровне, без изменений. При этом задержка в физическом развитии была отмечена у 6 пациентов, 5 из них отставали в развитии до начала лечения и один ребенок, который ранее имел нормальный показатель роста. Среднее значение по z-score у данных детей составило «- 4,3».

Расширение тени сердца в поперечнике отмечалось у 10 наблюдаемых детей, среднее значение КТИ составило 59,2%. У одного ребенка в динамике КТИ нормализовался и составил 50% по сравнению с исходным 54%, тогда как у другого данный показатель увеличился и составил 60%, при исходном 50%.

По данным ЭхоКГ дилатация полостей сердца имело место у 3 детей, среднее значение КДИ составило $110,5 \text{ мл/м}^2$. В динамике у 2 из данных 3 детей зарегистрировано прогрессирование дилатации, в сравнении с исходными данными, у одного ребенка КДИ увеличился с 118 мл/м^2 до 120 мл/м^2 , в то время как у второго с 119 мл/м^2 до 126 мл/м^2 . У 4 пациентов отмечалась нормализация размеров полостей сердца на фоне лечения. По данным RWT имело место концентрическое ремоделирования миокарда ЛЖ у 6 пациентов, у одного ребенка была эксцентрическая гипертрофия. В динамике, в сравнении с исходными данными, отмечается стабилизация состояния миокарда у 4 пациентов, улучшение у 5 и ухудшение в виде концентрического ремоделирования у 2 мальчиков. Повышенные показатели сократительной способности миокарда на фоне ФЗТ, составлявшие в среднем у 3 детей 85% до лечения, нормализовались, у всех 11 детей, среднее значение ФИ 67,4%. Поражение клапанного аппарата сердца удерживалось у всех детей. Отмечалось уплотнение створок как митрального, так и аортального клапанов в 100%. Исходно недостаточность митрального клапана I степени была у 6 (54,5%) детей, I-II степеней у 1 (9%) ребенка, II степени – 3 (27,3%), II-III степеней – 1 (9%). В динамике установлено улучшение функции клапана у 4 ($36,4 \pm 14,5\%$) детей, стабилизация процесса отмечалась у 6 (54,5%) детей, у 1 (9%) имело место нарастание степени недостаточности. Исходно створки аортального клапана были уплотнены в 100%, недостаточность I степени присутствовала у 4 (36,4%)

детей, II ст у 3 (27,2%) пациентов, без регургитации у 4 (36,4%) обследуемых. На фоне лечения отмечалось улучшение функции клапана в виде снижения степени регургитации у 4 (36,4%) пациентов, стабилизация имела место в 3 (27,3%) случаях и ухудшение у 4 (36,4%).

По данным УЗИ органов брюшной полости гепатомегалия была у 6 пациентов, среднее значение ВПД у данных детей составило 114мм, ВЛД 63,1мм. В динамике исходно увеличенные размеры печени нормализовались у 3 (27,2%) детей, уменьшились у 2 (18,2%) пациентов: у одного ВПД 117 мм, ВЛД 60 мм по сравнению с исходными ВПД 120 мм, ВЛД 78 мм; у второго пациента ВПД 100 мм, ВЛД 68 мм по сравнению с исходными ВПД 135 мм, ВЛД 101 мм. Увеличение размеров печени отмечалось у 2 (18,2%) пациентов: у одного отмечалось увеличенное ВПД 121 мм по сравнению с исходным размером 107мм, тогда как размеры ВЛД уменьшились с 69 мм до 49мм. У второго пациента также отмечалось увеличение ВПД на 22 мм от исходного 108 мм. Спленомегалия отсутствовала.

По результатам спирографии (таблица 14) в динамике у 2 пациентов имеет место улучшение вентиляционной способности легких: у одного пациента полная нормализация показателей спирографии, тогда как у второго отмечалось купирование обструктивного компонента дисфункции и уменьшение рестриктивной патологии. Установлено повышение показателей FVC на 30%; FEV1 на 34%; MEF75 на 65%; MEF50 на 37%; MEF25 на 14%. Однако, у одного пациента отмечалось ухудшение показателей в виде нарастания обструктивного компонента респираторной дисфункции. Выявлено снижение показателей: FVC на 51,3%; FEV1 на 41,3%; MEF75 на 22,2%; MEF50 на 26,7%; MEF25 на 33,9% (таблица 24).

Дистанцию 6 MWT в динамике 3 детей не смогли пройти, как и в момент начала терапии в связи с тяжелой формой заболевания. У всех остальных детей имело место положительная динамика в виде увеличения прохождения дистанции на 127м, среднее значение 6 MWT достоверно увеличилось с 264 м до 391м (от 172 до 650), Me=380м.

Таким образом на фоне ФЗТ в целом имеет место положительная динамика в уменьшении размеров гепатоспленомегалии и увеличении толерантности к физической нагрузке. Положительное влияние на физическое развитие было отмечено лишь в 18,1% случаев. Однако, неоднозначные результаты по морфофункциональному состоянию сердца, несмотря на нормализацию и стабилизацию патологического процесса, у некоторых индивидуумов имело место прогрессирование патологии. Ни у одного пациента не было выявлено признаков легочной гипертензии. Со стороны дыхательной системы у одного ребенка отмечалось явное ухудшение функции легких, напротив 2 пациента показали улучшение с нормализацией некоторых параметров.

Таблица 24 - Показатели спирографии пациентов с МПС II типа до и на фоне ФЗТ (% от нормы)

№ пациен та	FVC	FVC *	FEV1	FEV1*	FEV1 /FVC	FEV1 FVC*	MEF 75	MEF 75*	MEF 50	MEF 50*	MEF 25	MEF 25*	Заключение	Заключение *
1	93,65	42,6	77,31	36,15	85,48	92,48	43,25	21,06	45,74	19,68	71,91	38,51	Нарушение по обструктивному типу легкой степени	Нарушение по обструктивному типу тяжелой степени
2	40,5	81,3	45,58	84,5	118,4	109,2	46,4	95	52,3	95	58,8	75,6	Нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу тяжелой степени	Нарушения вентиляционной способности легких не выявлено
3	37,3	67,8	38,92	70,07	109,7	109,3	45,14	101,96	39,43	69,74	36,49	55,9	Нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу тяжелой степени	Нарушение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу легкой степени
4	57,15	63,9	53,9	63,5	104,5	103,6	44,9	72,7	45,8	61,5	55,7	56,7		
* отмечены показатели на фоне ФЗТ. М –средние значение														

4.3 Эффективность ферментозаместительной терапии при МПС VI

Оценка эффективности ФЗТ была проведена 5 детям с МПС VI из 7 пациентов. Так как длительность терапии у 2 других детей составила 5 мес, являясь коротким периодом для оценки эффективности терапии. На момент начала ФЗТ средний возраст пациентов был $8 \pm 2,7$ лет (от 4 до 11 лет), $Me=8$ лет.

ФЗТ препаратом Галсульфаза получали все 5 детей из расчета 1 мг/кг 1 раз в неделю внутривенно капельно. Длительность терапии в среднем составила $3,4 \pm 1,8$ лет (от 1 -5 лет) $Me=4$ года.

На фоне лечения отмечалась положительная динамика в физическом развитии в виде увеличения прироста у 2 (40%) детей в среднем на 3,4 см в год в сравнении с исходными данными – 1,4 см в год. У одного (20%) ребенка темп прибавки в длине тела оставался на прежнем уровне – 1,8 см/год, в то время как у 2 (40%) детей имело место отрицательная динамика в виде уменьшения темпов роста (1,25 см/год) в сравнении с данными до начала терапии (4,3 см/год). Задержка в физическом развитии была отмечена у 4 (80%) пациентов, среднее значение по z-score составило – 6,6.

На рентгенограмме органов грудной клетки, данные остались прежними, в динамике отмечается некоторое уменьшение КТИ на 5%, однако, кардиомегалия удерживается, и КТИ в среднем составил 59,4%. Сохранялось поражение клапанного аппарата сердца в виде уплотнения митрального и аортального клапанов в 100%, отмечалась отрицательная динамика в функции аортального клапана: у двоих (40%) детей присоединилась недостаточность АК I ст. У 4 (80%) отмечалось прогрессирование дисфункции митрального клапана до II ст. Лишь у одного ребенка патологический процесс в клапанах стабилизировался, отсутствовало как прогрессия патологического процесса, так и его регрессия. По данным КДИ полости сердца нормализовались у всех детей. Так же положительное влияние было отмечено и на геометрию миокарда в виде ее нормализации у 3 детей и уменьшения гипертрофии у одного ребенка.

По результатам УЗИ органов брюшной полости, у всех наблюдаемых пациентов отмечалась нормализация размеров печени и селезенки. В среднем ВПД составила 86 мм, ВЛД- 45,6 мм по сравнению с исходными данными, где ВПД был 98 мм, ВЛД- 55,2 мм.

Со стороны дыхательной системы отмечалось улучшения показателей у двоих пациентов. У одного пациента обструктивный компонент в динамике уменьшился, сохранилась рестриктивная дисфункция средней степени, при этом все показатели увеличились: FVC на 5,6%; FEV1 на 6,3%; MEF75 на 40,6%; MEF50 на 1,8%; MEF25 на 22,8%. У второго пациента удерживалась нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу средней степени, в динамике отмечалось увеличение всех показателей: FVC на 9%; FEV1 на 12%; MEF75 на 31%; MEF50 на 31%; MEF25 на 21%. Однако у одного пациента имело место прогрессирование патологии в виде смешанного нарушения функции респираторной системы тяжелой степени. Отмечалось снижение всех показателей: FVC на 18,6%; FEV1 на 20,9%; MEF75 на 13,1%; MEF25 на 48,7% (таблица 25).

Тест на выносливость к физическим нагрузкам 6MWT показал положительную динамику, в среднем дистанция увеличилась на 52м от исходных данных 206м и составила 258м (от 203 до 280м), Me=275м. Однако у одного ребенка отмечалось ухудшение показателей, если ранее этот ребенок проходил 5 м, то в динамике он утратил способность передвигаться самостоятельно. Ухудшение его состояния связано с тяжелым течением заболевания - уже на момент начала ФЗТ отмечалось поражение ЦНС в виде прогрессирующей гидроцефалии (функционирует искусственный вентрикулоперитонеальный шунт с 6 летнего возраста, в течение 4 лет), выраженного краниовертебрального стеноза, с дальнейшей компрессией спинного мозга и развитием нижнего парапареза.

Все дети, получающие ФЗТ переносили инфузии удовлетворительно. Аллергическая реакция была отмечена лишь у одного ребенка К.Е. На 6 инфузии Наглазима, у ребенка была реакция в виде крапивницы, беспокойства, одышки с затрудненным выдохом, подъема температуры тела до 38,6°C. Инфузия была временно остановлена, введен преднизолон 2мг/кг, супрастин, проведена ингаляция бронходилататором (беродуал). Через 1,5 часа после нормализации состояния инфузия была продолжена с уменьшением скорости введения до 6 мл/час. Следующие инфузии продолжались в условиях стационара на минимальной (6мл/час) скорости с предварительной десенсибилизацией антигистаминными препаратами, приемом преднизолона. При попытке увеличить скорость введения у ребенка отмечалось усиление проявлений аллергии. Однако, имели место несколько «светлых» промежутков, когда инфузия проходила без реакции, ребенок жалоб не предъявлял. На данный момент ребенок продолжает получать ФЗТ на фоне антигистаминных препаратов и ГКС на медленной скорости 6мл/час.

Подводя итоги, можно резюмировать, что на фоне ФЗТ в целом имеет место положительная динамика в виде уменьшения размеров гепатоспленомегалии и увеличения толерантности к физической нагрузке. Положительная динамика в прибавке в росте отмечалась лишь у 2 (40%) детей. Со стороны морфофункционального состояния сердца, отмечалось стабилизация процессов дилатации полостей и гипертрофии миокарда при ухудшении функции митрального и аортального клапанов. Ни у одного пациента не было выявлено признаков легочной гипертензии. Со стороны дыхательной системы 2 пациентов показали улучшение с нормализацией некоторых параметров. У одного пациента имело место прогрессирование патологического процесса в легких, у ребенка имело место выраженное сужение краниовертебрального канала, в связи с чем ребенок утратил способность передвигаться самостоятельно.

Таблица 25 - Показатели спирографии (% от нормы) пациентов с МПС VI типа до и на фоне ФЗТ

№ пациента	FVC	FVC*	FEV1	FEV1*	FEV1/FVC	FEV1/FVC*	MEF 75	MEF 75*	MEF 50	MEF 50*	MEF 25	MEF 25*	Заключение	Заключение*
	59,2	64,8	66,7	73,07	118,4	118,4	50,6	91,2	97,9	99,7	88,6	111,4	Смешанный тип нарушения, средней степени	Нарушение по рестриктивному типу, средней степени
2	36,2	17,6	40,77	19,8	118,4	118,4	44,9	31,8	39,6	41,7	86,32	37,6	Смешанный тип нарушения, тяжелой степени	Нарушение по рестриктивному типу, тяжелой степени
3	53,9	62	57,8	69	108	115,7	69,65	100	56	87	51,82	72	Смешанный тип нарушения, средней степени	Нарушение по рестриктивному типу, средней степени
М	49,7	48	55	53,9	114,9	117,5	55,05	74,3	64,5	76	75,58	73,6		
* отмечены показатели на фоне ФЗТ. М														

5 СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таблица 26 – Показатели толерантности к физической нагрузке детей с МПС

Тип МПС	6MTW		P ₁₋₂
	до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)	
	1	2	
МПС I	283,2 (191-375)	295 (201-390)	<0,05
МПС II	193 (93-292)	284 (136-431)	<0,05
МПС VI	109 (-119-339)	188,2 (-18- 395)	>0,05
Все типы МПС	214 (158-270)	271 (197-344)	<0,05

Таблица 27 – Показатели физического развития детей с МПС

Тип МПС	Рост		P ₁₋₂	Вес		P ₃₋₄
	до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)		до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)	
	1	2		3	4	
МПС I	101,4 (87,5-115,9)	117 (107-127)	<0,05	17 (13,3-20,6)	21,8 (16-25,9)	>0,05
МПС II	112,9 (104-121,6)	123 (112-134)	<0,05	24,8 (20,9-28)	32,4(23-41,6)	<0,05
МПС VI	93 (75,6-111)	105 (87-122)	<0,05	18,5 (8,7-28,2)	23,7 (6,6-38,8)	>0,05
Все типы МПС	103 (98-108)	114 (107-122)	<0,05	20,7 (18-23,4)	26 (20-31)	>0,05

Таблица 28 - Показатели спирографии детей с МПС на фоне ферментозаместительной терапии

Типы МПС	FVC		P ₁₋₂	FEV1		P ₃₋₄	MEF 75		P ₅₋₆	MEF 50		P ₇₋₈	MEF 25		P ₉₋₁₀
	до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)		до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)		до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)		до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)		до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)	
	1	2		3	4		5	6		7	8		9	10	
МПС I	68,2 (39,7-96,7)	49,5 (28,4-70,7)	>0,05	72,5 (46,7-98,2)	52,2 (36,2-68,1)	>0,05	75 (70-80)	73,8 (32,7-114,8)	>0,05	75,2 (70-80)	67 (34,9-100,2)	>0,05	72 (51-92)	52,4 (27,4-77,3)	>0,05
МПС II	56,8 (-22-135)	64,9 (39,2-90,5)	>0,05	53,4 (1,3-105)	66 (32,9-99)	>0,05	41,7 (28,9-54,5)	74,5 (16,2-132)	>0,05	45,6 (29-62,2)	69 (14,5-123)	>0,05	61,2 (37-85,4)	67,7 (30,5-104)	>0,05
МПС VI	49,4 (19,9-79)	42,9 (4,7-81)	>0,05	54,8 (22-87)	47,9 (4,9-90,9)	>0,05	54,8 (23,5-86)	63,3 (3,8-122)	>0,05	64,5 (10-139)	66 (15,4-116)	>0,05	75 (22,9-127)	63,4 (5,5-121)	>0,05
Все типы МПС	59 (44-74)	54,7 (40,8-68,7)	>0,05	61,4 (48,8-74,1)	57,7 (43,5-71,9)	>0,05	59 (47,3-70)	77,2 (53,7-100,6)	>0,05	61,8 (47,5-76)	71,8 (51,9-91,7)	>0,05	69 (58,8-79,6)	61,6 (43,8-79,3)	>0,05

Таблица 29 - Морфофункциональные показатели сердца детей с МПС на фоне ферментозаместительной терапии

Тип МПС	КТИ		P ₁₋₂	ЕДИ		P ₃₋₄	ТЗСЛЖ		P ₅₋₆	МЖП		P ₇₋₈	ФИ		P ₉₋₁₀
	до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)		до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)		до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)		до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)		до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)	
	1	2		3	4		5	6		7	8		9	10	
МПС I	58,8 (51,6-67,9)	56 (47-66)	>0,05	74 (46-102,8)	80,3 (59-101)	>0,05	8,5 (6,8-10,1)	8,9 (7,4-10,3)	>0,05	7,6 (6,4-8,7)	7,7 (6,3-9,1)	>0,05	67 (58 - 76)	61 (55-66)	>0,05
МПС II	56 (51-60)	54,7 (49,3-60)	>0,05	67,8 (-14-150)	47,8 (30,9-64,7)	<0,05	8,3 (5,6-10,9)	7,8 (2,9-12,8)	>0,05	7 (4,6-9,3)	7 (2,6-11,3)	>0,05	74,6 (71-78)	70 (60-80)	>0,05
МПС VI	60 (38,4-81,5)	59,7 (49,3-70,1)	>0,05	52 (42-62)	55 (37-73)	>0,05	8,3 (5,8-10,7)	6,1 (4,5-7,7)	>0,05	9 (7,6-10,3)	6,6 (5-8,3)	>0,05	76 (73,5-78,4)	67,6 (58-77)	>0,05
Все типы МПС	58,3 (55,7-60,9)	57,5 (55-60)	>0,05	74,8 (61,6-88)	67,5 (55,7-79,4)	>0,05	8,4 (7,7-9,1)	7,6 (6,6-8,5)	>0,05	7,8 (7,3-8,3)	7,2 (6,3-7,1)	>0,05	71,5 (67,5-75,5)	65,4 (61,9-68,9)	<0,05

Таблица 30 - Средние показатели размеров печени и селезенки у детей с МПС на фоне ФЗТ

Типы МПС	Печень ВПД		P ₁₋₂	Печень ВЛД		P ₃₋₄	Селезенка длина		P ₅₋₆	Селезенка толщина		P ₇₋₈
	до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)		до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)		до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)		до лечения М (ДИ 95%)	на фоне лечения М (ДИ 95%)	
	1	2		3	4		5	6		7	8	
МПС I	89 (81,5-97,3)	77 (47-106)	>0,05	51,2 (42,9-59,6)	35,6 (7,3-63,8)	>0,05	78,2 (69,9-86,4)	76,4 (68,3-84,4)	>0,05	36,5 (31,4-41,5)	34 (30-37,8)	>0,05
МПС II	118 (75,5-160)	106,7 (88,4-125)	>0,05	66,8 (39,4-94)	60 (51,8-68,1)	<0,05	116 (38-193)	97,5 (68,8-126)	>0,05	46 (23,6-68)	44,5 (29-59,9)	>0,05
МПС VI	101 (54,9-147)	86,5 (63,7-109)	>0,05	58,3 (33,4-83,2)	50 (43,4-57,5)	<0,05	84,6 (43,6-125)	76,2 (56,4-96)	>0,05	43,6 (12,6-74,7)	34,7 (25,9-43,5)	>0,05
Все типы МПС	103,2 (96-110)	95,5 (87,1-103,9)	>0,05	59,8 (53,9-65,8)	50,6 (43,7-57,6)	<0,05	94,7 (84,8-104,6)	85 (77,6-92,7)	>0,05	41,8 (37,9-45,7)	38,6 (35,4-41,9)	>0,05

6 ВЛИЯНИЕ ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА БОЛЬНЫХ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ

Персонифицированное комплексное лечение, включало в себя ФЗТ в сочетании с симптоматической терапией. Симптоматическая терапия проводилась для поддержания функции сердечно-сосудистой системы, и состояло из препаратов группы и-АПФ (Каптоприл) и диуретиков (Верошпирон, Фуросемид). Выбор терапии проводился каждому пациенту индивидуально, с учетом морфо-функциональных показателей ССС по данным ЭхоКГ. Учитывались наличие недостаточностей митрального клапана II-III степеней и/или аортального клапана I-II степеней, нарушение сократительной способности миокарда в виде снижения ФИ ниже 50% или более 80%. Препарат группы и-АПФ (Каптоприл) применялся с целью снижения постнагрузки на сердце. Дозировка проводилась из расчета 0,1 мг/кг/разовая доза x 3 р/день per os, длительность терапии составила 1-2 мес. С целью снижения преднагрузки на сердце использовались диуретики: петлевой диуретик (Фуросемид) из расчета 1 мг/кг/в день в течение 3-5 дней и далее назначался антогонист альдостерона, калий сберегающий диуретик (Верошпирон) из расчета 1 мг/кг/в день per os длительностью до 1 мес.

Из всех 23 наблюдаемых детей с МПС I, II и VI типами 13 получали комплексную терапию вышеуказанным препаратами. Остальные 10 детей находились лишь на ФЗТ.

Таким образом, обследуемые нами пациенты были поделены на 2 группы: первая группа, основная или экспериментальная, получавшая персонифицированную комплексную терапию (ФЗТ совместно с симптоматическими препаратами) и вторая группа контрольная (только ФЗТ).

Из 13 пациентов основной группы 10 - с МПС VI и 3 - с МПС II. На момент назначения симптоматической терапии 4 детей уже находились на ФЗТ, в среднем в течение 2,5 лет. Результаты ЭхоКГ до начала сопроводительной терапии и на ее фоне представлены в таблице 30.

Контрольная группа была представлена в количестве 10 больных, из них 7 пациентов с МПС I типа, 2 - с МПС VI и 1 пациент МПС II. На момент проведения наблюдений все дети получали ФЗТ. Результаты ЭхоКГ до начала и на ее фоне ФЗТ представлены в таблице 31.

В основной группе на фоне терапии отмечалась положительная динамика у 11 (84,6%) пациентов в виде уменьшения степени недостаточности на митральном и аортальном клапанах, нормализации полостей сердца у 4 (30,7%) пациентов, нормализации геометрии миокарда у 3 (23%) пациентов. Вместе с тем, ухудшение морфофункционального состояния сердца наблюдалось у 2 детей (16,6%). В контрольной группе улучшение в виде стабилизации патологического процесса имело место у 6 пациентов (60%), в то время как у 4 (40%) дисфункция клапанного аппарата прогрессировала. Уменьшение дилатация полости левого желудочка отмечалось лишь у одного пациента (10%), напротив в 20% случаев имело место прогрессирование дилатации полостей сердца. Уменьшение

гипертрофии миокарда имело место в 40%, стабилизация патологического процесса отмечалась в 30% и у 10% имело место прогрессирование гипертрофии. Таким образом, морфофункциональные показатели оказались лучшие в группе пациентов, получавших персонифицированную комплексную терапию, по сравнению с группой, находившихся только на ФЗТ.

Таблица 31 – Удельный вес детей с поражением сердечнососудистой системы в зависимости от проводимой терапии ($P \pm m_p, \%$)

Выявленная патология	1 группа (n=13)		2 группа (n=10)	
	исходно	на фоне терапии	исходно	на фоне терапии
Недостаточность МК I степени	23±11,67	61,5±13,5*	80±12,6	60±15,5
Недостаточность МК II степени	46±13,8	30,7±12,8	20±12,6	40±15,5
Недостаточности МК III степени	23±11,7	7,7±7,4	0±8,7	0±8,7
Недостаточности АК I степени	69±12,8	46±13,8	20±12,6	30±14,5
Недостаточности АК II степени	38,4±13,5	15,3±9,9	0±8,7	10±9,5
Дилатация полостей сердца по данным КДИ	53,8±13,8	15,3±9,9*	40±15,5	50±15,8
Изменение геометрии миокарда в виде концентрического ремоделирования	15,3±9,9	38,4±13,5	40±15,5	40±15,5
Эксцентрическая гипертрофия миокарда	23±11,7	7,7±7,4	0±8,7	20±12,6
Концентрическая гипертрофия миокарда	7,7±7,4	0±6,4	30±14,5	10±9,5
* - статистически значимое различие от исходных данных				

7 АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ У ДЕТЕЙ НА УРОВНЕ АМБУЛАТОРНО – ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

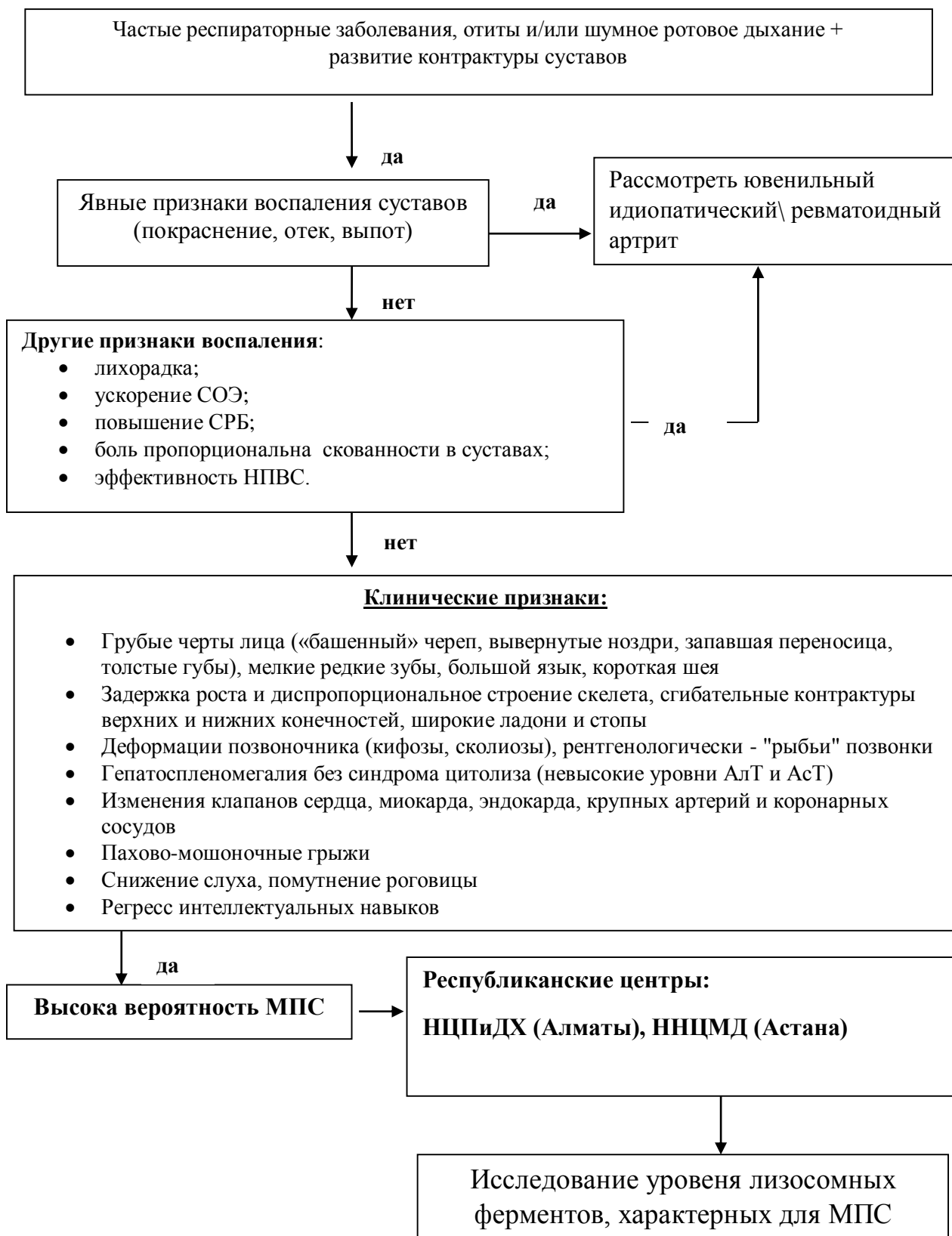


Рисунок 9

8 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Отличительные показатели распространенности МПС в различных популяциях, отсутствие данных о частоте выявления данной патологии среди детей Казахстана, противоречивость данных об особенностях клинического течения заболевания и эффективности ФЗТ; а также отсутствие адаптированного к нашему региону алгоритма диагностики МПС на уровне ПМСП свидетельствуют об актуальности выбранной темы исследования. В связи с чем нами поставлена цель – повышение эффективности комплексного лечения детей с МПС. Для достижения поставленной цели исследования в работе требовалось выполнение следующих задач: установить частоту заболеваемости МПС в Республике Казахстан; изучить особенности клинического течения МПС у детей; усовершенствовать комплексное лечение детей с МПС в зависимости от особенности клинического течения; разработать алгоритм диагностики и лечения, больных МПС.

Для решения поставленных задач проведен комплекс исследований у 43 детей в возрасте от 8 месяцев до 15 лет с верифицированным диагнозом МПС, из них 13 с МПС I типа, 18 с МПС II тип, 5 с МПС IV-A и 7 с МПС VI.

Кроме того, проведен расчет частоты выявления больных детей с различными типами МПС с 1995 года по 2016 годы в Казахстане на 100 000 живорожденных детей за этот период, т.к. самый старший ребенок с МПС был 1995 года рождения, а самый младший – 2016 года рождения. Для данного расчета необходимо было знать количество живорожденных детей за период исследования. Согласно официальным статистическим данным с 1995 по 2016 год в стране родилось живыми 6 635 509 детей.

В 2009 году впервые в Казахстане начали проводить диагностику МПС путем определения активности лизосомальных ферментов в лейкоцитах (в сухой капле крови). К этому периоду на учете находились всего трое детей: с МПС II - 1, МПС VI – 2. С 2009 идет активная работа по раннему выявлению данной патологии среди детей, в результате чего за этот период количество больных с верифицированным диагнозом МПС возросло до 46. Среди них 20 (43,4%) с МПС II (синдром Хантера), 13 (28,2%) детей с МПС I (синдром Гурлер, Гурлер-Шейе, Шейе), 8 (17,3%) пациентов с МПС VI (синдром Марото-Лами) и 5 детей (10,8%) с МПС IV A (синдром Моркио). За период наблюдений не было установлено ни одного случая с МПС III, VII и IX. Вероятно, это связано с тем, что данные типы МПС не имеют аналогичный морфотип с МПС I, II, IV и VI, в клинике преобладает выраженная интеллектуальная задержка. Можно предположить, что по причине отсутствия методов диагностики (энзимодиагностика, молекулярно-генетическое исследование) этих видов МПС в РК и малой осведомленности медицинского персонала о данной, редкой патологии, такие дети с клиникой грубой задержки психо-речевого развития находятся с другими диагнозами на «Д» учете у невропатологов.

Нами была установлена только регистрируемая распространенность МПС, что не может отражать реальную распространенность заболевания, так как

диагноз МПС устанавливался у детей по обращаемости. Однако, такая практика применяется практически во всех странах мира, т.к. проведение эпидемиологических исследований редких (орфанных) заболеваний требует больших затрат.

Таким образом, нами установлена частота встречаемости всех типов МПС в Казахстане, которая составила 0,75 на 100 000 живорожденных, что значительно ниже, чем в других исследованиях. Так, среди опубликованных работ, самая низкая частота всех типов МПС отмечено в Швеции, Дании и Польше (соответственно 1,75; 1,77 и 1,81 на 100 000 живорожденных). Среди МПС наиболее чаще в стране встречается МПС II типа – 0,32: 100 000. Далее по убывающей следуют МПС I типа – 0,22: 100 000; МПС VI типа – 0,13: 100 000 и МПС IV-A типа – 0,08: 100 000.

Распространенность МПС по миру имеет региональные особенности. По нашим результатам наиболее распространенный тип МПС II, с частотой 0,32: 100 000, что по литературным данным выше показателей Европейских стран: Польша, Нидерланды, Германия, Австрия, Норвегия, Дания, Швеция и Чехия, где чаще всего встречается МПС III (синдром Санфилиппо). Однако, ниже результатов исследований, проведенных в Тайване, где частота МПС II составила 1,07 на 100 000 (2,05 на 100 000 живорожденных мальчиков), в процентном соотношении 52% от всех диагностированных случаев МПС. По данным наблюдений, проведенных в Южной Корее, почти 50% всех пациентов с МПС, представлены синдромом Хантера (МПС II), такие же данные в исследованиях, проведенных в Японии. МПС II наиболее часто встречается в странах Азии, исключением из Европейских стран является Эстония, где самым частым типом является МПС II, с распространенностью 2,16 на 100 000 живорожденных, что в два раза выше результатов других исследований в европейской популяции. В Республике Казахстан пациенты с МПС II по национальному составу в 89,4% представлены казахской популяцией.

Второй по частоте тип в Республике Казахстан является МПС I в количестве 13 человек (28,8%), с частотой 0,22: 100000 живорожденных, что выше данных в Тайване (6%), Южной Корее (15,3%) и Эстонии, где не зарегистрировано ни одного случая МПС I. Наши данные сопоставимы с данными распространенности данного типа в Польше (0,22:100 000). На третьем месте по распространенности составили больные МПС VI в количестве 8 (17,7%) с частотой 0,13 на 100 000 живорожденных, что выше показателей Европейских стран, Тайвани (6,9%) и Южной Корее (1,4%), таблица 1. Наиболее редкий тип в Республике Казахстан – МПС IVA в количестве 5 (11,1%) с частотой встречаемости 0,08 на 100 000 живорожденных, что реже чем в Европейских странах и Тайване (16,1%), однако выше данных Южной Корее (9,5%) и Эстонии, где нет ни одного случая с МПС IV.

Таким образом, если в европейской популяции преобладает МПС III типа, то согласно исследованиям, проведенным в Тайване, Южной Корее и результатам наших наблюдений в Азиатских странах наиболее распространен II тип МПС. Среди больных МПС II типа в нашей стране 92,8% составляют лица

казахской национальности. Из этого можно выдвинуть гипотезу, что МПС II более характерен для азиатской популяции. Для подтверждения данной гипотезы необходимо проводить генетическое исследование детей с МПС II, с целью возможного выявления мутаций, характерных для азиатской популяции.

По данным молекулярно-генетических исследований крови у 3 пациентов с МПС I, у 1 пациента с МПС II, у 4 детей с МПС IVA и у 1 ребенка с МПС VI были выявлены новые, ранее не описанные в международной базе данных HGMD, мутации. Это свидетельствует о возможных генетических мутациях, свойственных для казахской популяции, однако для данного утверждения требуется проведение дальнейших исследований среди детей с МПС в Республике Казахстан.

Диагноз МПС был верифицирован 46 пациентам в среднем в возрасте 5,75 лет. После постановки диагноза, все дети с МПС I, II и VI были подключены к ФЗТ, средний возраст начала терапии составил 6,9 лет.

Одним из методов лечения МПС I на ранних стадиях является ТГСК, который был проведен одному ребенку с МПС I в возрасте 2 лет 7 мес в НИИ детской онкологии, гематологии, трансплантологии им.Горбачевой Р.М. в г.Санкт-Петербурге (Россия). После ТГСК отмечался короткий период подъема активности лизосомального фермента альфа-L-идуронидазы до 83,5нМ/мг/18ч (норма 61-175). Однако, на втором году после ТГСК прогрессивно снижался химеризм до 10-19% и наблюдалось уменьшение активности лизосомального фермента до 26,1нМ/мг/18ч (норма 61-175). В связи с чем было констатировано отторжение трансплантата и в феврале 2017г ребенок был снова подключен к ФЗТ. Перерыв в терапии составил 2,5 года, однако по результатам комплексного обследования соматически у ребенка заболевание не прогрессировало, что вероятно связано с эффектом нормальной активности лизосомального фермента в период после ТГСК.

Клинические проявления МПС у детей в Республике Казахстан вариабельны и зависят от типа МПС и тяжести его течения. По результатам комплексного исследования детей с МПС I, II, IVA и VI типами была установлена задержка в физическом развитии у 86% детей, показатели длины и массы тела были на уровне 3-10 перцентилей, у некоторых детей данные были ниже 3 перцентилей. Что коррелирует с литературными данными, в работах Schwartz I.V. со соавт, у пациентов с МПС II типом отмечалась задержка в росте, показатели длины тела были ниже 3 перцентилей; по данным работ Polgreen L.E с соавт. у пациентов с МПС I типом в 86% отмечался низкий рост, по данным z-score отмечалось значительная задержка в росте на – 3,5; Decker C. С соавт. отметила задержку в росте у пациентов с МПС VI типом. Патогенез задержки роста при МПС до конца не изучен, по данным ряда автором это возможно связано с поражением костно-суставной системы, накоплением ГАГ в зоне роста костей и эндокринной патологий [55,180,187]. Костно-суставные изменения (кифосколиоз, тугоподвижность суставов) отмечались у всех детей с МПС I, II и VI типами. У детей с МПС IV A в 100% было типичное поражение костно-суставной системы в виде укорочения локтевой кости, гипермобильности и

разболтанности суставов. Лицевой дисморфизм, макроглоссия, патологическая форма зубов, пупочные и/или паховые грыжи отмечались в 100% случаев. Костно-суставные поражения являются характерным для МПС I, II, IVA и VI типов, что описано в работах Simonaro C.M., Tomatsu S., Oussoren E. Herati R.S., Harmatz P [181, 197, 22, 127, 185].

По данным УЗИ органов брюшной полости гепатомегалия была установлена в 67,2%, спленомегалия в 6,9%. Гепатомегалия является маркером накопления нерасщепленных ГАГ в организме и наблюдается при МПС I, II, IVA и VI типах и по данным зарубежных ученых частота ее встречаемости была выше и составила 80-89%, что было описано в работах Cheema H.A., Giugliani R., Neufeld E.F., Muenzer J. По данным исследований вышеупомянутых авторов спленомегалия при МПС была зарегистрирована в 10 раз чаще чем при нашем наблюдении и составила 67-72% [134, 32, 326, 327].

Расширение тени сердца по данным рентгенограммы органов грудной клетки было отмечено в 82%, среднее значение КТИ составило 59,2%. Уплотнение створок как митрального, так и аортального клапанов, с их недостаточностью от I до III степеней установлено у 100% больных. Вовлечение в патологический процесс трикуспидального клапана и клапана легочной артерии не было зарегистрировано ни у одного пациента. Согласно результатам наблюдений зарубежных специалистов поражение клапанного аппарата сердца встречается в 60-90% при МПС. Наиболее часто в 92% случаев регистрируется недостаточность митрального клапана, в 57% - аортального клапана [75, 76]. Дилатация полостей сердца имела место в 36%, среднее значение КДИ составило 96мл/м², при норме до 75мл/м². Нарушения геометрии миокарда по данным RWT было выявлено в 66,6%: концентрическая гипертрофия в 34,6%, концентрическое ремоделирование в 46,1%, и эксцентрическая гипертрофия в 19,2%. Согласно литературным данным гипертрофия миокарда левого желудочка встречается чаще по сравнению с нашими результатами и составляет 43%. По результатам определения СДПЖ, ни в одном случае не было признаков легочной гипертензии, напротив по данным исследования, проведенного Gabriela N. Leal с соавт. легочная гипертензия у пациентов с МПС с была установлена в 36% и явилась причиной летального исхода в 7% [78].

Одному пациенту до установления диагноза МПС I, была проведена вальвулопластика пораженного митрального клапана, однако несмотря на проведенное лечение и ФЗТ в течение 2 лет, отмечалось ухудшении функции клапана в виде нарастания недостаточности до II степени.

Поражение дыхательной системы в виде частых респираторных инфекции отмечено в 100%, при этом шумное дыхание и храп во сне – 90%. По данным спирографии, нарушение вентиляционной способности легких легкой степени было выявлено у 53,8%, средней степени тяжести у 15,3% и тяжелой степени в 30,7%. Результаты наблюдений итальянских ученых установили, что рецидивирующие респираторные заболевания у пациентов с МПС встречаются с частотой 75%, что ниже результатов, полученных нами [104]. Нарушение дыхание во время сна в виде храпа и шумного дыхания по данным результатов

зарубежных наблюдений идентично результатам наших наблюдений и составляет более 80% [84].

Вовлечение в патологический процесс ЛОР органов в виде аденоидов, гипертрофии небных миндалин и частые экссудативные отиты – 85,6 %, что несколько выше литературных данных, гипертрофия миндалин встречается в 75%, рецидивирующие отиты в 30% [104].

Ночной респираторный мониторинг был проведен детям в количестве 8 и у всех 8 детей был установлен СОАС: у 6 детей степень СОАС была легкой, у 2 пациентов СОАС тяжелой степени. Самое продолжительное апноэ составило 2мин30”, было зарегистрировано у пациента с тяжелой формой МПС II. По результатам наших наблюдений у всех 8 пациентов (100%) был зарегистрирован СОАС, что коррелирует с литературными данными, согласно результатам Carvalho Lopes et al. (2013) СОАС в 100% был установлен в азиатской популяции и [95, 96]. В Европейской популяции частота встречаемости СОАС среди пациентов с МПС составляет от 40% до 95% [87, 86, 91, 92, 94].

Со стороны зрения помутнение роговицы было установлено у 66% детей, что выше результатов наблюдений специалистов из Великобритании, где помутнение роговицы было отмечено у 38%, и результатов исследований, проведенных в Португалии – 55% [119, 233]

Толерантность к физической нагрузке оценивалось методом 6МТХ, который не смогли пройти 5 детей: 4 с МПС II и один с МПС VI. Средняя дистанция у остальных детей составила 268м, что ниже результаты наблюдений Nascu I и Link с соавт, где дистанция составила 363,5 м и 362м соответственно [234, 235].

Поражение ЦНС в виде гидроцефалии присутствовало у всех обследуемых детей, что согласуется с результатами наблюдений Manara R. С соавт, где у 100% пациентов с МПС по данным МРТ имело место гидроцефалию [116]. Однако, выраженная задержка в интеллектуальном развитии была характерна лишь для детей с МПС I и МПС II типов. Необходимо отметить, что и среди детей с МПС I и II были формы как с сохранным интеллектом, так и с грубой задержкой психоречевого развития. Пациента с МПС IV A и VI интеллектуально развивались соответственно возрасту.

Учитывая генетическую принадлежность данного заболевания, среди обследуемых детей были sibсы с МПС I в трех семьях, с МПС II в двух семьях, три sibса с МПС IVA в одной семье и 2 sibса с МПС VI в одной семье. Дети, рожденные от близкородственных браков в количестве 2 sibса с МПС I и один ребенок с МПС VI типом. Дети от близкородственных браков составили 6,5% от общего числа детей и были представлены семьями трурецкой и таджикской национальности.

Динамическое наблюдение было проведено 23 пациентам в возрасте от 10 месяцев до 16 лет с верифицированным диагнозом МПС, из них 7 с МПС I типа, 11 с МПС II тип и 5 МПС VI. Комплексная терапия, назначенная детям с МПС состояла из патогенетической ФЗТ и симптоматической терапии, включающей в себя препараты для поддержания функции сердца (и-АПФ, диуретики). ФЗТ

назначалось согласно типам МПС, для МПС I препарат ларонидаза, для МПС II препарат идурсульфазы и для МПС VI препарат галсульфаза. Симптоматическая терапия назначалась согласно клиники и течения заболевания индивидуально для каждого пациента.

Среди 40 детей, получавших ФЗТ лишь у одного ребенка с МПС VI была аллергическая реакция, связанная с введением препарата, что составило 2,5%. Реакция проявлялась в виде подъема температуры тела, крапивницы, бронхоспазма, на фоне приема ГКС, антигистаминных препаратов и бронходилататоров, реакция купировалась и ведение фермента продолжалось на медленной скорости, на данный момент ребенок продолжает получать терапию. Препарат вводится на медленной скорости 6мл/час в течение 16 часов. Определение антител к ферменту галсульфазе у ребенка не проводилась, по причине того, что на территории Республики Казахстан данный метод исследования не проводится. По данным международных наблюдений частота аллергических реакций, сопряженных с введением ФЗТ при МПС VI типе составляет 16% [149].

ФЗТ получали 7 пациентов с МПС I, средний возраст на момент исследования составил 7,1 год \pm 4; средняя продолжительность приема терапии составила 2 \pm 0,8 лет. Результаты наших исследований применения ФЗТ для детей с МПС I, установили, что на фоне терапии имело место положительная динамика в физическом развитии в 71,4% случаев на 34,2%; увеличилась толерантность к физической нагрузке в виде удлинения дистанции 6МТХ в среднем на 12,5м. Стабилизация патологического процесса имело место в виде отсутствия увеличения размеров печени и селезенки, что является маркером уменьшения аккумуляции ГАГ в лизосомах. Но, несмотря на проводимую терапию отмечалось ухудшение функции дыхательной системы в 75% в виде уменьшения параметров спирографии в среднем на 23%, в 25% отмечалась улучшение респираторной функции. Так же со стороны сердечно-сосудистой системе имело место отрицательная динамика в виде увеличения дилатации полости левого желудочка в среднем на 3,8%, и недостаточности клапанного аппарата сердца в 28,5%, при некотором уменьшении гипертрофии у части пациентов.

За период наблюдения детей на фоне проводимой терапии отмечалось 2 летальных исхода, сибсов с тяжелой, прогрессирующей формой заболевания. Полученные нами результаты схожи с данными международных клинических наблюдений. Результаты рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых мультицентровых клинических исследований Vassili Valayannopoulos et al и J.E.Wraith et al, установили статистически значимые уменьшения размеров печени в среднем на 18,9%, в работах J.E. Wraith, L.A. Clarke et al на 25% ($p < 0,0001$) и объема селезенки на 20% ($p < 0,0001$); увеличение FVC в среднем на 11,5% по данным спирографии, увеличение дистанции 6МТХ на 37.1%, в исследованиях Clarke LA увеличение дистанции 6МТХ было отмечено в 78%; по результатам J.E.Wraith et al имел место положительный тренд в физическом развитии в виде увеличения роста и веса в среднем на 2,8-5,17 см

в год ($p < 0,001$). Прибавка в весе составила в среднем на 3,2кг (9%). В работах Roberto Giugliani et al и E.A. Braunlin et al. почти в 50% случаев имело место уменьшение гипертрофией межжелудочковой перегородки. Оценка сократительной функции сердца показала улучшение, что отмечается и по нашим результатам. У обследуемых нами пациентов отсутствовали признаки легочной гипертензии, показатель систолического давления в правых отделах сердца был в пределах нормы, однако по результатам исследований проведенных M Sifuentes et al, на фоне терапии отмечалось присоединение признаков легочной гипертензии I степени. В клинических исследованиях M Sifuentes et al, E.A. Braunlin et al и M.M. Brands et al. отсутствовал эффект ФЗТ на клапанный аппарат, на фоне лечения прогрессировала регургитация как на митральном клапане в 60%, так и на аортальном клапане в 80%, что было подтверждено и в наших наблюдениях.

ФЗТ пациенты с МПС II получали в среднем в течение $2,6 \pm 1,2$ года. Количество пациентов, находившихся под наблюдением составило 11 человек. Средний возраст на момент начала наблюдений составил $8 \pm 3,5$ лет. Результаты наших исследований выявили положительную динамику в физическом развитии детей в среднем в 45,5% случаев на 46,2%; уменьшении размеров гепатоспленомегалии в 54,5%, увеличение дистанции бМТХ в среднем на 91м. Однако, неоднозначные результаты отмечались со стороны респираторной и сердечно-сосудистой системы. Отмечалось ухудшение вентиляционной способности легких у одного ребенка в виде усиления обструктивного компонента и снижения показателей спирографии на 21%, в то время как у двоих пациентов имело место нормализация некоторых параметров с увеличением показателей на 36%. Уменьшилась дилатация полостей сердца в среднем на 23%, с относительной стабилизацией патологического процесса в миокарде, в виде отсутствия прогрессирования гипертрофии. Нужно отметить, что в целом со стороны клапанного аппарата имело место стабилизация дисфункции, в 54,5% на обоих клапанах, отмечалось улучшение функции клапанного аппарата в 36,3% и лишь в 9% была установлена прогрессия повреждения митрального клапана. Ни у одного пациента не было выявлено признаков легочной гипертензии. Наши результаты имеют сходство с результатами клинических исследований, проведенных Vassili Valayannopoulos et al, Roberto Giugliani et al, Schulze-Frenking et al, Rosella Tomanino et al и Christina Lampe et al, где на фоне терапии отмечалась уменьшение размеров печени и селезенки в 20-25%, увеличение дистанции бМТХ, увеличение роста в среднем на $14,6 \text{ см} \pm 5,5 \text{ см}$. Однако по результатам наблюдений Rosella Tomanino et al отсутствовало уменьшение размеров селезенки. В работах Rosella Tomanino et al со стороны сердца отмечалось стабилизация патологического процесса в клапанном аппарате, в 57% улучшение функции митрального клапан, что было идентично результатам исследований Christina Lampe et al, где на фоне терапии систолическая функция левого желудочка нормализовалась, поражение митрального клапан не прогрессировало в 86%. В исследованиях Wyatt K et al и Brands MM et al было установлено отсутствие прогрессии недостаточности на

клапанах, но необходимо учитывать, что данные пациенты получали также симптоматическую паллиативную терапию, что схоже с нашими условиями терапии. Возможно данная стабилизация связана с применением параллельно симптоматической терапии. При исследовании сердца в работах японских ученых Т. Okuyama et al. отмечена стабилизация патологического процесса в клапанном аппарате сердца в 50%. Однако, в работах М.М. Brands et al на фоне терапии отмечалось увеличение регургитации на клапанах у 60%. Необходимо отметить, что стабилизация рассматривается как положительный результат лечения при таком прогрессирующем заболевании как МПС.

С МПС VI на ФЗТ находились 5 детей. Средний возраст на момент исследования составил $8 \pm 2,7$ лет. В среднем пациенты получали ФЗТ в течение $3,4 \pm 1,8$ лет. По нашим данным на фоне ФЗТ у детей с МПС VI имело место положительная динамика в физическом развитии детей в среднем на 20%, отмечалось нормализация размеров печени в 100%, с сохранением спленомегалии в 20%. Увеличилась толерантность к физической нагрузке, в виде удлинения дистанции 6МТХ в среднем на 41м. Со стороны морфологии сердца отмечалось нормализация размеров полостей сердца у двоих детей, ранее имевших дилатацию полости левого желудочка, КДИ в среднем составил 59мл/м². Гипертрофия миокарда в динамике нормализовалась, с сохранением нарушения геометрии миокарда в виде концентрического ремоделирования в 20%. Необходимо отметить, что со стороны клапанного аппарата сердца имело место прогрессирование патологии в виде нарастания недостаточности аортального и митрального клапанов в 60%. Со стороны дыхательной системы отмечалось улучшение функции легких в 40%. Ухудшение состояния имело место у одного ребенка с прогрессирующим стенозом краниовертебрального перехода, ребенок перестал передвигаться самостоятельно. Результаты, полученные в наших наблюдениях совпадают с данными международных исследований. В работах Vassili Valayannopoulos et al, P. Harmatz et al. увеличения дистанции 12МТХ в среднем на 92 м ($p=0.025$), улучшение функции легких по данным спирографии, показатели увеличились в среднем на 14% ($p<0,001$). Что было подтверждено в работах Zi-Fan Yu и P. Harmatz et al, где результаты показателей внешнего дыхания FEV1 и FVC значительно улучшились на фоне терапии на 11% ($p=0.009$) и 17% ($p=0.014$) соответственно. В работах P. Harmatz et al имело место статистически значимое уменьшение размеров печени и селезенки, положительное влияние на физическое развитие, в виде увеличения роста на 2 году терапии на 4,3 см. По данным исследований E. Braunlin et al на фоне лечения имело место регрессия гипертрофии межжелудочковой перегородки в группе детей младше 12 лет, что согласуется с нашими результатами. Работы E. Braunlin et al установили, что длительное ФЗТ эффективно снижает гипертрофию межжелудочковой перегородки и предотвращает прогрессию патологии клапанов, но при раннем начале терапии в возрасте, до 12 лет. Однако, имеют место и противоречивые данные результатов работ М.М. Brands et al, где отсутствовал эффект терапии на состояние клапанного аппарата сердца в виде нарастания недостаточности в

60%. Среди наблюдаемых нами пациентов с МПС VI, лишь у одного ребенка была аллергическая реакция, связанная с введением ФЗТ. Реакция в виде крапивницы, подъема температуры тела и бронхоспазма возникала на 6-м введении фермента, которая купирована незамедлительным введением ГКС, гистаминовых блокаторов, бронходилататоров. На данный момент длительность приема терапии у данного ребенка составила 2 года, однако инфузии проводятся на медленной скорости 6мл/час в течение 16 часов, так как при попытке увеличить скорость у ребенка появляются вышеуказанные нежелательные явления. Нужно отметить, что несмотря на наличие аллергической реакции в соматическом плане у пациента имеет место умеренная положительная динамика: прибавка в росте составила 1 см, размеры печени сократились, уменьшилась дилатация полости левого желудочка, прогрессирование недостаточности клапанного аппарата не отмечалось, увеличилась дистанция 6 МТХ на 10 м, сократились размеры сердца по данным КТИ. По результатам мультицентрового наблюдения 56 пациентов, более чем у половины было хоть одно проявление аллергического ответа на введение препарата, в 16% отмечалась анафилактоидная реакция, которая повторялась при каждом последующем введении. У все детей, имевших анафилактоидную реакцию были обнаружены антитела к ферменту гальсульфаза.

У всех обследованных нами пациентов имело место та или иная патология со стороны сердца, в виде поражения клапанного аппарата сердца, гипертрофии и дилатации полости левого желудочка. Учитывая наличие у некоторых больных выраженных функциональных нарушений со стороны сердца было решено, по опыту отдельных исследователей [75, 181, 182, 236], дополнить ФЗТ симптоматическими препаратами. При назначении последних основывались на индивидуальных особенностях больных детей, выявленных в ходе обследования. Симптоматическая терапия включала в себя препараты группы и-АПФ (Каптоприл) и диуретиков (Верошпирон, Фуросемид). Препараты группы и-АПФ использовались с целью снижения постнагрузки, в то время как диуретики с целью уменьшения преднагрузки. В связи с чем у нас образовались две группы пациентов: 1 группа, получающая поддерживающую терапию на фоне ФЗТ и сравнительная группа, принимающая лишь ФЗТ. Необходимо отметить, что на фоне персонализированной комплексной терапии положительная динамика отмечалась у 84,6% пациентов в виде уменьшения дисфункции клапанного аппарата сердца, нормализации размеров полости левого желудочка в 30,7%; нормализации геометрии миокарда в 23%. В то время как в группе сравнения, улучшение в виде стабилизации патологического процесса имело место в 60%, в 40% дисфункция клапанного аппарата прогрессировала; в 20% прогрессировала дилатация.

На основании вышеизложенного можно резюмировать, что ФЗТ имеет положительный эффект на физическое развитие, на размеры печени и селезенки, на функцию дыхательной системы, имеет слабый эффект или в некоторых случаях совсем не влияет на морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы, что подтверждается литературными данными, так как

доказано, что фермент плохо доставляется в ткани со слабой васкуляризацией. Однако, нужно отметить, что при применении поддерживающей кардиологической терапии имело место умеренное улучшение морфофункционального состояния сердца. Необходимо помнить о положительном влиянии терапии, начатой в ранние сроки заболевания, так как в лабораторных исследованиях доказано, что аккумуляция ГАГ происходит постепенно. В связи с чем очень важно раннее, своевременное диагностирование МПС и начала комплексной терапии детей с МПС. Необходимо длительное динамическое, системное наблюдение детей с МПС на фоне ФЗТ и симптоматической терапии.

Был разработан «Алгоритм диагностики мукополисахаридозов (МПС) у детей на уровне амбулаторно – поликлинической помощи». Алгоритм внедрен в работу областной детской больницы УЗ ЮКО и Жамбылской области. Все дети с жалобами на задержку в физическом и психо-речевом развитии, в сочетании с гепатомегалией, контрактурами суставов, аденоидами, частыми респираторными заболеваниями, пупочными и паховыми грыжами, гидроцефалией проходили первый этап диагностики МПС: качественное определение экскреции ГАГ с мочой. При его положительном результате далее проводилась энзимодиагностика и молекулярно-генетическое исследование. На данный момент в Республике Казахстан МПС установлен у 46 пациентов.

Внедрение алгоритма диагностики МПС у детей на уровне амбулаторно-поликлинической помощи, позволило улучшить диагностику в этих регионах с 2011 года по 2015 год в Жамбылской области на учете состоял лишь один пациент, в 2016 году было диагностировано 3 новых случая МПС. В Алматинской области с 2007 по 2015 год было выявлено всего 4 пациента, то только с 2015 по 2016 год выявлено 3 пациента

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота встречаемости всех типов МПС в Казахстане составляет 0,75:100 000 живорожденных детей, в том числе МПС I типа – 0,22:100 000; 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% мутация с.572A>G в экзоне 6 гена - в 6,6%, мутации 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 в 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 IVA; 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 МТХ 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.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо обязательное обследование детей на МПС при наличии в сочетании следующих клинических проявлений:

- Частые респираторные инфекции;
- Аденоиды;
- Хронические отиты;
- Пупочные и/или паховые грыжи;
- Прогрессирующая гидроцефалия;
- Контрактура/гипермобильность суставов;
- Задержка в физическом и интеллектуальном развитии.

2. При поражении клапанного аппарата сердца в виде недостаточности митрального клапана II степени и аортального клапана I степени, назначать всем детям:

- ингибиторы-АПФ из расчета 0,1 мг/кг 3 раза в день;
- петлевые диуретики - фуросемид из расчета 1 мг/кг 1 раз в день в течение 5 дней с дальнейшим переходом на антагонист альдостерона, верошпирон из расчета 1 мг/кг 1 раз в день;

что позволит минимизировать последствия поражения клапанного аппарата сердца и улучшить качество жизни детей с МПС.

3. Всем детям с МПС I, II и VI типами следует проводить респираторный мониторинг во время сна, при выявлении СОАС необходима обязательная его коррекция - применение CPAP.

4. В семьях, отягощенных больными с МПС необходимо рекомендовать преконцепционные мероприятия в рамках медико-генетического консультирования, и при установлении информативного генотипа - проведение пренатальной диагностики при наступлении последующих беременностей.

5. При выявлении больного МПС II типа необходимо проводить молекулярно-генетическое исследование всем сибсам женского пола, как самого больного, так и его матери, и в случае установления гетерозиготного носительства мутации в гене *IDS* при каждой их беременности следует проводить пренатальную диагностику МПС у плода.

6. С целью своевременной диагностики МПС необходимо внедрить в педагогический процесс медицинских ВУЗов и последипломного образования обучающие программы для повышения уровня знаний о данной редкой патологии, и широко применять предложенный алгоритм диагностики.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Mehta A., Winchester B. Lysosomal storage disorders. A practical guide. - Wiley-Blackwell, 2012. – P. 94-100.
- 2 Broadhead D.M., Kirk J.M., Burt A.J., Gupta V., Ellis P.M., Besley G.T. Full expression of Hunter's disease in a female with an X-chromosome deletion leading to non-random inactivation // *Clin Genet.* – 1986. - №30. - P. 392-398.
- 3 Clarke J.T.R., Pearce R.D., Greer W.L., Strasberg P., Ray P.N. Hunter disease (MPS type II) in a karyotypically normal girl associated with selective X chromosome inactivation // *Am J Hum Genet.* – 1990. - №37. – P. 355-362.
- 4 Beesley C.E., Young E.P., Vellodi A., Winchester B.G. Identification of 12 novel mutations in the alpha-N-acetylglucosaminidase gene in 14 patients with Sanfilippo syndrome type B (mucopolysaccharidosis type IIIB) // *Journal of medical genetics.* – 1998. - №35. – P. 910–914.
- 5 Weber B., Xiao-Hui Guo, Wim J Kleijer, Jacques J.P van de Kamp, Ben J.H.M. Poorthuis. Sanfilippo type B syndrome (mucopolysaccharidosis III B): allelic heterogeneity corresponds to the wide spectrum of clinical phenotypes // *European Journal of Human Genetics.* – 1999. - №7. – P. 34-44.
- 6 Tan X., Zhang H., Zhang S., Bagshow R.D., M.B.Tropak. Identification of gene encoding the enzyme deficient in mucopolysaccharidosis III // *C. American Journal Human Genetics.* – 2006. - №79. – P. 738-744.
- 7 C.E. Beesley, D.Burke, M.Jackson, A.Vellodi, B.G.Winchester, P.Strisciuglio. Sanfilippo syndrome type D: identification of the first mutation N-acetylglucosamine-6-sulphatase gene // *J.Med.Genet.* – 2003. - №40. – P. 192-194.
- 8 Montano A., Tomatsu S., Gottesman G., Smith M., Ori T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2007. - №30. – P. 165–174.
- 9 Mathewa J., Sujatha Jagadeesh M., Meenakshi B., Udhaya Kumar S., Thiyagarajan S., Srinivasan S. Mutations in *ARSB* in MPS VI patients in India // *Molecular Genetics and Metabolism Reports.* – 2015. - №4. – P. 53–61.
- 10 Wu B.M., Tomatsu S., Fukuda S., Sukegawa K., Orii T., Sly W.S. Overexpression rescues the mutant phenotype of L176F mutation causing beta-glucuronidase deficiency mucopolysaccharidosis in two Mennonite siblings // *J Biol Chem.* – 1994.- №269. – P. 23681–23688.
- 11 Federhen A., Burin M., Leistner-Segal S., Matte U., Tirelli K., Fachin A., Giugliani R. Minimal estimated incidence of MPS I, II, IV-A and VI in Brazil and comparison to the rest of the world / in: R.Giugliani (Ed), 14th International Symposium on MPS and Related diseases. – Germany: Bonn, 2016.
- 12 Malm G., Lund A.M., Mansson J.E., Heiberg A. Mucopolysaccharidosis in the Scandinavian countries: incidence and prevalence // *Acta Paediatr.* – 2008. - №97. – P. 1577-1581.
- 13 Poorthuis B.J., Wevers R.A., Kleijer W.J., Groener J.E., de long J.G., van Weekly S., Niezen-Kuning K.E. The frequency of lysosomal storage disease in The Netherlands // *Hum.Genet.* – 1999. - №105. – P. 151-156.

- 14 Tomatsu S., Shaukat A.Khan, Peracha H., Ballhausen D., Wisbauer A. et.al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses // *Volecular Genetics and Metabolism*. – 2017. - №121(3). – P. 227-240.
- 15 Cho S.Y., Sohn Y.B., Jin D.K. An overview of Korean patients with mucopolysaccharidosis and collaboration through the Asia Pacific MPS Network. *Intract // Rare diseases Res.* – 2014. - №3. – P. 79-86.
- 16 Hsiang-Yu Ling, Shuan-Pei Lin, Chih-Kuang Chuang, Dau-Mong Niu, Ming-Ren Chen, Li-Ping Tsai. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004 // *American Journal of Medical Genetics*. – 2008. -№149(A). – P. 960-964.
- 17 Chen X., Qui W., Ye J., Han L., Gu X., Zhang H. Demographic characteristics in distribution of lysosomal storage disorders subtypes in Eastern China // *Journal Human Genetics*. – 2016. - №61. – P. 345-349.
- 18 Krabbi K., Joost K., Zordania R., Talvik I., Rein R., Huijmans J.G., Verheijan F.V. The live-birth prevalence of mucopolysaccharidosis in Estonia. *Genetic Test // Mol.Biomarkers*. – 2012. - №16. – P. 846-849.
- 19 Nelson J., Crowhurst J., Carey B., Greed L. Incidence of mucopolysaccharidosis in Western Australia // *Am.Journ.Med.Genet*. – 2003. - №123(A). - P. 310-313.
- 20 Jurecka A., Lugowska A., Golda A., Czartoryska B., Tylki-Szymanska A. Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland // *Journal Appl.Genetics*. – 2015. - №56. – P. 205-210.
- 21 Venturi N., Rovelli A., Parini R., Menni F., Brambillasca F., Bertagnolio F. et al. Molecular analysis of 30 mucopolysaccharidosis type I patients: evaluation of the mutational spectrum in Italian population and identification of 13 novel mutations // *Hum Mutat*. – 2002. - №20. – P. 231–231.
- 22 Scott H.S., Bunge S., Gal A., Clarke L.A., Morris C.P., Hopwood J.J. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications // *Hum Mutat*. – 1995. - №6. – P. 288–302.
- 23 Beesley C.E., Meaney C.A., Greenland G.A., Adams V.A., Vellodi A.A., Young E.P. 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 mutations // *Hum Genet*. – 2001. - №109. – P. 503–511.
- 24 Clarke L.A., Nelson P.V., Warrington C.L., Morris C.P., Hopwood J.J., Scott H.S. Mutation analysis of 19 North American mucopolysaccharidosis type I patients: identification of two additional frequent mutations // *Hum Mutat*. – 1994. - №3. – P. 275–282.
- 25 Bunge S., Kleijer W.J., Steglich C., Beck M., Schwinger E., Gal A. Mucopolysaccharidosis type I: identification of 13 novel mutations of the α -l-iduronidase gene // *Hum Mutat*. -1995. - №6. – P. 91–94.
- 26 Bunge S., Kleijer W.J., Steglich C., Beck M., Zuther C., Morris C.P. et al. Mucopolysaccharidosis type I: identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of the two common α -l-iduronidase mutations (W402X and Q70X) among European patients // *Hum Mol Genet*. – 1994. - №3. – P. 861–866.

- 27 Yamagishi A., Tomatsu S., Fukuda S., Uchiyama A., Shimozawa N., Suzuki Y. et.al. Mucopolysaccharidosis type I: identification of common mutations that cause Hurler and Scheie syndromes in Japanese populations // *Hum Mutat.* – 1996. - №7. – P. 23-29.
- 28 Alif N., Hess K., Sebbar S., Nabet P. Mucopolysaccharidosis type I: characterization of a common mutation that causes Hurler syndrome in Moroccan subjects // *Ann Hum Genet.* – 1999. - №63. – P. 9-16.
- 29 Beesley Clare E., Meaney Cathy A., Greenland G., Vellodi A., Elisabeth P., Winchester Bryan G. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations // *Human Genetics.* – 2001. - №109. – P. 503–511.
- 30 Zhang H., Li J., Zhang X., Wang Y., Qiu W., Ye J., Han L. Analysis of *IDS* gene in 38 patients with Hunter syndrome: the c.879G>A (p.Gln283Gln) synonymous variation in a female create exonic splicing // *Plos One.* – 2011. - №6 (8). – P. 22951-22959.
- 31 Brusius-Facchin A.C., Schwartz I.V., Zimmer C., Ribeiro M.G., Acosta A.X., Horovitz D. et.al. Mucopolysaccharidosis type II: identification of 30 novel mutations among Latin American patients. *Molecular Genetics and Metabolism* // 2014. - №111. – P. 133-138.
- 32 Froissart R., Maire I., Millat G., Cudry S., Birot A.M., Bonnet V. et.al. Identification of iduronate sulfatase gene alterations in 70 unrelated Hunter patients // *Clin. Genet.* – 1998. - №53. – P. 362–368.
- 33 Sukegawa K., Tomatsu S., Fukao T., Iwata H., Song X.Q., Yamada Y. et.al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter disease): identification and characterization of eight point mutations in the iduronate-2-sulfatase gene in Japanese patients // *Hum. Mutat.* – 1995. - №5. – P. 136–143.
- 34 Valstar Marlies J., Sanne Neijls, Bruggenwirth Hennie T., Olmer R., Ruijter George J. G. et.al. Mucopolysaccharidosis Type IIIA: Clinical Spectrum and Genotype-Phenotype Correlations // *Annals of Neurology.* – 2010. - №68. – P. 876–887.
- 35 Di Natale P., Balzano N., Esposito S., Villani G.R. Identification of molecular defects in Italian Sanfilippo A patients including 13 novel mutations // *Hum. Mutat.* – 1998. - №11. – P. 313–320.
- 36 Beesley C., Young E., Vellodi A., Winchester B. Mutational analysis of Sanfilippo syndrome type A (MPS IIIA): identification of 13 novel mutations // *J Med Genet.* – 2000. - №37. – P. 704–707.
- 37 Beesley C., Moraitou M., Winchester B., Schulpis K., Dimitriou E., Michelakakis H. Sanfilippo B syndrome: molecular defects in Greek patients // *Clin. Genet.* – 2004. - №65. – P. 143–149.
- 38 Tanaka A., Kimura M., Lan H.T.N., Takaura N., Yamano T. Molecular analysis of the alpha-N-acetylglucosaminidase gene in seven Japanese patients from six unrelated families with mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo type B), including two novel mutations // *J. Hum. Genet.* – 2002. - №47. – P. 484–487.

- 39 Mangas M., Nogueira C., Prata M.J, Lacerda L., Coll M.J, Soares G. et.al. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis type IIIB in Portugal: evidence of a single origin for a common mutation (R234C) in the Iberian Peninsula // Clin. Genet. – 2008. - №73. – P. 251–256.
- 40 Canals I., Elalaoui S.C, Pineda M., Delgadillo V., Szlago M., Sefiani A. et al. Molecular analysis of Sanfilippo syndrome type C in Spain: 7 novel HGSNAT mutations and characterizations of mutant alleles // Genet. – 2011. - №80. – P. 367–374.
- 41 Dieter T., Matte U.da Silveira, Vanessa Schwartz I., Tomatsu S., Giugliani R. Common N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (*GALNS*) exon mutations in Brazilian patients with mucopolysaccharidosis IVA (MPS IVA) // Genetics and Molecular Biology. – 2007. - №30. – P. 524-528.
- 42 Tomatsu S., Montano A.M., Nishioka T., Gutierrez M.A., Pena O.M., Tranda Firescu G.G., Lopez P., Yamaguchi S., Noguchi A., Orii T. Mutation and polymorphism spectrum of the *GALNS* gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A) // Hum Mutat. – 2005. - №26. – P. 500-512.
- 43 Tomatsu S., Dieter T., Schwartz I.V., Sarmient P., Giugliani R., Barrera L.A. et.al. Identification of a common mutation in mucopolysaccharidosis IVA: Correlation among genotype, phenotype, and keratan sulfate // J Hum Genet. – 2004. - №49. – P. 490-494.
- 44 Wang Z., Zhang W., Wang Y., Meng Y., Su L., Shi H., Huang S. Mucopolysaccharidosis IVA Mutations in Chinese Patients: 16 Novel Mutations // J Hum Genet. – 2010. - №55 (8). – P. 534-540.
- 45 Santamaria R., Chabas A., Call M.J., Miranda C.S., Vilageliu L., Grinberg D. Twenty-one novel mutations in the *GLB1* gene identified in a large group of GM1-gangliosidosis // Human Mutation. – 1999. - №13. – P. 401-409.
- 46 Petry M.F.G., Nonemacher K., Sebben J.C., Schwartz I.V.D., Azevedo A.C.M., Burini M.G. et.al. Mucopolysaccharidosis type VI: Identification of novel mutations on the arylsulphatase B gene in South American patients // J. Inherit. Metab. Dis. – 2005. - №28. – P. 1027–1034.
- 47 Tomatsu S., Montano A.M., Chi Dung V., Grubb J.H., Sly W.S. Mutations and Polymorphisms in *GUSB* Gene in Mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome) // Hum Mutat. – 2009. - №30(4). – P. 511–519.
- 48 Vervoort R., Lissens W., Liebaers I. Molecular analysis of a patient with hydrops fetalis caused by beta-glucuronidase deficiency, and evidence for additional pseudogenes // Hum Mutat. – 1993. - №2. – P. 443–445.
- 49 Fukuda S., Tomatsu S., Sukegawa K., Sasaki T., Yamada Y., Kuwahara T. et.al. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis type VII // J Inherit Metab Dis. – 1991. - №14. – P. 800–804.
- 50 Schwartz I., Silva L.R., Leistner S., Todeschini L.A., Burin M.G., Pina-Neto J.M., Islam R.M., Shah G.N., Sly W.S., Giugliani R. Mucopolysaccharidosis VII: clinical, biochemical and molecular investigation of a Brazilian family // Clin Genet. – 2003. – №64. – P. 172–175.
- 51 Triggs-Raine B., Salo T.J., Zhang H., Wicklow B.A., Natowicz M.R. Mutation in *HIALL1*, a member of tandem distributed multigene family encoding

disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder mucopolysaccharidosis IX // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* – 1999. - №96. – P. 6296–6300.

52 Neufeld E.F., Fratantoni J.C. Inborn errors of mucopolysaccharide metabolism // *Science.* – 1970. - №169. – P. 141–146.

53 Walkley S.U. Pathogenic cascades in lysosomal disease—why so complex? // *J. Inher. Metab. Dis.* – 2009. - №32. – P. 181–189.

54 Bulow H.E., Hobert O. The molecular diversity of glycosaminoglycans shapes animal development // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2006. - №22. – P. 375–407.

55 Clarke L.A. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator // *Rheumatology (Oxford).* – 2011. - №50 (5). – P. 13–18.

56 Taylor K.R., Gallo R.L. Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation // *FASEB J.* – 2006. - №20. – P. 9–22.

57 Clarke L.A. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine // *Expert Rev. Mol. Med.* – 2008. - №10. – P. 21.

58 Bishop J.R., Schuksz M., Esko J.D. Heparan sulphate proteoglycans fine-tune mammalian physiology // *Nature.* – 2007. - №446.- P. 1030–1037.

59 Khan S.A., Nelson M.S., Pan C., Gaffney P.M., Gupta P. Endogenous heparan sulfate and heparin modulate bone morphogenetic protein-4 signaling and activity // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2008. - №294. – P. 1387–1397.

60 Filippon L., Wayhs C.A., Atik D.M., Manfredini V., Herber S., Carvalho C.G. et al., DNA damage in leukocytes from pretreatment mucopolysaccharidosis type II patients; protective effect of enzyme replacement therapy // *Mutat. Res.* – 2011. - №721. – P. 206–210.

61 Pereira V.G., Martins A.M., Micheletti C., D'Almeida V. Mutational and oxidative stress analysis in patients with mucopolysaccharidosis type I undergoing enzyme replacement therapy // *Clin. Chim. Acta.* – 2008. - №387. – P. 75–79.

62 Kobialka S., Beuret N., Ben-Tekaya H., Spiess M. Glycosaminoglycan chains affect exocytic and endocytic protein traffic // *Traffic.* – 2009. - №10. – P. 1845–1855.

63 Settembre C., Arteaga-Solis E., Ballabio A., Karsenty G. Self-eating in skeletal development: implications for lysosomal storage disorders // *Autophagy.* – 2009. - №5. – P. 228–229.

64 Pereira V.G., Gazarini M.L., Rodrigues L.C., da Silva F.H., Han S.W., Martins A.M. et al. Evidence of lysosomal membrane permeabilization in mucopolysaccharidosis type I: rupture of calcium and proton homeostasis // *J. Cell. Physiol.* – 2010. - №223. – P. 335–342.

65 Lamanna W.C., Lawrence R., Sarrazin S., Esko J.D. Secondary storage of dermatan sulfate in Sanfilippo disease // *J. Biol. Chem.* – 2011. – №286. – P. 6955–6962.

- 66 Walkley S.U. Secondary accumulation of gangliosides in lysosomal storage disorders // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2004. - №15. – P. 433–444.
- 67 Walkley S.U., Vanier M.T. Secondary lipid accumulation in lysosomal disease // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. - №1793. – P. 726–736.
- 68 Heard J.M., Bruyere J., Roy E., Bigou S., Ausseil J., Vitry S. Storage problems in lysosomal diseases // *Biochem. Soc. Trans.* – 2010. - №38. – P. 1442–1447.
- 69 Latif N., Sarathchandra P., Taylor P.M., Antoniw J., Yacoub M.H. Localization and pattern of expression of extracellular matrix components in human heart valves // *J. Heart Valve Dis.* – 2005. - №14. – P. 218–227.
- 70 Renteria V.G., Ferrans V.J., Roberts W.C. The heart in the Hurler syndrome: gross, histologic and ultrastructural observations in five necropsy cases // *Am. J. Cardiol.* – 1976. - №38. – P. 487–501.
- 71 Hishitani T., Wakita S., Isoda T., Katori T., Ishizawa A., Okada R. Sudden death in Hunter syndrome caused by complete atrioventricular block // *J. Pediatr.* - 2000. - №136. – P. 268–269.
- 72 Fondard O., Detaint D., Iung B., Choqueux C., Adle-Biassette H., Jarraya M. et al. Extracellular matrix remodelling in human aortic valve disease: the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors // *Eur. Heart J.* – 2005. - №26. – P. 1333–1341.
- 73 A.Tulebayeva, A.Mullen, M.Sharipova. Morphology of aortic root in patients with mucopolysaccharidosis // *Вестник АГПИУВ.* – 2017. - №1. – С. 72–75.
- 74 Yano S., Moseley K., Pavlova Z. Postmortem studies on a patient with mucopolysaccharidosis type I: histopathological findings after one year of enzymereplacement therapy // *J Inherit Metab Dis.* – 2009. - №32 (1). - P. 53-57.
- 75 Braunlin Elizabeth A., Harmatz Paul R., Maurizio Scarpa, Beatriz Furlanetto, Christoph Kampmann, James P.Loehr, Katherine P.Ponder, William C.Roberts, Howard M.Rosenfeld, Roberto Giugliani. Cardiac diseases in patients with mucopolysaccharidoses: presentation, diagnosis and management // *Journal of Inherited Metabolic diseases.* – 2011. - №34(6). – P. 1183-1197.
- 76 Christoph Kampmann, Michael Beck, Isabelle Morin, James P.Loehr. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter Syndrome // *The Journal of Pediatrics.* – 2011. - №159(2). – P. 327-331.
- 77 Marion M.M.G., Brands Ingrid M.Frohn-Mulder, Marloes L.C.Hagemans, Wm C.J.Hop, Esmee Oussoren, Ans T. van der Ploeg. Mucopolysaccharidosis: Cardiac features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI // *Journal of Inherited Metabolic diseases.* – 2013. - №36(2). – P. 227-234.
- 78 Gabriela N.Leal, Ana C. de Paula, Claudio Leone, Chong A. Kim. Echocardiographic study of pediatric patients with mucopolysaccharidosis // *Cardiologu in the Young.* – 2010. - №20(3). – P. 254-261.
- 79 Hsiang-Yu Lin, Chih-Kuang Chuang, Yu-Hsiu Huang, Ru-Yi Tu, Fang-Ju Lin, Shio Jean Lin et al. Causes of death and clinical characteristics of 34 patients

with Mucopolysaccharidosis II in Taiwan from 1995–2012 // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2016. - №11. – P. 85-92.

80 Christina Lavery, Chris Hendrikz. Mortality in patients with syndrome Morquio A. *JIMD Reports // JIMD Reports*. – 2015. - №15. - P. 59-66.

81 Yeung A.H., Cowan M.J., Horn B., Rosbe K.W. Airway management in children with mucopolysaccharidoses // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2009. - №135. - P. 73-79.

82 Rutten M., Siet P., van den Biggelaar R., Oussoren E. Severe tracheal and bronchial collapse in adults with type II mucopolysaccharidosis // *Orphanet Journal Rare Disease*. – 2016. - №11. – P. 50.

83 Marianne S. Muhlebach, William Wooten, Joseph Muenzer. Respiratory manifestation in Mucopolysaccharidoses // *Pediatric respiratory reviews*. – 2011. - №12(2). – P. 133-138.

84 Kenneth I. Berger, Simone C. Fagondes, Roberto Giugliani, Karen A. Hardy, Kue Sheng Lee. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis // *Journal of Inherited Metabolic diseases*. – 2013. - №36 (2). – P. 201-210.

85 Hendriksz C.J., Al-Jawad M., Berger K.I. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA // *J Inherit Metab Dis*. – 2013. - №36(2). – P. 309–322.

86 Leighton S.E., Papsin B., Vellodi A., Dinwiddie R., Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2001. - №58. – P. 127–138.

87 Nashed A., Al-Saleh S., Gibbons J., et al. Sleep-related breathing in children with mucopolysaccharidosis // *J Inherit Metab Dis*. – 2009. - №32. – P. 544-550.

88 Santamaria E., Andreucci M.V., Parenti G., Polverino M., Viggiano D., Montella S., Cesaro A., Ciccarelli R., Capaldo B., Andria G. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidosis: Polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings // *Journal of Inherited Metabolic diseases*. - 2007. - №30 (5). – P. 743-749.

89 Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI // *Pediatrics*. – 2007. - №120. – P. 405-418.

90 Wraith J.E., Scarpa M., Beck M. et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy // *Eur J Pediatr*. - 2008. - №167. – P. 267-277.

91 Santamaria F., Andreucci M.V., Parenti G., Polverino M., Viggiano D., Montella S., Cesaro A., Ciccarelli R., Capaldo B., Andria G. Upper airway obstructive disease in mucopolysaccharidoses: polysomnography, computed tomography and nasal endoscopy findings // *J Inherit Metab Dis*. – 2007. - №30. – P. 743–749.

92 Burhanettin Gonuldas, Taner Yılmaz, H. Serap Sivri, K. Safak Gucer, Kamer Kilinc, G. Aydan Genc et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2014. - №78. - P. 944–949.

- 93 Шарипова М.Н., Тулебаева А.К. Синдром обструктивного апноэ сна у ребенка с мукополисахаридозом I типа // Педиатрия и детская хирургия. – 2017. - №3. – С. 25-29.
- 94 Capdevila O.S., Kheirandish-Gozal L., Dayyat E., Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes // Proc Am Thorac Soc. – 2008. - №5. – P. 274-282.
- 95 Lin H.Y., Chen M.R., Lin C.C. et al. Polysomnographic characteristics in patients with mucopolysaccharidoses // *Pediatr Pulmonol.* – 2010. - №45. – P. 1205-1212.
- 96 Júlia de Carvalho Lopes, Angelina Xavier Acosta, Regina Terse-Ramos. Polysomnographic Characteristics of Patients with Mucopolysaccharidosis VI Undergoing Enzyme Replacement Therapy // *J Sleep Med Disord.* – 2015. - №2. – P. 1016-1021.
- 97 Motamed M., Thorne S., Narula A. Treatment of otitis media with effusion in children with Mucopolysaccharidoses // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* – 2000. - №53. – P. 121–124.
- 98 Ruckenstein M.J., MacDonald R.E., Clarke J.T.R., Forte V. The management of otolaryngological problems in the mucopolysaccharidoses: a retrospective review // *J Otolaryngol.* – 1991. - №20. – P. 177-183.
- 99 Liapi A., Dhanasekar G., Turner N.O. Role of revision adenoidectomy in paediatric otolaryngological practice // *J. Laryngol. Otol.* – 2006. - №120. – P. 219–221.
- 100 Valstar M.J., Ruijter G.J., van Diggelen O.P. et al. Sanfilippo syndrome: a mini-review // *J Inherit Metab Dis.* – 2008. - №31. – P. 240-252.
- 101 Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses // *The metabolic bases of inherited disease.* – 2001. - №8. – P. 3421-3452.
- 102 Wraith J.E. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis // *I. Expert Opin Pharmacother.* – 2005. - №6. – P. 489-506.
- 103 Nayak D.R., Balakrishnan R., Adolph S. Endoscopic adenoidectomy in a case of Scheie syndrome (MPS IH) // *Int J Pediatr Otorhino-laryngol.* – 1998. - №44. – P. 177-181.
- 104 Mesolella M., Cimmino M., Cantone E., Marino A., Cozzolino M., Della Casa R., Parenti G., Iengo M. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience // *ACTA otorhinolaryngologica italiana.* - 2013. - №33. – P. 267-272.
- 105 Schwartz I.V.D., Ribeiro M.D., Mota J.G. et al. A clinical study of 77 patients with mucopolisaccharidosis type II // *Acta Paediatrica.* – 2007. - №96. – P. 63-70.
- 106 Peck J.E. Hearing loss in Hunter's syndrome – mucopolysaccharidosis II // *Ear and Hearing.* - 1984. - №5. – P. 243-246.
- 107 Pfaunder Kittel G. Hurler disease or gargoylism from the otorhinolaryngological perspective // *Z. Laryngol. Rhinol. Otol.* – 1963. - №42. – P. 206–217.

108 Fisch L. Syndromes associated with hearing loss / in: H.A. Beagley (Ed.). *Audiology and Audiological Medicine*. – Oxford: Oxford University Press, 1982.- Vol. 2. – P. 595–639.

109 Simonaro C.M., Ge Y. Eliyahu, He X. Jepsen, Schichman E.H. Involvement of the Toll like receptor 4 pathway and use of TNF- α antagonists for treatment of the mucopolysaccharidosis // *Proc National Academy Science USA*. - 2010. - №1. –P. 222-227.

110 Opoka-Winiarska V., Jurecka A., Emeryk A., Tylki-Szymanska A. Osteoimmunology in mucopolysaccharidosis type I, II, VI and VIII. Immunological regulation of the isteoarticular system in the course of metabolic inflammation // *Osteoarthritis and Cartilage Journal*. – 2013. - №21. – P. 1813-1823.

111 Oussoren E., Brands M.M.M.G., Ruijter G.J.G., van der Ploeg A.T., Reuser A.J.J. Bone, joint and tooth development in mucopolysaccharidoses: relevance to therapeutic options // *Biochimica et Biophysica Acta Journal*. – 2011. - №1812(11). – P. 1542-1556.

112 Lorne A.Clarke. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: gycosaminoglycan storage is merely the instigator // *Rheumatology Journal*. – 2011. - №50 (5). – P. 13-18.

113 Holt J., Poe M.D., Escolar M.L. Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II // *Journal Pediatr*. – 2011. - №159. – P. 320–326.

114 Zafeiriou D.I., Batzios S.P. Brain and spinal MR Imaging findings in mucopolysaccharidoses: A review // *American Journal of Neuroradiology*. – 2013. - №34(1). – P. 5-13.

115 Muenzer J., Beck M., Eng C.M., Escolar M.L., Giugliani R., Guffon N.H., Harmatz P., Kamin W., Kampmann C., Koseoglu S.T. et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome // *Pediatrics*. – 2009. - №124(6). – P. 1228–1239.

116 Manara R., Priante E., Grimaldi M., Santoro L., Astarita L., Barone R., Concolino D. et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy // *J Inherit Metab Dis*. – 2011. - №34(3). – P. 763–780.

117 Schwartz I.V, Ribeiro M.G, Mota J.G, Toralles M.B., Correia P., Horovitz D. et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II // *Acta Paediatr Suppl*. – 2007. - №96(455). – P. 63–70.

118 Al Sawaf S., Mayatepek E., Hoffmann B. Neurological findings in Hunter disease: pathology and possible therapeutic effects reviewed // *J Inherit Metab Dis*. – 2008. - №31. – P. 473–80.

119 Ashworth J.L., Biswas S., Wraith E., Lloyd I.C. The ocular features of the mucopolysaccharidoses // *Eye Journal*. – 2006. - №20(5). – P. 553-563.

120 Roberto Giugliani, Andressa Federhen, Maria Verônica Muñoz Rojas, Taiane Vieira, Osvaldo Artigalás, Louise Lapagesse Pinto. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment // *Genet. Mol. Biol*. – 2010. - №33 (4). – P. 589-604.

121 Thomas J. A., Lehman Nicole Miller Becky Norquist Lisa Underhill Joan Keutzer. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses // *Rheumatology*. – Oxford, 2011. - №50 (5). - P. 41-48.

122 Маянский Н.А., Блинова Т.А., Подклетнова Т.В., Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кузенкова Л.М. Количественное определение гликозаминогликанов в моче у референсных индивидов и пациентов с мукополисахаридозом с помощью диметилметиленового синего // *Вопросы диагностики и педиатрии*. – 2013. - №6. – С. 21-26.

123 de Jong J.G., Hasselman J.J., van Landeghem A.A., Vader H.L., Wevers R.A. The spot test is not a reliable screening procedure for mucopolysaccharidoses // *Clin Chem*. – 1991. - №37(4). – P. 572-575.

124 Hobbs J.R., Hugh-Jones K., Barrett A.J. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation // *Lancet*. – 1981. - №2. – P. 709-712.

125 Staba S.L., Escolar M.L., Poe M. et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome // *N Engl J Med*. – 2004. - №350. – P. 1960-1969.

126 Vassili Valayannopoulos¹ and Frits A. Wijburg² Therapy for the mucopolysaccharidoses // *Rheumatology*. – 2011. - №50. – P. 49-59.

127 Moore D., Connock M.J., Wraith E. 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.

128 Staba S.L., Escolar M.L., Poe M., Kim Y., Martin P.L., Szabolcs P., Allison-Thacker J., Wood S., Wenger D.A., Rubinstein P., Hopwood J.J., Krivit W., Kurtzberg J. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome // *Engl J Med*. – 2004. - №350 (19). – P. 1960-1969.

129 Boelens J.J., Wynn R.F., O Meara A., Veys P., Bertrand Y., Souillet G. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure // *Bone Marrow Transplant*. – 2007. - №40 (3). – P. 225-233.

130 Aldenhoven M., Boelens J.J., de Koning T.J. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2008. - №14 (5). – P. 485-498.

131 Prasad V.K., Mendizabal A., Parikh S.H., Szabolcs P., Driscoll T.A., Page K. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes // *J Blood*. – 2008. - №112(7). – P. 2979-2989.

132 Cox G.F., Harris W., Harkins K. et al. International patient survey demonstrates treatment satisfaction for mucopolysaccharidosis // *I. Mol Genet Metab*. – 2009. - №96. – S. 19.

133 Boelens J.J., Prasad V.K., Tolar J., Wynn R.F., Peters C. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders // *Pediatr Clin North Am*. – 2010. - №57. – P. 123-45.

- 134 Prasad V.K., Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses // *Semin Hematol.* – 2010. - №47. – P. 59-69.
- 135 Guffon N., Bertrand Y., Forest I. et al. Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years // *J Pediatr.* – 2009. - №154. – P. 733-736.
- 136 Lee V., Li C.K., Shing M.M. et al. Umbilical cord blood transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI) // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. - №26. – P. 455-458.
- 137 Martin R., Beck M., Eng C. et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Pediatrics.* - 2008. - №121. – P. 377-386.
- 138 Yamada Y., Kato K., Sukegawa K. et al. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation // *Bone Marrow Transplant.* – 1998. - №21. – P. 629-634.
- 139 Martin R., Beck M., Eng C., Giugliani R., Harmatz P., Muñoz V., Muenzer J. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Pediatrics.* – 2008. - №121(2). – P. 377-386.
- 140 Boelens J.J., Rocha V., Aldenhoven M. et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with hurler syndrome // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2009. - №15. – P. 618-625.
- 141 Pravin P., Yasuyuki S., Akemi T., Hiromasa Y., Shunichi K., Tsutomu S. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell therapy on growth in patients with Hunter syndrome // *Mol Genet Metab Rep.* – 2014. - №1. – P. 184–196.
- 142 Giugliani R., Harmatz P., Wraith J.E. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI // *Pediatrics.* – 2007. - №120 (2). – P. 405-418.
- 143 Aldenhoven M., Boelens J.J., de Koning T.J. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant.* - 2008. - №14. - P. 485-498.
- 144 Staba S.L., Escolar M.L., Poe M. et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome // *N Engl J Med.* – 2004. - №350. – P. 1960-1969.
- 145 Clarke L.A., Wraith J.E., Beck M., Kolodny E.H., Muenzer G.M.J. et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis // *I. Pediatrics.* – 2009. - №123. – P. 229–240.
- 146 Wraith J.E., Beck M., Lane R., van der Ploeg A., Shapiro E., Xue Y. et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase) // *Pediatrics.* – 2007. - №120. – P. 37–46.
- 147 Wraith J.E., Clarke L.A., Beck M., Kolodny E.H., Pastores G.M., Muenzer J. 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. – P. 581–588.

148 Harmatz P., Giugliani R., Schwartz I., Guffon N., Teles E.L., Miranda M.C. et al., Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study // *J. Pediatr.* – 2006. - №148. – P. 533–539.

149 Harmatz P., Giugliani R., Schwartz I.V., Guffon N., Teles E.L., Miranda M.C. et al., Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase // *Mol. Genet. Metab.* - 2008. - №94. – P. 469–475.

150 Harmatz P., Yu Z.F., Giugliani R., Schwartz I.V., Guffon N., Teles E.L. 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.

151 Muenzer J., Beck M., Eng C.M., Giugliani R., Harmatz P., Martin R. et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome // *Genet. Med.* – 2011. - №3. – P. 95–101.

152 Muenzer J., Beck M., Giugliani R., Suzuki Y., Tylki-Szymanska A., Valayannopoulos V. et al., Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey // *Genet. Med.* – 2011. - №13. – P. 102–109.

153 Muenzer J., Wraith J.E., Beck M., Giugliani R., Harmatz P., Eng C.M. 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.

154 Qi Y., Musson D.G., Schweighardt B. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of elosulfase alfa, an enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome // *Clin Pharmacokinet.* – 2014. - №53. - P. 1137-1147.

155 Dvorak-Ewell M., Wendt D., Hague C. et al. Enzyme replacement in a human model of mucopolysaccharidosis IVA in vitro and its biodistribution in the cartilage of wild type mice // *PLoS One.* – 2010. - №5 (8). – P. 12194.

156 Wraith J.E., Scarpa M., Beck M. et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy // *Eur J Pediatr.* – 2008. - №167. – P. 267-277.

157 Tylki-Szymanska A., Jurecka A., Zuber Z., Rozdzyńska A., Marucha J., Czartoryska B. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis II from 3 months of age: a 3-year follow-up // *Acta Paediatr.* – 2012. - №101. – P. 42–47.

158 Bonnicksen C., Dearani J., Schaff H., Abel M., Connolly H. Surgical intervention in mucopolysaccharidosis related valvular heart diseases // *Journal of American College of Cardiology.* – 2013. - №61 (10). – P. 1935.

159 Намазова-Баранова Л.С., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К., Алтунин В.В., Кузенкова Л.М., Чернавина Е.Г. и соавт. Синдром обструктивного апноэ во

сне у детей с мукополисахаридозом II типа (синдром Хантера) // Педиатрическая фармакология. – 2013. - №10. – P. 76-81.

160 Muenzer J., Beck M., Eng C.M. et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome // *Pediatrics*. – 2009. - №124. – P. 1228-1239.

161 Muenzer J., Wraith J.E., Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines // *Pediatrics*. – 2009. - №123. – P. 19-29.

162 Clarke L.A., Wraith J.E., Beck M., Kolodny E.H., Pastores G.M., Muenzer J. et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis // *I. Pediatrics*. – 2009. - №123(1). – P. 229–240.

163 Sifuentes M. A Follow-Up Study of MPS I Patients Treated With Laronidase Enzyme Replacement Therapy for 6 Years // *Mol Genet Metab*. – 2006. - №90 (2). – P. 171-180.

164 Sardón O., Pardos C.G., Mintegui J., Ruiz E.P., Coll M.J., Chabás A. Evolución de dos pacientes con Síndrome de Hurler en tratamiento con enzima recombinante humana α -L-iduronidasa // *An Pediatr (Barc)*. – 2005. - №63. – P. 61-67.

165 Thomas J.A., Jacobs S., Kierstein J., Van Hove J. Outcome after three years of laronidase enzyme replacement therapy in a patient with Hurler syndrome // *J Inher Metab Dis*. - 2006. - №29 (6). – P. 762.

166 Frawley G., Fuenzalida D., Donath S., Yapfite-Lee J., Peters H. A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidoses // *Paediatr Anaesth*. – 2012. - №22 (8). – P. 737-744.

167 Braunlin E.A., Berry J.M., Whitley C.B. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I // *Am. J. Cardiol*. – 2006. - №98. – P. 416–418.

168 Brands M.M., Frohn-Mulder I.M., Hagemans M.L., Hop W.C., Oussoren E., Helbing W.A., van der Ploeg A.T. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI // *J. Inher. Metab. Dis*. – 2013. - №36 (2). – P. 227–234.

169 Wraith J.E., Beck M., Lane R. et al. Enzyme replacement therapy in Mucopolysaccharidosis I patients less than 5 years old: results of a multinational study of recombinant human α -L-Iduronidase (laronidase). - *Pediatrics*, 2007. – 120. - P.37-46.

170 Jakobkiewicz-Banecka J., Wegrzyn A., Wegrzyn G. Substrate deprivation therapy: a new hope for patients suffering from neuronopathic forms of inherited lysosomal storage diseases // *J Appl Genet*. – 2007. - №48. – P. 383-388.

171 Tylki-Szymanska A., Marucha J., Jurecka A., Syczewska M., Czartoryska B. Efficacy of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients // *J. Inher. Metab. Dis*. – 2010. - №33. – P. 151–157.

172 Ana Paula Fiuza Funicello Dualibia, Ana Maria Martins, Gustavo Antônio Moreirab, Marisa Frasson de Azevedoa, Reginaldo Raimundo Fujita, Shirley Shizue Nagata Pignatari. The impact of laronidase treatment in otolaryngological

manifestations of patients with mucopolysaccharidosis // *Braz J Otorhinolaryngol.* – 2016. - №82. – P. 522-528.

173 Tokic V., Barisic I., Huzjak N., Petkovic G., Fumic K., Paschke E. Enzyme replacement therapy in two patients with an advanced severe (Hurler) phenotype of mucopolysaccharidosis // *I. Eur JPediatr.* – 2007. - №166. – P. 727-732.

174 Clarke L.A., Wraith J.E., Beck M., Kolodny E.H., Pastores G.M., Muenzer J. Aldurazyme® enzyme replacement therapy for MPS I: 48-week extension data // *Am J Hum Genet.* – 2003. - №73. – P. 623.

175 Schachern P.A., Shea D.A., Papparella M.M. Mucopolysaccharidosis IH (Hurler's Syndrome) and human temporal bone histopathology // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1984. - №93. – P. 65-69.

176 Muenzer J., Wraith J.E., Beck M., Giugliani R., Harmatz P., Eng C.M. 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.

177 Muenzer J., Beck M., Eng C.M., Giugliani R., Harmatz P., Martin R. et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome // *Genet. Med.* – 2011. - №13. – P. 95–101.

178 Wyatt K., Henley W., Anderson L., Anderson R., Nikolaou V., Stein K., Klinger L. et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders // *Health Technol Assess.* – 2012. - №16(39). – P. 1–543.

179 Brands M.M., Frohn-Mulder I.M., Hagemans M.L., Hop W.C., Oussoren E., Helbing W.A., van der Ploeg A.T. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI // *J Inherit Metab Dis.* – 2013. - №36(2). – P. 227–234.

180 Christina Lampe, Ann-Kathrin Bosserhoff, Barbara K. Burton, Roberto Giugliani, Carolina F. de Souza, Camila Bittar et al. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series // *J Inherit Metab Dis.* – 2014. - №37. – P. 823–829.

181 Okuyama T., Tanaka A., Suzuki Y., Ida H., Tanaka T., Cox G.F. et al. Japan Elaprase 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.

182 Rosella Tomanin, Alessandra Zanetti, Francesca D'Avanzo, Angelica Rampazzo, Nicoletta Gasparotto et al. Clinical efficacy of Enzyme Replacement Therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* - 2014. - №9. – P. 129-145.

183 Schulze-Frenking G., Jones S.A., Roberts J., Beck M., Wraith J.E. Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II // *J Inherit Metab Dis.* – 2011. - №34(1). – P. 203-208.

184 Muenzer J., Wraith J.E., Beck M., Giugliani R., Harmatz P., Eng C.M., Vellodi A., Martin R. et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy

with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) // *Genet Med.* – 2006. - №8(8). – P. 465–473.

185 Lammers A.E., Hislop A.A., Flynn Y., Haworth S.G. The 6-minute walk test: normal values for children of 4–11 years of age // *Arch Dis Child.* – 2008. - №93. – P. 464–468.

186 Li A.M., Yin J., Au J.T. et al. Standard reference for the six-minute walk test in healthy children aged 7 to 16 years // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2007. - №176. – P. 174–180.

187 Paul R. Harmatz, Eugen Mengel, Tarekegn Geberhiwot, Nicole Muschol, Christian J. Hendriksz, Barbara K. Burton. Impact of Elosulfase Alfa in Patients with MorquioA Syndrome Who Have Limited Ambulation: An Open-Label, Phase 2 Study // *Am J Med Genet.* – 2016. - №173(A). – P. 375–383.

188 Harmatz P. et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4- sulfatase // *Pediatrics.* - 2005. - №115(6). – P. 681–689.

189 Harmatz P. et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome) // *J Pediatr.* – 2004. - №144 (5). – P. 574–580.

190 Paul Harmatz, Zi-Fan Yu, Roberto Giugliani, Ida Vanessa D. Schwartz, Nathalie Guffon, Elisa Leão Teles 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.

191 Hsiang-Yu Lin, Chih-Kuang Chuang, Chung-Hsing Wang, Yin-Hsiu Chien, Yu-Mei Wang, Fuu-Jen Tsai, Yen-Yin Chou et al. Long-term galsulfase enzyme replacement therapy in Taiwanese mucopolysaccharidosis VI patients: A case series // *Molecular Genetics and Metabolism.* – 2016. - №7. – P. 63–69.

192 Braunlin E., Rosenfeld H., Kampmann C., Johnson J., Beck M., Giugliani R. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy // *J Inherit Metab Dis.* – 2013. - №36. – P. 385–394.

193 Brands M.M., Frohn-Mulder I.M., Hagemans M.L., Hop W.C., Oussoren E., Helbing W.A., van der Ploeg A.T. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2013. - №36(2). – P. 227–234.

194 Elapraser® (idursulfase) Solution for Intravenous Infusion Prescribing Information. – Cambridge: Shire Human Genetic Therapies, 2013.

195 Aldurazyme (laronidase) solution for intravenous infusion prescribing information. – Cambridge: BioMarin Pharmaceutical; Novato; Genzyme Corporation, 2011.

196 Gabrielli O., Clarke L.A., Bruni S., Coppa G.V. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics.* – 2010. - №125. – P. 183–187.

- 197 Tylki-Szymanska A., Jurecka A., Zuber Z., Rozdzyńska A., Marucha J., Czartoryska B. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis II from 3 months of age: a 3-year follow-up // *Acta Paediatr.* – 2012. - №101. – P. 42–47.
- 198 Wraith J.E., Beck M., Giugliani R., Clarke J., Martin R., Muenzer J. Initial report from the Hunter Outcome Survey // *Genet. Med.* – 2008. - №10. -P. 508–516.
- 199 Muenzer J., Beck M., Giugliani R., Suzuki Y., Tylki-Szymanska A., Valayannopoulos V. et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey // *Genet. Med.* – 2011. - №13. – P. 102–109.
- 200 Alcalde-Martin C., Muro-Tudelilla J.M., Cancho-Candela R., Gutierrez-Solana L.G., Pintos-Morell G., Marti-Herrero M. et al., First experience of enzyme replacement therapy with idursulfase in Spanish patients with Hunter syndrome under 5 years of age: case observations from the Hunter Outcome Survey (HOS) // *Eur. J. Med.Genet.* – 2010. - №53. – P. 371–377.
- 201 McGill J.J., Inwood A.C., Coman D.J., Lipke M.L., de Lore D., Swiedler S.J. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age—a sibling control study // *Clin. Genet.* – 2010. - №77. – P. 492–498.
- 202 McGill J.J., Inwood A.C., Coman D.J., Lipke M.L. et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age—a sibling control study // *Clin. Genet.* – 2010. - №77. – P. 492-498.
- 203 Furujo M., Kubo T., Kosuga M., Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI // *Mol. Genet. Metab.* – 2011. - №104. – P. 597-602.
- 204 Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses // *Mol. Genet. Metab.* – 2014. - №111. – P. 63-72.
- 205 Leal G.N., de Paula A.C., Morhy S.S., Andrade J.L. et al. Advantages of early replacement therapy for mucopolysaccharidosis type VI: echocardiographic follow-up of siblings // *Cardiol. Young.* – 2014. - №24. – P. 229-235.
- 206 Franco J.F., Soares D.C., Torres L.C., Leal G.N., Cunha M.T., Honjo R.S. et al. Impact of early enzyme-replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: results of a long-term follow-up of Brazilian siblings // *Genet. Mol. Res.* – 2016. -№15 (1). – P. 1-6, gmr 15017850.
- 207 Martins Anna Maria, Dualibi Anna Paula, Denise Norato, Edna Tiemi Takata, Emerson S.Santos, Gilda porta. Guidelines for the management of Mucopolysaccharidosis type I // *The Journal of Pediatrics.* – 2009. - №155 (4). – P. 32-46.
- 208 Muenzer J., Wraith J.E., Clarke L.A. International Consensus Panel on the Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines // *Pediatrics.* – 2009. - №123. – P. 19–29.
- 209 Maurizio Scarpa, Zsuzsanna Almassy, Michael Beck, Olaf Bodamer, Iain A Bruce, Linda De Merleir, Nathalie Guffon. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of rare diseases // *Orphanet J.Rare Disease.* – 2011. - №6. – P. 72-90.

210 American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six minute walk test // American Journal of respiratory and critical care medicine. – 2002. - №166. – P. 111-117.

211 Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society // Am. Rev. Respir. Dis. – 1991. - №144. – P. 1202–1218.

212 Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Пособие для врачей. Spiрографическая диагностика нарушений вентиляционной функции легких. - Благовещенск, 2013. - Издание 2.

213 Adam Golda, Agnieszka Jurecka, Violetta Opoka-Winiarska, Anna Tyłki-Szymanska. Mucopolysaccharidosis type VI: a cardiologist's guide to diagnosis and treatment // International Journal of Cardiology. – 2012. - №167 (1). – P. 1-10.

214 Гржибовский А.М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. – 2008. - №1. – С. 52-58.

215 Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике // Проблемы эндокринологии. – 2009. - №5. – P. 48-55.

216 Pollard L.M., Jones J.R., Wood T.C. Molecular characterization of 355 mucopolysaccharidosis patients' reveals 104 novel mutations // Journal of Inherited Metabolic Disease. – 2013. - №36. – P. 179-187.

217 Beesley C.E., Meaney C.A., Greenland G., Adams V., Vellodi A., Young E.P., Winchester B.G. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations // Human Genetics. – 2001. - №109. – P. 503-511.

218 Froissart R., Maire I., Millat G., Cudry S., Birot A.M. Identification of iduronate sulfatase gene alterations in 70 unrelated Hunter patients // Clin.Genetics. - 1998. - №53 (5). – P. 362-368.

219 Rathmann M., Bunge S., Beck M., Kresse H., Tyłki-Szymanska A. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): mutation "hot spots" in the iduronate-2-sulfatase gene // Am.J.Human.Genet. – 1996. - №59 (6). – P. 1202-1209.

220 Brusius-Facchin A.C., Schwartz I.V., Zimmer C., Ribeiro M.G., Acosta A.X., Horovitz D. Mucopolysaccharidosis type II: identification of 30 novel mutations among Latin American patients // Mol.Gen.Metabol. – 2014. - №111 (2). – P. 133-138.

221 Alcántara-Ortigoza M.A., Garcia de Teresa B., Gonzales del Angel A., Berumen J., Guardado Estrada M. Wide allelic heterogeneity with predominance of large IDS gene complex rearrangements in a sample of Mexican patients with Hunter syndrome // Clin. Genet. – 2016. - №89 (5). – P. 574-583.

222 Flomen R.H., Green P.M., Bentley D.R., Gianelli F., Green E.P. Detection of point mutations and a gross deletion in six Hunter syndrome patients // Genomics. – 1992. - №13 (3). - P. 543-550.

223 Lualdi S., Di Rocco M., Corsolini F., Spada M., Bembi B., Battini R. Identification of nine new IDS alleles in mucopolysaccharidosis II. Quantitative evaluation by real-time RT-PCR of mRNAs sensitive to nonsense-mediated and

nonstop decay mechanisms // *Biochim.Biophys. Acta.* – 2006. - №1762 (4). – P. 478-484.

224 Timms K.M., Hucket L.E., Belmont J.W., Shapira S.K. DNA deletion confined to the iduronate-2-sulfatase promoter abolishes IDS gene expression // *Human.Mutat.* – 1998. - №11 (2). – P. 121-126.

225 Lualdi S., Regis S., Di Rocco M., Corsolini F., Stroppiano M., Antuzzi D. Characterization of iduronate-2-sulfatase gene-pseudogene recombinations in eight patients with Mucopolysaccharidosis type II revealed by a rapid PCR-based method // *Human. Mutat.* – 2005. - №25 (5). – P. 491-497.

226 Morrone A., Caciotti A., Arwood R., Davidson K., Du C., Harmatz P. Morquio A syndrome-associated mutations: a review of alterations in the GALNS gene and a new locus-specific database // *Hum.Mutat.* – 2014. - №35 (11). – P. 1271-1279.

227 Bunge S., Kleijer W.J., Tylki-Szymanska A., Beck M., Tomatsu S., Fukuda S. Identification of 31 novel mutations in the N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene reveals excessive allelic heterogeneity among patients with Morquio A syndrome // *Hum.Mutat.* – 1997. - №10(3). – P. 223-232.

228 Ogawa T., Tomatsu S., Fukuda S., Yamagishi A., Kondo N., Suzuki Y. Oru T. Mucopolysaccharidosis IVA: screening and identification of mutations of the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene // *Hum.Mol.Genet.* – 1995. - №4(3). – P. 341-349.

229 Lee N.H., Cho S.Y., Maeng C.H., Jeon T.Y., Sohn Y.B., Park H.D. Clinical, radiologic, and genetic features of Korean patients with Mucopolysaccharidosis IVA // *Korean J.Pediatr.* – 2012. - №55(11). – P. 430-437.

230 Karageorgos L., Brooks D.A., Pollard A., Hein L.K., Clements P.R., Beck M., Harmatz P., Guigliani R. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients // *Hum.Mutat.* – 2007. - №28 (9). – P. 897-903.

231 Zheng J., Huang Y., Zhao X., Sheng H., Li X., Mao X. Analysis of clinical features and arylsulfatase B gene mutation in thirteen Chinese children with mucopolysaccharidosis type VI // *Zhonqhua Er.Ke.Za.Zhi.* – 2014. - №52(6). – P. 403-408.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Пациенты с МПС I типом.

Пациент Журсинова Зарина, 6 лет.

Ребенок от 2 беременности, 2 родов. Вес при рождении – 2900гр. Ходить ребенок начал в 1 год 2 мес, говорить в 1 год. В возрасте 6 лет в ННЦМД на основании результатов энзимодиагностики: сниженной активности фермента альфа-L-идуронидазы и установленной мутации с.1709A>T в гене *IDUA* был установлен диагноз Мукополисахаридоз I типа. Наследственность отягощена: у родной сестры установленный МПС I. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ. Операции: устранения пупочной грыжи в возрасте 5 лет. Морфофенотип: макроцефалия, короткая шея. Килевидная деформация грудной клетки. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца умеренно приглушены, ритм правильный. Живот умеренно увеличен в объеме, печень, селезенка не увеличены. Интеллектуальное развитие ребенка соответствует возрасту. ФЗТ препаратом Ларонидаза (Альдуразим).

Таблица А1

Метод исследования	Показатель	Исходные	ФЗТ 2 год, возраст 8 лет
Антрометрия	Рост (см)	114	124
Размеры печени	ВПД (мм)	93	52
	ВЛД (мм)	53	13
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	68,5	43,8
	ФВ (%)	61	56
	МЖП (мм)	6,5	8
	ТЗСЛЖ (мм)	7	9
	МК	недостаточность I ст	недостаточность I ст
	АК	патологии нет	Патологии нет
R-грамма ОГК	КТИ (%)	46	50
Спирография	FVC (%)	79	63
	FEV1 (%)	81	63
	MEF75 (%)	75	61
	MEF50 (%)	54	58
	MEF 25 (%)	57	37
Заключение спирографии		Нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу, легкой степени	Нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу, средней степени.
МРТ ГМ и ШОП		Органические изменения в головном мозге	
6МТХ (м)		380	388

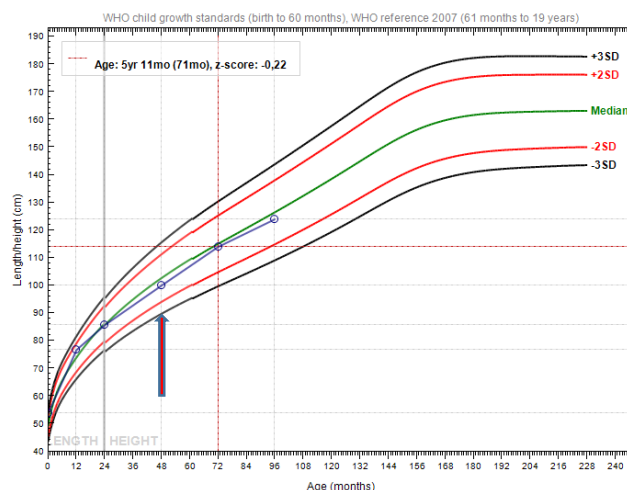


Рисунок А 1 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Журсинова Рауана, 8 лет.

Ребенок от 1 беременности, 1 родов. Вес при рождении – 2950гр. Ребенок начал ходить в возрасте 1год 2 мес, говорить простые слова с 6 мес. Учитывая задержку в росте, ребенок наблюдался у эндокринолога по месту жительства с диагнозом «Гипотиреоз», получал терапию эутироксом, однако без эффекта. В возрасте 8 лет в ННЦМД на основании результатов энзимодиагностики: снижена активность фермента альфа-L-идуронидазы и установления гомозиготной утации с.1709A>T в гене *IDUA* был установлен диагноз Мукополисахаридоз I типа. Перенесенные заболевания: частые отиты; аденоидэктомия дважды в возрасте 5 лет и 6 лет; удаление пупочной грыжи в возрасте 5 лет. Наследственность отягощена у родной сестры установленный МПС I. Физическое развитие с легкой задержкой, интеллектуальное развитие соответствует возрасту. Морфофенотип: макроцефалия, короткая шея. Костно-суставная система: контрактуры не отмечены. Килевидная грудная клетка. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца умеренно приглушены, ритм правильный.

ФЗТ препаратом Ларонидаза (Альдуразим)

Таблица А 2

Метод исследования	Показатель	Исходные	ФЗТ 2 год, возраст 10 лет
1	2	3	4
Антропометрия	Рост (см)	118	125
Размеры печени	ВПД (мм)	90	52
	ВЛД (мм)	44	12
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	65,9	66
	ФВ (%)	65	64
	МЖП (мм)	5,7	7,5
	ТЗСЛЖ (мм)	8	10
	МК	недостаточность I ст	недостаточность I ст
	АК	патологии нет	патологии нет
Р-грамма ОГК	КТИ (%)	50	50

Продолжение таблицы А 2

1	2	3	4
Спирография	FVC (%)	86	69
	FEV1 (%)	89	64
	MEF75 (%)	77	54
	MEF50 (%)	73	56
	MEF 25 (%)	63	52
Заключение спирографии		Нарушения вентиляционной способности легких по смешанному типу, легкой степени	Нарушения вентиляционной способности легких по смешанному типу, средней степени тяжести
МРТ ГМ и ШОП		Органические Изменения в головном мозге	
6МТХ (м)		378	385

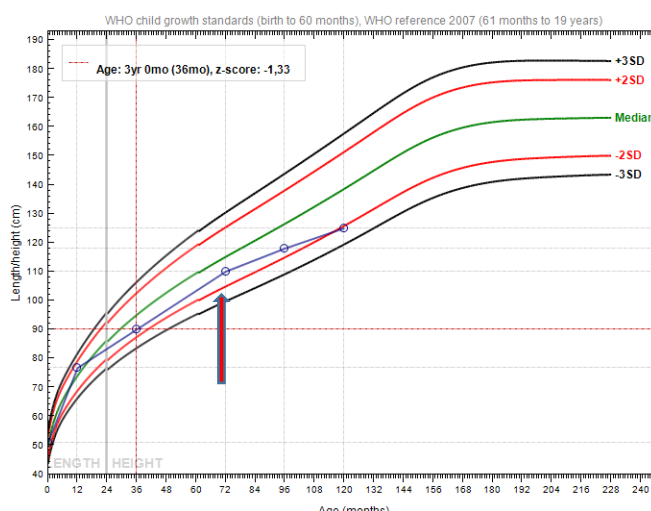


Рисунок А 2 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Зикиряев Шухрат, 9 лет.

Ребенок от 3 беременности, 3 родов. Вес при рождении – 3300гр. Рожден от родственного брака. С 4 лет ребенок стал отставать в физическом развитии. В возрасте 4 лет в Генетическом центре Республики Узбекистан был выставлен диагноз Мукополисахаридоз I, позже в 2011 году в возрасте 11 лет диагноз был подтвержден результатом энзимодиагностики в НЦПиДХ МЗ РК. Имеет место задержка в физическом развитии. Интеллект у ребенка сохранен, посещает общеобразовательную школу, успеваемость хорошая. Морфофенотип: гипостатура, макроцефалия, короткая шея, гаргоилизм. Макроглоссия, зубы крупные, широко расставленные. Гипертрихоз, низкий рост волос. Гипоплазия туловища. Контрактуры всех групп суставов 1-2ст, множественный дизостоз. Грудная клетка деформирована, веслообразные ребра. Кисть в виде «когтистой лапы». Вальгусная деформация нижних

конечностей. Стопы широкие, с короткими и широкими пальцами. Носовое дыхание затруднено, храп во сне. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца умеренно приглушены, мягкий систолический шум на верхушке. Живот увеличен в объеме, гепатомегалия. Пупочная, пахово-мошоночная грыжи. ФЗТ препаратом Ларонидаза (Альдуразим)

Таблица А 3

Метод исследования	Показатель	До начала ФЗТ	ФЗТ 2 год, возраст 11 лет	ФЗТ 3 год, возраст 12 лет
Антрометрия	Рост (см)	107	110	113
Размеры печени	ВПД (мм)	88	82	84
	ВЛД (мм)	63	52	49
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	43,8	67,6	70
	ФВ (%)	77	67	65
	МЖП (мм)	8,9	7,6	7,7
	ТЗСЛЖ (мм)	11,9	9	8,9
	МК	Недостаточность I ст	Недостаточность I ст	Недостаточность I-II ст
	АК	уплотнен	уплотнен	уплотнен
R-грамма ОГК	КТИ (%)	63	62	62
Спирография	FVC (%)		46	51
	FEV1 (%)		52	57
	MEF75 (%)		78	103
	MEF50 (%)		85	110
	MEF25 (%)		86	88
Заключение спирографии			Нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу средней степени	Нарушение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу средней степени
МРТ ГМ и ШОП		Смешанная гидроцефалия компенсированная форма. Атрофические изменения коры головного мозга.		Смешанная гидроцефалия компенсированная форма. Атрофические изменения коры головного мозга.
6МТХ		300	310	315

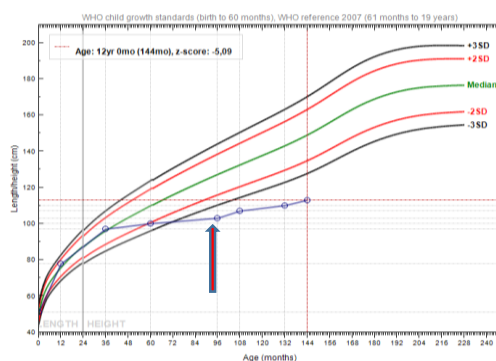


Рисунок А 3 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Зикиряева Шарапат, 15 лет.

Ребенок от 2 беременности, 2 родов. Вес при рождении – 3300гр. Рожден от близкородственного брака. В возрасте 10 лет в Генетическом центре Республики Узбекистан был выставлен диагноз МПС I, позже в 2011 году в возрасте 11 лет диагноз был подтвержден результатом энзимодиагностики в НЦПиДХ МЗ РК. Отмечается задержка в физическом развитии. Интеллект у ребенка сохранен, посещает общеобразовательную школу, успеваемость хорошая. Морфофенотип: гипостатура, макроцефалия, короткая шея, гаргоилизм. Гипертрихоз, низкий рост волос. Гипоплазия туловища. Макрогlossия, зубы крупные, широко расставленные. Контрактуры всех групп суставов 1-2ст, множественный дизостоз. Вальгусная деформация нижних конечностей. Стопы широкие, с короткими и широкими пальцами. Носовое дыхание затруднено, храп во сне. Грудная клетка деформирована, веслообразные ребра. Кисть в виде «когтистой лапы». Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца умеренно приглушены, систолический шум на верхушке. Живот умеренно увеличен в объеме, гепатомегалия, пупочная грыжа. Помутнение роговицы. ФЗТ препаратом Ларонидаза (Альдуразим).

Таблица А 4

Метод исследования	Показатель	До начала ФЗТ	ФЗТ 1 год, возраст 16лет
1	2	3	4
Антропометрия	Рост (см)	104	106
Размеры печени	ВПД (мм)	106	97
	ВЛД (мм)	57	64
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	89	80
	ФВ (%)	72	57
	МЖП (мм)	7,9	9,1
	ТЗСЛЖ (мм)	9,8	9,7
	МК	недостаточность I-II ст	недостаточность II
	АК	уплотнен	недостаточность I-II ст
R-грамма ОГК	КТИ (%)	64	64
Спирография	FVC (%)		
	FEV1 (%)		37
	MEF75 (%)		37
	MEF50 (%)		
	MEF 25 (%)		43

Продолжение таблицы А 4

1	2	3	4
Заключение спирографии			Нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу тяжелой степени
Ночной респираторный мониторинг			ИАГ15,8/ч. СОАС тяжелой степени.
МРТ ГМ и ШОП		Смешанная гидроцефалия, компенсированная форма. Атрофические изменения коры головного мозга.	
бМТХ (м)		270	303

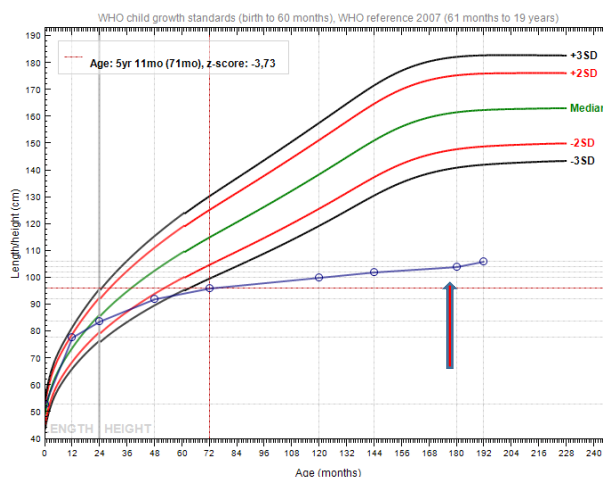


Рисунок А 4 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Мытко Станислав, 3 года

Ребенок от 2 беременности, 1 родов. Предыдущая беременность выкидыш по причине резус-конфликта. Вес при рождении – 3394гр. В возрасте 4,5 мес был выставлен диагноз «Врожденный гипотериоз». Находился на «Д» учете у невропатолога с диагнозом «РОП ЦНС Гипертензионно-гидроцефальный синдром. Миотонический синдром. ДЦП. Атактическая форма. ЗПМР». В возрасте 3 лет при повторном осмотре у невропатолога и генетика было решено провести энзимодиагностику для исключения диагноза МПС. На основании результатов снижения активности фермента альфа-идуронидазы 248 pmol/spot*24h (норма 450-2814) в НЦПиДХ МЗ РК был выставлен диагноз Мукополисахаридоз I. Ребенок начал ходить в 2года. Говорить единичные простые слова в 3 года. Наследственность неотягощена. Имеет место задержка в физическом и психо-речевом развитии. Морфофенотип: гипостатура, короткая шея, умеренно выраженный гаргоилизм. Макроглоссия, зубы крупные, широко расставленные. Контрактуры всех групп суставов 1-2ст. Тонус мышц снижен. Килевидная грудная клетка, кифоз грудного отдела позвоночника. Носовое дыхание затруднено.

Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца умеренно приглушены, ритм правильный. Живот умеренно увеличен в объеме, гепатомегалия. Паховая грыжа. Аденоиды I степени.
ФЗТ препаратом Ларонидаза (Альдуразим).

Таблица А 5

Методы исследования	Показатель	Исходные	ФЗТ 1 год, возраст 4 года
Антропометрия	Рост (см)	85	92
Размер печени	ВПД (мм)	83	99
	ВЛД (мм)	38	67
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	38	84
	ФВ %	78	67
	МЖП (мм)	8,9	5,2
	ТЗСЛЖ (мм)	6,9	6,5
	МК	недостаточность I ст	недостаточность I ст
	АК	уплотнен	уплотнен
R-грамма ОГК	КТИ (%)	65	45
6МТХ (м)		220	230

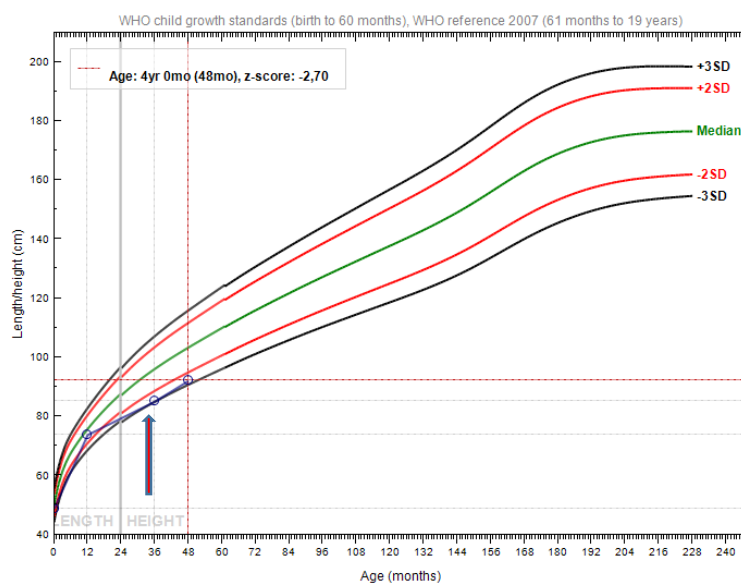


Рисунок А 5 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Султанбай Ислам, 4 года.

Ребенок от 2 беременности, 2 родов. Вес при рождении – 3800гр. В возрасте 11 мес в НЦПиДХ МЗ РК на основании результатов энзимодиагностики: снижена активность фермента альфа-L-идуронидазы был установлен диагноз Мукополисахаридоз I типа. Наследственность отягощена: сибс с установленным МПС I. Ребенок отстает в физическом и психо-речевом развитии. Морфофенотип: гипостатура, макроцефалия. короткая шея, выраженный гарголизм. Макроглоссия, зубы крупные, широко расставленные. Гипоплазия туловища. Контрактуры всех групп суставов 1-2ст, множественный дизостоз. Грудная клетка деформирована, веслообразные ребра. Носовое дыхание затруднено, шумное. Кисть по типу

«когтистой лапы». Кифосколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца умеренно приглушены, ритм правильный. Живот умеренно увеличен в объеме, печень не увеличена. Паховая грыжа. Помутнение роговицы. Аденоиды III степени. ФЗТ препаратом Ларонидаза (Альдуразим).

Таблица А 6

Метод исследования	Показатель	До начала ФЗТ	ФЗТ 1 год, возраст 5 лет
Антропометрия	Рост (см)	77	82
Размеры печени	ВПД (мм)	82	89
	ВЛД (мм)	66	57
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	135	100
	ФВ (%)	50	52,4
	МЖП (мм)	7	7,5
	ТЗСЛЖ (мм)	7,8	8
	МК	Недостаточность I ст	Недостаточность I ст
	АК	Недостаточность I ст	Недостаточность I ст
Р-грамма ОГК	КТИ (%)	64	55
МРТ ГМ и ШОП		Органические изменения ГМ умерен выражены стеноз к/в	
бМТХ (м)		100	15 с поддержкой

Летальный исход от прогрессирующей дыхательной недостаточности в возрасте 5 лет на 2 году терапии.

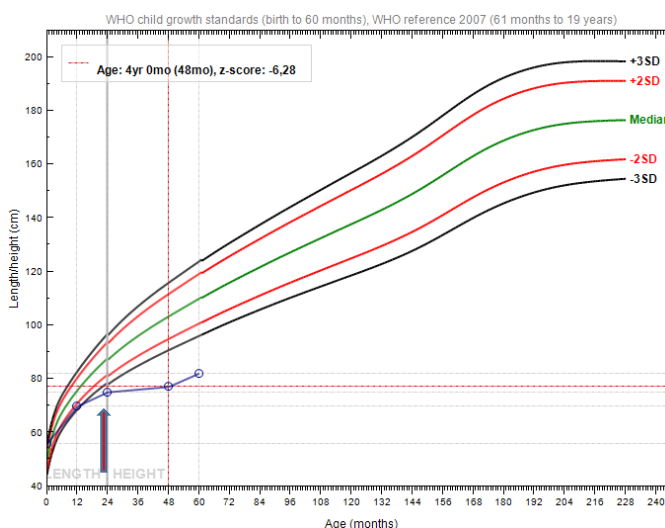


Рисунок А 6 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Хазадiaz Айару, 5 лет.

Ребенок от 3 беременности, 3 родов, вес при рождении 3300гр. Частые респираторные заболевания. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез спокойный. Перенесенные оперативные вмешательства: в 2012г, г. Самара «Пластика митрального клапана прокладкой Гор-текс» (Z размер МК 17), в связи с недостаточностью митрального клапана IV степени. Легочная гипертензия. НК ПА. Аденоидэктомия в 2014, операция по поводу пупочной грыжи в 2015г.

Морфофенотип: Макроцефалия. Короткая шея, умеренно грубые черты лица, выступающие лобные бугры, широкая переносица, гипертелоризм, низкий рост волос, волосы жесткие, гипертрихоз. Макроглоссия, язык обложен белым налетом. Зубы крупные, широко расставленные, кариозные. Костно-суставная система: отмечается искривление нижних конечностей по типу «genu valgum», деформация коленных, локтевых, лучезапястных суставов, межфаланговых суставов. Ограничение движений в лучезапястных, коленных, межфаланговых суставах обеих кистей 1-2ст. Бочкообразная деформация грудной клетки, следы после стернотомии. Гипоплазия туловища. Кожные покровы обычной окраски, чистые от высыпания. Видимые слизистые влажные, чистые. Носовое дыхание затруднено, шумное. Аускультативно в легких везикулярное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости расширены влево. Сердечные тоны умеренно приглушены, мягкий систолический шум на верхушке.

ФЗТ препаратом Ларонидаза (Альдуразим).

Таблица А 7

Метод исследования	Показатель	До начала ФЗТ	ФЗТ 2 год, возраст 7 лет
Антропометрия	Рост (см)	105	120
Размеры печени	ВПД (мм)	90	100
	ВЛД (мм)	49	40
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	56,6	110
	ФВ (%)	67,7	65
	МЖП (мм)	8,5	7
	ТЗСЛЖ (мм)	8	6
	МК	Недостаточность I ст	Недостаточность II ст
	АК	Уплотнение створок	Недостаточность I ст
Спирография	FVC (%)	62	29
	FEV1 (%)	68	73
	MEF75 (%)	71	114
	MEF50 (%)	76	66
6МТХ (м)		335	350

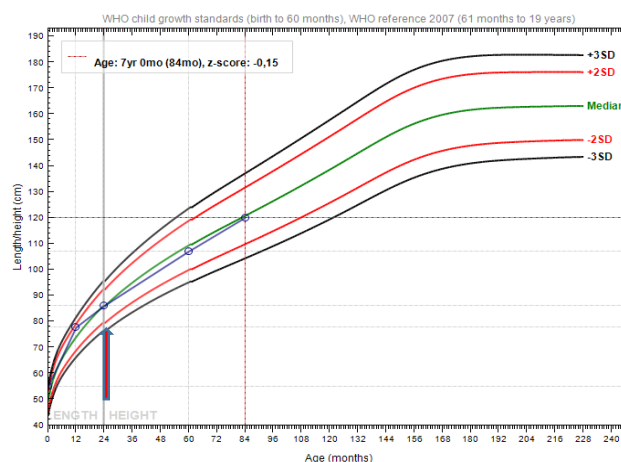


Рисунок А 7 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациенты с МПС II типом.

Пациент Балыбаев Бекжан, 5 лет

Ребенок от 1 беременности, 1 родов. Вес при рождении – 3800гр. Ходить ребенок начал в возрасте 1 года. Задержка в психо-речевом развитии с 2 лет. В возрасте 4 лет в НЦПиДХ МЗ РК на основании результатов энзимодиагностики: снижена активность фермента идуронат-сульфатазы $<0,8 \mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 5,6 \mu\text{mol/l/h}$) и выявленной мутация в гене *IDS* с.1000G>A (p.Asp334Asn), был выставлен диагноз Мукополисахаридоз II типа. Перенесенные операции: частые ОРВИ, аденоидэктомия в возрасте 3 лет, удаление паховой и пупочной грыжи в 4 года. Наследственность отягощена: у двоюродного брата установлен Мукополисахаридоз II типа. Ребенок отстает в интеллектуальном развитии, не говорит. Морфофенотип: макроцефалия, короткая шея, умеренно выраженный гаргоилизм, низкий рост волос, волосы жесткие. Умеренная дефигурация и контрактуры в лучезапястных суставов. Кисть по типу «когтистой лапы». Носовое дыхание затрудненно, шумное. Килевидной грудная клетка, кифоза грудного отдела позвоночника. Сердечные тоны приглушены, систолический шум на верхушке и 5 точке. Живот не увеличен, печень не увеличена. Аденоиды I степени, тугоухость IV степени. ФЗТ препаратом Идурсульфазы-а (Элапраза)

Таблица А 8

Методы исследования	Показатели	Исходные	ФЗТ 1 год (6 лет)
1	2	3	4
Антропометрия	Рост (см)	113	117
Размеры печени	ВПД (мм)	100	
	ВЛД (мм)	56	
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	75	50
	ФВ (%)	75,8	65
	МЖП (мм)	7,5	7,6
	ТЗСЛЖ (мм)	7,5	7,5
	МК	Недостаточность II ст	Недостаточность I ст
	АК	Недостаточность I ст	уплотнен
R-грамма ОГК	КТИ (%)	54	50

Продолжение таблицы А 8

1	2	3	4
Спирография	FVC (%)	40	80
	FEV1(%)	45	81,3
	MEF75(%)	46	109,2
	MEF50(%)	52	95
	MEF 25(%)	58	95
Заключение спирографии		Нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу тяжелой степени	Патологии нет
Ночной респираторный мониторинг			ИАГ5,1. СОАС средней степени тяжести.
МРТ ГМ и ШОП		Перивентрикулярные кистозные изменения ГМ.	множественные кистозные изменения мозолистого тела, перивентрикулярных и субкортикальных зон обеих гемисфер. Наружная гидроцефалия, компенсированная форма.
6МТХ (м)		380	400

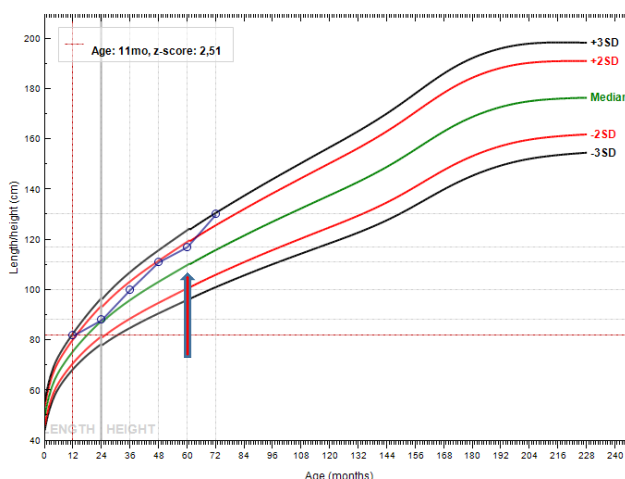


Рисунок А 8 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Сармурзаков Алимжан, 4 года.

Ребенок 2 беременности, 1 родов. Вес при рождении 3980гр. Ходить начал в 1год 2 мес. С рождения отставал в психо-речевом развитии от сверстников. В возрасте 4 лет в НЦПиДХ МЗ РК на основании энзимодиагностики: снижена активность фермента идуронат-сульфатазы < 2,8 (LOQ) $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 5,6 \mu\text{mol/l/h}$) и выявлена комплексная перестановка между

интроном 3 и 7 в гене IDS и псевдогене IDS-2, был выставлен диагноз Мукополисахаридоз II типа.

Наследственность не отягощена. Перенесенные заболевания: частые простудные болезни. Перенесенные операции: аденоидэктомия в возрасте 4 года.

Ребенок отстает в интеллектуальном развитии, говорит единичные простые слова, раздражителен, периодами расторможен. Навыки самообслуживания отсутствуют. Морфофенотип: макроцефалия, короткая шея, грубые черты лица, выступающие лобные бугры, широкая переносица, гипертелоризм, низкий рост волос, волосы жесткие. Макрогlossия, ребенок постоянно с открытым ртом. Зубы крупные, широко расставленные, повышенная саливация. Искривление нижних конечностей по типу «genu valgum», деформация коленных, локтевых, лучезапястных суставов. Ограничение движений в локтевых, лучезапястных, плечевых, коленных суставах в виде сгибания и разгибания 1-2ст. Бочкообразная деформация грудной клетки, кифоз в грудно-поясничном отделе. Гипоплазия туловища. Гипертрихоз. Сердечные тоны приглушены, мягкий систолический шум на верхушке. Живот увеличен в объеме, гепатомегалия, пупочная грыжа.

ФЗТ препаратом Идурсульфаз-а (Элапраза)

Таблица А 9

Методы исследования	Показатели	Исходные	ФЗТ 3 год (7 лет)	ФЗТ 4 года (8 лет)
Антропометрия	Рост (см)	113	114	117
Размеры печени	ВПД (мм)	107	109	121
	ВЛД (мм)	69	61	49
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	57	44,4	27,3
	ФВ (%)	72	58	79
	МЖП (мм)	6,9	4	4
	ТЗСЛЖ (мм)	9,9	4	4,5
	МК	недостаточность I ст	недостаточность II	недостаточность I
	АК	уплотнет	недостаточность I	недостаточность I
R-грамма ОГК	КТИ (%)	56	56	61
МРТ ГМ и ШОП		смешанная гидроцефалия компенсированная форма. Киста задней черепной ямки	смешанная гидроцефалия, декомпенсированная форма. Атрофические изменения головного мозга.	
6МТХ (м)		170	350	260

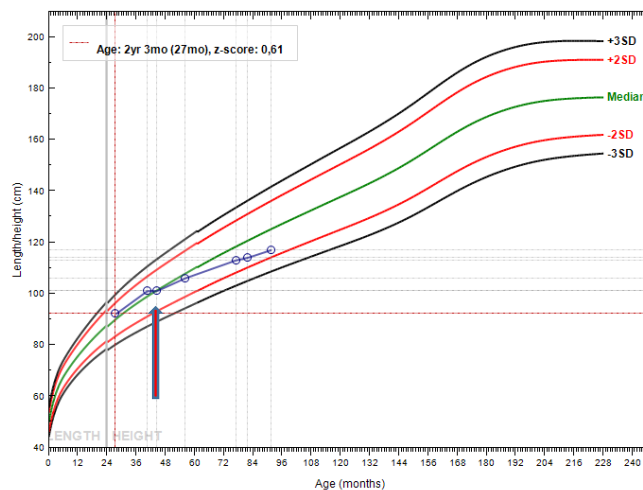


Рисунок А 9 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Ержан Ерасыл, 8 лет.

Ребенок 1 беременности, 1 родов. Вес при рождении 5200гр. Ребенок с рождения до 5 лет развивался соответственно возрасту, ходить начал в 10 мес, говорить в 1 год, со слов родителей в возрасте 5 лет пошел в подготовленный класс. Однако, учитывая частые респираторные заболевания по месту жительства было рекомендовано обследование в г.Астрахань (России), где на основании фенотипа был выставлен диагноз Мукополисахаридоз. В 2009году в возрасте 6 лет в НИЦПДХ МЗ РК на основании энзимодиагностики: сниженная активность фермента идуронат2 сульфатаза <2,8 (LOQ) $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 5,6 \mu\text{mol/l/h}$), выявленной мутация в экзоне 3 гена *IDS* с.253G>A (p.Ala85Thr) был выставлен диагноз Мукополисахаридоз II тип. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ. Перенесенные операции: аденоидэктомия в 6 лет. Ребенок отстает в физическом развитии, имеет место легкая ментальная задержка, вероятно в связи с тугоухостью. Морфофенотип: макроцефалия, короткая шея, умеренно выраженный гаргоилизм, гипертелоризм. Макрогlossия, ребенок постоянно с открытым ртом. Зубы крупные, широко расставленные, повышенная саливация. Аденоиды II степени, тугоухость I степени. Искривление нижних конечностей по типу «genu valgum», дефигурация коленных, локтевых, лучезапястных суставов. Ограничение движений в локтевых, лучезапястных, плечевых, коленных суставов в виде сгибания и разгибания 0-1 ст. Кисть по типу «когтистой лапы». Носовое дыхание затрудненно, шумное. Тоны сердца умеренно приглушены, систолический шум на верхушке. Живот в объеме увеличен, гепатомегалия. ФЗТ препаратом Идурсульфаз-а (Элапраза).

Таблица А 10

Метод исследования	Показатель	До начала ФЗТ	ФЗТ 5 лет, возраст 13 лет
1	2	3	4
Антропометрия	Рост (см)	116	151
Размеры печени	ВПД (мм)	134	116
	ВЛД (мм)	66,4	67
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	97	58,2
	ФВ (%)	73	77

Продолжение таблицы А 10

1	2	3	4
	МЖП (мм)	5,9	6
	ТЗСЛЖ (мм)	7,9	6
	МК	недостаточность II ст	недостаточность I ст
	АК	недостаточность I ст	недостаточность I ст
Р-грамма ОГК	КТИ (%)	57	56
МРТ ГМ и ШОП		Смешанная гидроцефалия, субкомпенсированная форма. Киста III желудочка.	Смешанная гидроцефалия, компенсированная форма. Кистозные изменения перивентрикулярных зон и мозолистого тела обеих гемисфер. Кистозные образования задних рогов боковых желудочков, возможно сосудистого характера. Стенозирование краниовертебрального перехода.
Спирография	FVC (%)		69
	FEV1 (%)		72
	MEF75 (%)		81
	MEF50 (%)		86
	MEF 25 (%)		95
Заключение спирографии			Нарушения вентиляционной способности легких по рестриктивному типу, легкой степени.
6МТХ (м)		300	490

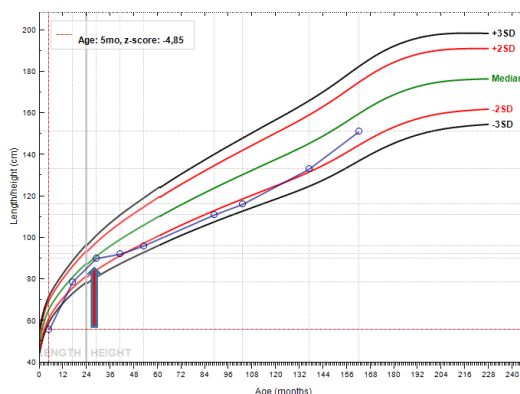


Рисунок А 10- Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Куаныш Айторе, 10 лет.

Ребенок 3 беременности, 3 родов. Вес при рождении 3800гр. Ребенок болен с рождения, каждые 2-3 мес наблюдались у невропатолога с диагнозом: ПП ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром. В возрасте 1,5-2 лет стала отмечаться задержка в росте, речевом развитии, увеличение размеров головы. Состоял на «Д» учете у эндокринолога с диагнозом «Эндемический зоб I ст, эутиреоз». С 5 летнего возраста ребенок стал терять приобретённые навыки самообслуживания и интеллектуального развития. В возрасте 10 лет в ННЦМД на основании энзимодиагностики снижение активности лизосомального фермента идуронат-2-сульфатаза 0 pmol/spot (0,02-0,25 pmol/spot*20h) был выставлен диагноз Мукополисахаридоз II типа. Перенесенные операции: устранение паховой грыжи в 1 год, пупочной грыжи в 2013г (9лет). Ребенок отстает как в физическом, так и в психо-речевом развитии. Не говорит, не ходит, не сидит. Навыки самообслуживания утрачены. Морфофенотип: гипостатура, макроцефалия, выступающие лобные бугры; короткая шея, гаргоилизм. Макроглоссия, зубы крупные, широко расставленные, кариозные. Гипоплазия туловища. Кисти и стопы широкие, пальцы короткие и широкие. Кисть по типу «когтистой лапы». Контрактура межфаланговых, лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных, тазобедренных и голеностопных суставов. Мышечная гипотония. Грудная клетка деформирована, кифоз грудного отдела позвоночника. Носовое дыхание нарушено, затруднено, шумное. Сон беспокойный, ребенок часто просыпается, храпит. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, масса проводных хрипов. Тоны сердца приглушены, систолический шум средней интенсивности на верхушке и в 5 точке. Живот увеличен в объеме, гепатомегалия, пупочная грыжа. Физиологические опрвления ребенок не контролирует, в памперсах. ФЗТ Идурсульфазой-а (Элапраза).

Таблица А 11

Метод исследования	Показатель	Исходные	ФЗТ 3 год, 13 лет
Антопрометрия	Рост (см)	113	121
Размеры печени	ВПД (мм)	94	93
	ВЛД (мм)	48	41
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	82	85
	ФВ (%)	72	66
	МЖП (мм)	8,3	6,5
	ТЗСЛЖ (мм)	7,8	8
	МК	недостаточность I ст	недостаточность I ст
АК	недостаточность I ст	недостаточность II ст	
Р-грамма ОГК	КТИ (%)	60	62
6МТХ (м)		10	5

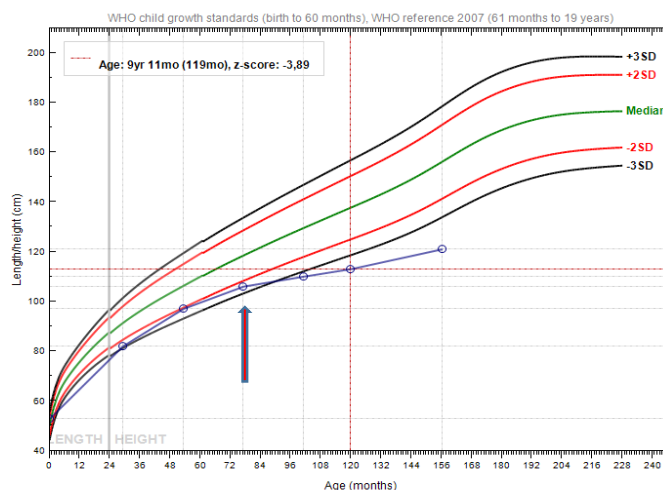


Рисунок А 11- Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Кызайбек Абзал, 8 лет.

Ребенок 1 беременности, 1 родов путем Кесарево сечения. Вес при рождении – 2100гр, рост – 49 см. С рождения состоял на «Д» учете у невропатолога с диагнозом «Гипертензионно-гидроцефальный синдром»; у ЛОР врача с диагнозом «Аденоиды IIIст». Ребенок всегда отставал в физическом и психическом развитии. В 2015году в НИЦПиДХ МЗ РК на основании результатов энзимодиагностики: сниженная активность фермента идуронат2 сульфатаза <2,8 (LOQ) $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 5,6 \mu\text{mol/l/h}$), выявлена гемизиготная делеция охватывающая экзон 9 гена IDS выставлен диагноз Мукополисахаридоз II типа. Перенесённые операции: в возрасте 1 года была проведена операция по поводу паховой грыжи; аденоидэктомия.в 2012 году. У ребенка грубая задержка в психоречевом развитии. Ребенок не говорит, интеллект снижен. Морфофенотип: макроцефалия, короткая шея, гаргоилизм, макроглоссия, ребенок постоянно с открытым ртом. Зубы крупные, широко расставленные, повышенная саливация. Искривление нижних конечностей по типу «genu valgum», деформация коленных, локтевых, лучезапястных суставов. Ограничение движений в локтевых, лучезапястных, плечевых, коленных суставов в виде сгибания и разгибания 1-2ст. Деформация грудной клетки, кифоз в грудно-поясничном отделе. Гипоплазия туловища. Носовое дыхание затрудненно, шумное. Ночной сон сохранен, храпит. Сердечные тоны приглушены, мягкий систолический шум на верхушке. Живот увеличен в объеме, гепатомегалия, пупочная грыжа. Тугоухость I степени. ФЗТ препаратом Идурсульфаз-а (Элапраза).

Таблица А 12

Метод исследования	Показатель	Исходные	ФЗТ 1 год, возраст 9 лет
1	2	3	4
Антропометрия	Рост (см)	144	154
Размеры печени	ВПД (мм)	108	130
	ВЛД (мм)	67	66
ЭхоКГ	КДИ (мл/м^2)	60,4	37,3
	ФВ (%)	65	74
	МЖП (мм)	8,6	12
	ТЗСЛЖ (мм)	8,9	9

Продолжение таблицы А 12

1	2	3	4
	МК	недостаточность I ст	недостаточность I ст
	АК	недостаточность I ст	уплотнен
Р-грамма ОГК	КТИ (%)	50	50
МРТ ГМ и ШОП		смешанная гидроцефалия, декомпенсированная форма.	
6МТХ		115	347

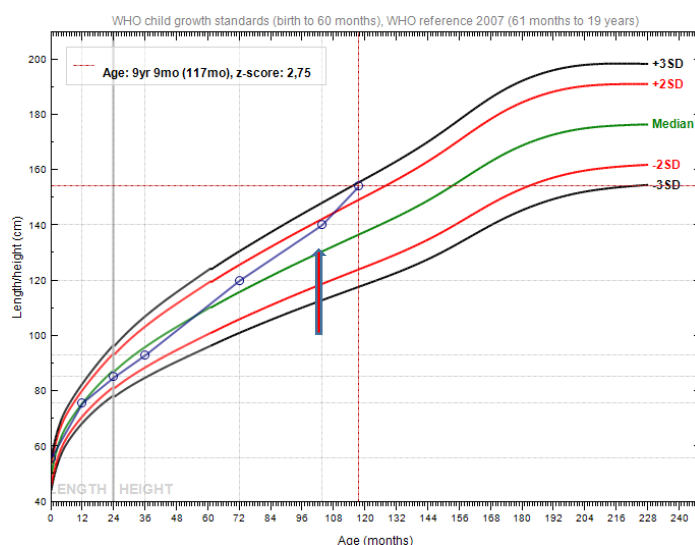


Рисунок А12 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Отеген Мурагер, 9 лет.

Ребенок от 2 беременности, 2 срочных родов. Вес при рождении – 3400гр. Впервые обратились к врачу в 3х летнем возрасте по поводу задержки речевого развития. Состоит на «Д» учете у невропатолога с диагнозом: ЗПМРР. Судорожный синдром. Гидроцефальный синдром. Получает карбомазепим (200мг) по ½ тб х 2р/д. В 2008году в возрасте 6 лет в НЦПиДХ МЗ РК на основании энзимодиагностики: сниженной активности лизосомального фермента идуронат-2-сульфатаза <2 (LOQ) $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 5,6 \mu\text{mol/l/h}$) выставлен диагнозом Мукополисахаридоз II типа. Наследственность: отягощена у 2 двоюродных братьев по линии мамы установлен Мукополисахаридоз II типа. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ; операция по поводу пахово-мошоночной грыжи в 2006г. Ребенок отстает в физическом развитии, грубая задержка в интеллектуальном развитии, не говорит. Морфофенотип: гипостатура, гаргоилизм, макроцефалия, макроглоссия, ороткая шея, выступающие лобные бугры, деформация костей черепа. Нейросенсорная тугоухость. Зубы крупные, широко расставленные, кариозные. Гипоплазия туловища. Ночной сон беспокойный. Костно-суставная система – дефигурация коленных суставов, контрактура суставов верхних и нижних конечностей. Аускультативно в легких дыхание жесткое, ослабленное в н/о, масса проводных хрипов. Сердечные тоны приглушены, систолический шум на верхушке. Живот

увеличен в объеме, гепатомегалия, пупочная грыжа. Физиологические опрвления ребенок не контролирует, в памперсах.
ФЗТ препаратом Идурсульфаз-а (Элапраза).

Таблица А 13

Метод исследования	Показатель	Исходные	ФЗТ 2 год, возраст 11 лет
Антрометрия	Рост (см)	103	104
Размеры печени	ВПД (мм)	112	113
	ВЛД (мм)	60	45
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	119	126
	ФВ (%)	86	63
	МЖП (мм)	8,1	10
	ТЗСЛЖ (мм)	8,8	9,8
	МК	недостаточность II-III ст	недостаточность II-III ст
	АК	недостаточность I-II ст	недостаточность I-II ст
Р-грамма ОГК	КТИ (%)		60
МРТ ГМ и ШОП		полимикрогирия со смешан гидроцефалия	сообщающая гидроцефалия, компенсированная форма. Полимикрогирия.
6МТХ (м)		Не ходит	Не ходит

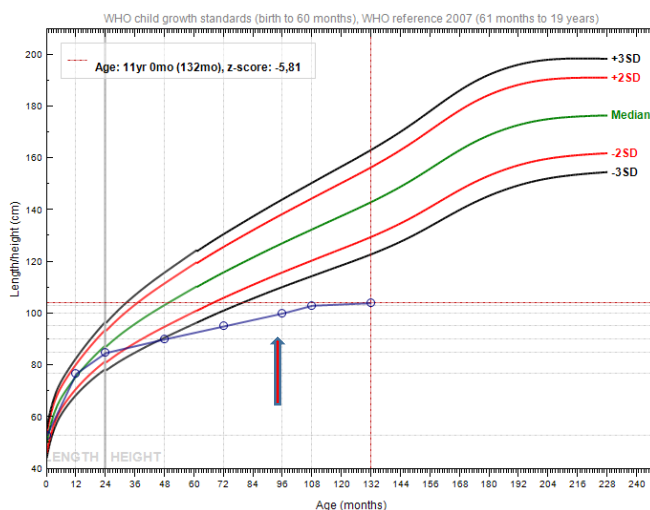


Рисунок А13 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Салибай Нурсултан, 6 лет.

Ребенок от 1 беременности, 1 родов. Вес при рождении – 3790гр. Ходить начал в 1,5 года, говорить в 3 года. В возрасте 3 лет родители заметили, что ребенок отстает в росте от сверстников, часто болел респираторными инфекциями. В возрасте 6 лет в НИЦПиДХ МЗ РК на основании результатов энзимодиагностики: снижена активность фермента идуронат-сульфатазы <2,8 $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 5,6\mu\text{mol/l/h}$) и выявлена мутация в гене *IDS* с.1000G>A (p.Asp334Asn), был выставлен диагноз Мукополисахаридоз II типа. Наследственность отягощена: у двоюродного брата по линии мамы установленный МПС II. Перенесенные операции: операция по поводу пахово-мошоночной грыжи в 9 мес; аденоидэктомия в возрасте 6 лет. Ребенок отстает в физическом развитии, интеллектуальное развитие соответствует возрасту. Морфофенотип: гипостатура, короткая шея, гаргоилизм, макроцефалия, макроглоссия, зубы крупные, широко расставленные. Помутнение роговицы. Гипоплазия туловища. Контрактуры всех групп суставов 1-2ст, множественный дизостоз. Кожа умеренной толщины, гГрудная клетка деформирована, веслообразные ребра. Кисть в виде «когтистой лапы». Носовое дыхание затруднено. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца умеренно приглушены, ритм правильный. Живот умеренно увеличен в объеме, гепатомегалия. ФЗТ препаратом Идурсульфаз-а (Элапраза).

Таблица А 14

Методы исследования	Показатель	Исходные	ФЗТ 3 год, возраст 8 лет	ФЗТ 4 год, возраст 10 лет
1	2	3	4	5
Антропометрия	Рост (см)	106	113	120
Размеры печени	ВПД (мм)	106	112	94
	ВЛД (мм)	52	60	55
ЭхоКГ	КДИ (мл/м^2)	82	84	33
	ФВ (%)	73	70	65
	МЖП (мм)	9	10	5
	ТЗСЛЖ (мм)	9,5	7,5	7
	МК	Патологии нет	недостаточность II-III ст	недостаточность II ст
	АК	Патологии нет	уплотнен	недостаточность I ст
R-грамма ОГК	КТИ (%)	50	58	50
Спирография	FVC (%)	37	67	67
	FEV1 (%)	38	67	72
	MEF75 (%)	36	86	101
	MEF50 (%)	39	87	76
	MEF25 (%)	36	53	67
Заключение спирографии		Нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу тяжелой степени	Нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу легкой степени	Нарушения вентиляционной способности легких с преобладанием обструктивного компонента средней степени
МРТ ГМ и ШОП		Множественные перивентрикулярные		смешанная гидроцефалия, декомпенсированная

Продолжение таблицы А 14

1	2	3	4	5
		ярные кисты ГМ. Смешанная гидроцефалия, субкомпенсированная.		форма. Атрофические изменения головного мозга. Без отрицательной динамики.
6МТХ (м)		300	325	450

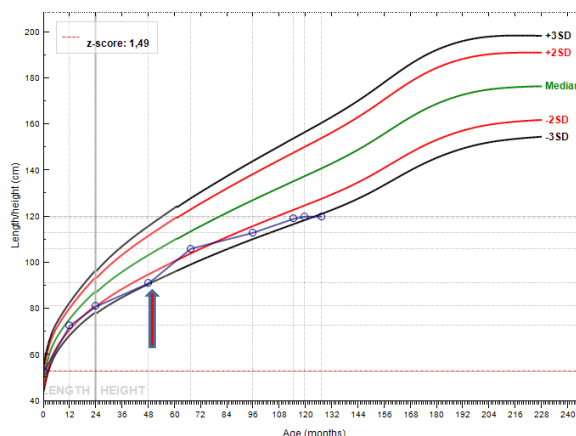


Рисунок А 14 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Сапарали Адилет, 10 лет.

Ребенок от 1 беременности, 1 родов в срок. Вес при рождении 4000,0гр. Ходить ребенок начал 1 год 8 мес, говорить простые слова в 2 года. С 5 летнего возраста родители стали замечать задержку в психо-речевом развитии. С рождения состоял на «Д» учете у невропатолога с диагнозом: Гипертензионно-гидроцефальный синдром. Резидуально-органическая энцефалопатия. В возрасте 10 лет в НЦПиДХ МЗ РК на основании энзимодиагностики: сниженная активность лизосомального фермента идуронат-2-сульфатаза <2 (LOQ) $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 5,6 \mu\text{mol/l/h}$), был выставлен диагнозом Мукополисахаридоз II типа. Наследственность отягощена: у двоюродного брата по материнской линии установлен МПС II. Со слов мамы мальчик имеет внешнее сходство с двумя дядями по линии мамы, которые умерли один в возрасте 6 лет, второй в возрасте 12 лет. Перенесенные заболевания: частые простудные заболевания. Ребенок отстает в психомоторном и речевом развитии. Не ходит. Не говорит. Морфофенотип: гипостатура, макроцефалия, выступающие лобные бугры; короткая шея, гарголизм. Макроглоссия, зубы крупные, широко расставленные, «готическое небо». Гипоплазия туловища. Кисти и стопы широкие, пальцы короткие и широкие. Кисть по типу «когтистой лапы». Контрактура лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных, тазобедренных и голеностопных суставов. На волосистой части головы очаги аллопеции. Костно-суставная система – грудная клетка деформирована, кифоз грудного отдела позвоночника. Носовое дыхание нарушено, затруднено, шумное. Сон беспокойный, храпит. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, проводные хрипы. Тоны сердца приглушены, систолический шум средней интенсивности на верхушке и в 5 точке. Живот увеличен в объеме, гепатомегалия. Физиологические оправления ребенок не контролирует, в памперсах. Консультация офтальмолога: атрофия зрительного нерва, полная, нисходящая, вторичная, Дегенерация сетчатки, пигментная форма. ФЗТ препаратом Идурсульфаз-а (Элапраза).

Таблица А 15

Методы исследования	Показатель	Исходные	ФЗТ 2 год, возраст 12 лет
Антропометрия	Рост (см)	107	117
Размеры печени	ВПД (мм)	125	106
	ВЛД (мм)	74	57
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	118	120
	ФВ (%)	86	44
	МЖП (мм)	8,5	4
	ТЗСЛЖ (мм)	11,6	4
	МК	недостаточность II-III ст	недостаточность I-II ст
	АК	недостаточность I ст	уплотнет
R-грамма ОГК	КТИ (%)	60	57
МРТ ГМ и ШОП		смешанная гидроцефалия, декомпенсированная форма.	смешанная гтдроцефалия декомпенсированная форма. Выраженные атрофические изменения ГМ
Ночной респираторный мониторинг			ИАГ - 45,6/час, СОАС тяжелой степени.
бМТХ (м)		Не ходит	Не ходит

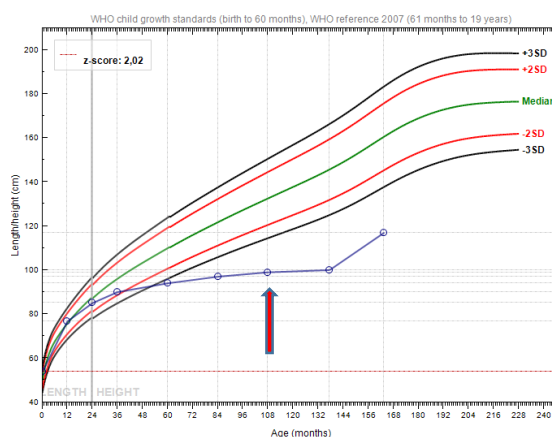


Рисунок 15 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Сиязбек Досбол, 4 года.

Ребенок от 3 беременности, 3 родов в срок, маловодие. При рождении вес 3300,0 гр. Состоит на «Д» учете у невропатолога с диагнозом «ЗПМРР». Со слов родителей ребенок всегда отставал в физическом и психическом развитии с рождения. В возрасте 4 лет в НЦПиДХ МЗ РК на основании энзимодиагностики: сниженной активности фермента идуронат2 сульфатаза <2 (LOQ) $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 5,6 \mu\text{mol/l/h}$) был выставлен диагноз Мукополисахаридоз II тип.

Перенесенные заболевания: частые ОРВИ. Физическое развитие ребенка соответствует возрасту, однако имеет место задержка в интеллектуальном развитии. Морфофенотип: макроцефалия, короткая шея, гаргоилизм, гипертрихоз, низкий рост волос. Макроглоссия, ребенок постоянно с открытым ртом. Зубы крупные, широко расставленные, повышенная саливация. Искривление нижних конечностей по типу «genu valgum», деформация коленных, локтевых, лучезапястных суставов. Кисть по типу «когтистой лапы». Ограничение движений в локтевых, лучезапястных, плечевых, коленных суставах в виде сгибания и разгибания 1-2 ст. Затруднено носовое дыхание, шумное, обильное слизистое отделяемое. Аускультативно в легких дыхание жесткое, масса проводных хрипов. Сердечные тоны приглушены, систолический шум на верхушке. Живот увеличен в объеме, гепатомегалия, пупочная грыжа. ФЗТ препаратом Идурсульфаз-а (Элапраза).

Таблица А 16

Метод исследования	Показатель	Исходные	ФЗТ 1 год, возраст 5 лет
Антропометрия	Рост (см)	101	108
Размеры печени	ВПД (мм)	118	104
	ВЛД (мм)	71	69
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	77,5	45,9
	ФВ (%)	83	64
	МЖП (мм)	8,4	10
	ТЗСЛЖ (мм)	6,5	10,6
	МК	недостаточность I ст	недостаточность I ст
	АК	недостаточность I ст	уплотнет
R-грамма ОГК	КТИ (%)	60	60
МРТ ГМ и ШОП		внутренняя гидроцефалия. киста задней черепной ямки	
6МТХ (м)		172	180

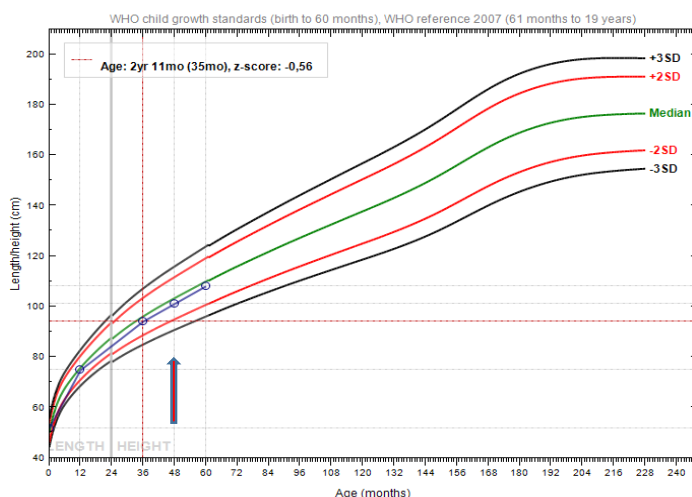


Рисунок А 16 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Турали Тилектес, 6 лет.

Ребенок от 4 беременности, 4 родов в срок. Вес при рождении 3600,0 гр. С рождения состоял на «Д» учете у невропатолога с диагнозом «ЗПМРР». В возрасте 6 лет в НЦПиДХ МЗ РК на основании энзимодиагностики сниженная активность фермента идуронат2 сульфатаза <3 (LOQ) $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 5,6 \mu\text{mol/l/h}$), выставлен диагноз Мукополисахаридоз II типа. Наследственность отягощена: у двух двоюродных братьев по линии мамы установлен Мукополисахаридоз II. Ребенок отстает в физическом и интеллектуальном развитии. Говорит, простыми словами. Морфофенотип: гипостатура, макроцефалия, короткая шея, гаргоилизм, гипертелоризм. Макрогlossия, ребенок постоянно с открытым ртом. Зубы крупные, широко расставленные, повышенная саливация. Искривление нижних конечностей по типу «genu valgum», дефигурация коленных, локтевых, лучезапястных суставов. Ограничение движений в локтевых, лучезапястных, плечевых, коленных суставах в виде сгибания и разгибания 1-2ст. Затруднено носовое дыхание, шумное, обильное слизистое отделяемое. Аускультативно в легких дыхание жесткое, масса проводных хрипов. Сердечные тоны приглушены, систолический шум на верхушке. Живот увеличен в объеме, гепатомегалия, пупочная грыжа. ФЗТ препаратом Идурсульфазы- α (Элапраза).

Таблица А 17

Метод исследования	Показатель	Исходные	ФЗТ 2 год, возраст 8 лет
Антопрометрия	Рост (см)	106	121
Размеры печени	ВПД (мм)	135	100
	ВЛД (мм)	101	68
ЭхоКГ	КДИ (мл/м^2)	68	70
	ФВ (%)	77	70
	МЖП (мм)	8,7	8,8
	МК	недостаточность II ст	недостаточность II ст
	АК	недостаточность I ст	недостаточность II ст
Р-грамма ОГК	КТИ (%)	60	63
МРТ ГМ и ШОП		внутренняя гидроцефалия киста задней черепной ямки	
6МТХ (м)		380	360

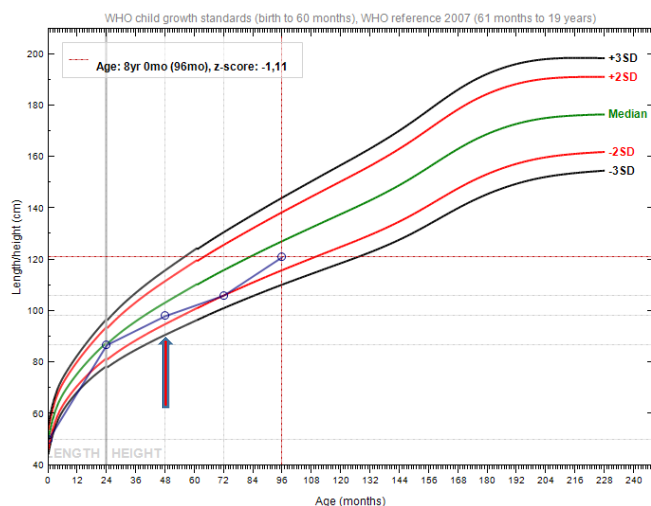


Рисунок А 17 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Шершнев Вячеслав, 17 лет.

Ребенок от 1 беременности, 1 родов. Вес при рождении – 3800гр. В возрасте 3 лет родители стали замечать, нарушения функции суставов и задержку в прибавке в росте. В 3 года в России генетиками по результатам энзимодиагностики и генетического исследования был выставлен диагноз Мукополисахаридоз II типа. Через 13 лет в возрасте 16 лет диагноз был подтвержден в НЦПидХ МЗ РК результатом энзимодиагностики: снижена активность фермента идуронат-сульфатазы $<0,8$ (LOD) $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 5,6 \mu\text{mol/l/h}$) и выявленной мутация в экзоне 6 гены *IDS* с.776T>G (p.Leu259Arg). Наследственность не отягощена. Перенесенные операции: !!! Пациент отстает в физическом развитии, интеллектуальное развитие соответствует возрасту, учиться в средней школе. Морфофенотип: гипостатура, короткая шея, гаргоилизм, макроцефалия. Макроглоссия, зубы крупные, широко расставленные. Гипоплазия туловища. Контрактуры всех групп суставов 1-2ст, множественный дизостоз. Грудная клетка деформирована, веслообразные ребра. Кисть в виде «когтистой лапы». Носовое дыхание затруднено. Помутнение роговицы. Нейросенсорная тугоухость. Тоны сердца приглушены, систола-диастолический шум на верхушке. Живот умеренно увеличен в объеме, гепатомегалия, пупочная грыжа. ФЗТ Идурсульфатаза-а (Элапраза).

Таблица А 18

Метод исследования	Показатель	Исходные	ФЗТ 5 лет, возраст 21 год
1	2	3	4
Антропометрия	Рост (см)	129	133
Размеры печени	ВПД (мм)	117	120
	ВЛД (мм)	78	60
ЭхоКГ	КДИ (мл/м^2)	48,4	35,9
	ФВ (%)	75	74,2
	МЖП (мм)	7,6	11
	ТЗСЛЖ (мм)	9,5	12,5
	МК	недостаточность I ст	недостаточность I ст

Продолжение таблицы А 18

1	2	3	4
	АК	недостаточность II ст	недостаточность I ст
R-грамма ОГК	КТИ (%)	57	55
Спирография	FVC (%)	93,6	42
	FEV1 (%)	77,3	36
	MEF75 (%)	43,2	21,2
	MEF50 (%)	45,7	19,6
	MEF 25 (%)	71,97	38,51
Заключение спирографии		Нарушение вентиляционной способности легких по обструктивному типу легкой степени	Нарушение по смешанному типу, тяжелой степени, преимущественно обструктивному.
МРТ ГМ и ШОП		паравентрикулярные кисты правой черепной ямки	
6МТХ (м)		300	650

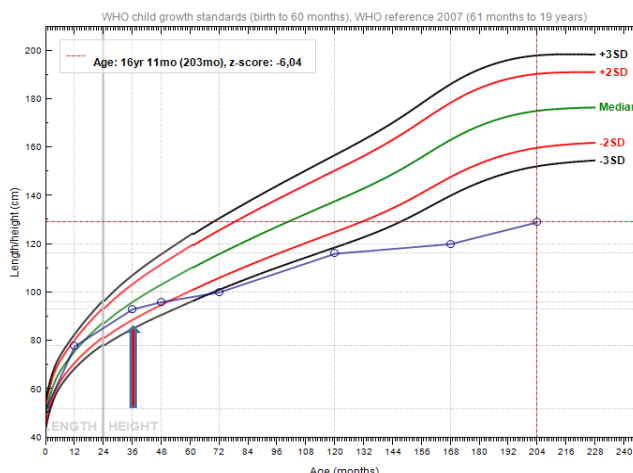


Рисунок А 18 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациенты с МПС VI типом.

Пациент Канат Енлик, 4 года.

Ребенок 2 беременности, 2 родов. Вес при рождении 4050 гр. В возрасте 2 лет в НЦПиДХ МЗ РК на основании энзимодиагностики: снижена активность фермента арилсульфатазы В 27,6 $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 34,0 \mu\text{mol/l/h}$) и выявленной мутации в гене *ARSB* с.275C>A (p.Thr92Lys) был выставлен диагноз Мукополисахаридоз VI тип.

Наследственность не отягощена. Физическое развитие ребенка соответствует возрасту, интеллектуальное развитие с задержкой, говорит простыми словами. Морфофенотип: Макроцефалия, короткая шея, гаргоилизм, гипертелоризм, низкий рост волос, гипертрихоз. Макрогlossия, ребенок постоянно с открытым ртом. Зубы крупные, широко расставленные, повышенная саливация. Искривление нижних конечностей по типу «genu valgum», дефигурация коленных, локтевых, лучезапястных суставов. Ограничение движений в

локтевых, лучезапястных, плечевых, коленных суставов в виде сгибания и разгибания 1-2ст. Бочкообразная деформация грудной клетки, кифоз в грудно-поясничном отделе. Гипоплазия туловища. Носовое дыхание затруднено, шумное. Помутнение роговицы обеих глаз. Ночной храп. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводные хрипы. Сердечные тоны приглушены, мягкий систолический шум на верхушке. Живот увеличен в объеме, гепатомегалия, пупочная рыжа.

ФЗТ препаратом Галсульфаза (Наглазим). На 6 инфузии ФЗТ отмечалась аллергическая реакция в виде крапивницы, одышки с затрудненным выдохом, $\uparrow t^{\circ}$ тела до 38,6 $^{\circ}$ C. Инфузия была остановлена, введен преднизолон 2мг/кг, супрастин, ингаляция бронходилататором (беродуал). Через 1,5 часа после нормализации состояния инфузия была продолжена с уменьшением скорости введения до 6 мл/час. Последующие инфузии продолжались на минимальной (6мл/час) скорости с предварительной десенсибилизацией антигистаминными препаратами, приемом преднизолона. При попытке увеличить скорость введения у ребенка отмечалось усиление проявлений аллергии. На данный момент ребенок продолжает получать ФЗТ на фоне антигистаминных препаратов и ГКС на медленной скорости 6мл/час.

Таблица А 19

Методы исследования	Показатели	До начала ФЗТ	В динамике на фоне ФЗТ 2 года
Антопрометрия	Рост (см)	98	99
УЗИ органов брюшной полости	ВПД (мм)	88	84
	ВЛД (мм)	48	26
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	36,7	34,3
	ФВ %	56	66
	МЖП (мм)	5	5
	ТЗСЛЖ (мм)	5	5
	МК	недостаточность I ст	недостаточность I ст
	АК	уплотнен	уплотнен
R-грамма ОГК	КТИ (%)	67	60
МРТ ГМ и ШОП		Смешанная гидроцефалия, субкомпенсированная форма. Стенозирование краниовертебрального перехода.	
6МТХ (м)	230		240

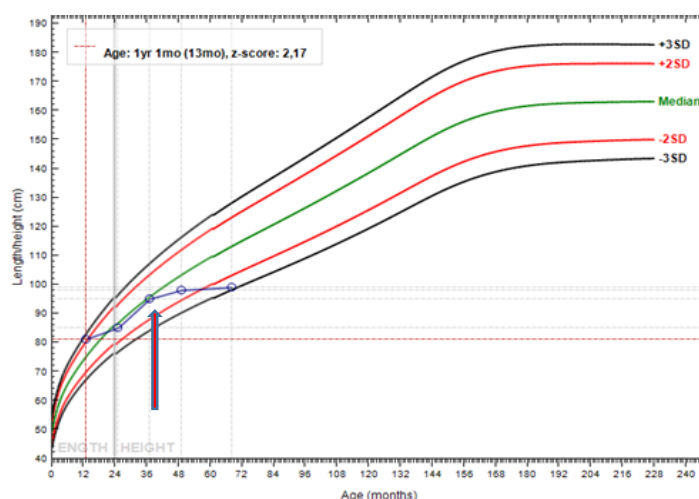


Рисунок А 19 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Айдаркул Курбанбек, 11 лет.

Ребенок от 4 беременности, 4 родов. Вес при рождении – 4300гр. Физическое развитие с задержкой, ходить начал в 1 год 7 мес. Говорить начал в 2 года. Частые простудные заболевания. В возрасте 4 лет в 2004 году на основании энзимодиагностики в России был выставлен диагноз Мукополисахаридоз VI. В 2007 году диагноз был подтвержден в НЦПиДХ МЗ РК результатами энзимодиагностики: снижена активность фермента арилсульфатазы-B 5 $\mu\text{mol/l/h}$ (норма: $\geq 34,0 \mu\text{mol/l/h}$) и выявленной гомозиготной мутации в гене *ARSB* с.275C>A (p.Thr92Lys). Наследственность отягощена: у родного брата установленный МПС VI. Перенесенные операции: операция по поводу пахово-мошоночной грыжи в 9 мес; аденоидэктомия в возрасте 4 лет. Морфофенотип: короткая шея, гаргоилизм, макроцефалия, макроглоссия, зубы крупные, широко расставленные, помутнение роговицы, гипоплазия туловища. Контрактуры всех групп суставов 1-2ст, множественный дизостоз. Кисть в виде «когтистой лапы». Носовое дыхание затруднено, шумное. «Веслообразные» ребра, воронкообразная деформация грудной клетки. Границы относительной сердечной тупости в пределах нормы. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, систолический шум на верхушке. Живот увеличен в объеме, гепатомегалия, пупочная грыжа. ФЗТ препаратом Галсульфаза (Наглазим).

Таблица А 20

Методы исследования	Показатели	Исходные данные	ФЗТ 1 год, (12лет)	ФЗТ 3 год (14 лет)	ФЗТ 4 год (15 лет)	ФЗТ 5 год, (16 лет)
1	2	3	4	5	6	7
Антрометрия	Рост (см)	102	106	119	120	121
Размеры печени	ВПД (мм)	122,5	99	97	103	101
	ВЛД (мм)	62	64	58	63	55
ЭхоКГ	КДИ (мл/м^2)	54,6	78	70	64	65
	ФВ %	76	68	65	60	71
	МЖП (мм)	9,1	6,9	7	8	7

Продолжение таблицы А 20

1	2	3	4	5	6	7
	ТЗСЛЖ(мм)	9,1	7,9	7,9	11	6
	МК	недостаточность I ст.	недостаточность I ст.	недостаточность I ст.	недостаточность I ст.	недостаточность II ст.
	АК	патологии нет	уплотнен	уплотнен	недостаточность I ст.	недостаточность I ст.
R-грамма ОГК	КТИ (%)	65	66	67	67	64
Спирография	FVC (%)	-	59	77	59	64
	FEV1 (%)	-	66,7		66	73
	MEF75 (%)	-	50,7		50	99
	MEF50 (%)	-	97,9		97	111
	MEF 25 (%)	-	88,6		88	90
Заключение спирографии				патологии нет.	нарушение вентиляционной способности и легких по смешанной средней степени	нарушение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу средней степени
МРТ ГМ и ШОП		смешанная гидроцефалия. Сужение краниовертебрального перехода		смешанная гидроцефалия. Сужение краниовертебрального перехода		смешанная гидроцефалия субкомпенсированная форма. Стенозирование краниовертебрального перехода (5-7мм).
6МТХ (м)		180	200	205	180	275

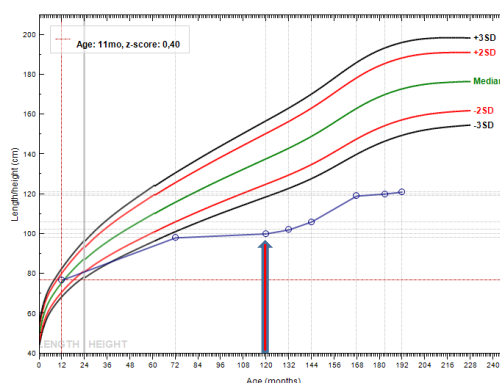


Рисунок А 20 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Айдаркул Талапты, 10 лет.

Ребенок от 5 беременности, 5 родов. Вес при рождении – 4300гр. Ходить начал в 1 год 3 мес. Говорить в 2 года. В возрасте 1,7 лет на основании энзимодиагностики в России был выставлен диагноз Мукополисахаридоз VI. Диагноз был подтвержден в 2007 году в НЦПиДХ МЗ РК результатами энзимодиагностики: снижена активность фермента арилсульфатазы В 5 $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 34,0 \mu\text{mol/l/h}$) и выявлена гомозиготная мутация в гене *ARSB* с.275C>A (р.Thr92Lys). Перенесенные операции: Операция по поводу пахово-мошоночной грыжи в 9 мес; вентрикулоперитонеальное шунтирование в возрасте 6 лет; аденоидэктомия в возрасте 4 лет. Наследственность отягощена: у родного брата установленный МПС VI. Ребенок отстает в физическом развитии, интеллектуальное развитие соответствует возрасту. Морфофенотип: короткая шея, гарголизм, макроцефалия, макроглоссия, зубы крупные, широко расставленные. Нистагм, помутнение роговицы. Гипоплазия туловища. Контрактуры всех групп суставов 1-2ст, множественный дизостоз. Килевидная деформация грудной клетки, веслообразные ребра. Кисть в виде «когтистой лапы». Носовое дыхание затруднено, шумное, ночной храп. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца умеренно приглушены, ритм правильный, систолический шум на верхушке. Живот умеренно увеличен в объеме, гепатомегалия, пупочная грыжа. ФЗТ препаратом Галсульфаза (Наглазим).

Таблица А 21

Методы исследования	Показатели	До начал а ФЗТ	ФЗТ 1 год (11лет)	ФЗТ 3 года (13 лет)	ФЗТ 4 года (14 лет)	ФЗТ 5 лет (15 лет)
1	2	3	4	5	6	7
Антрометрия	Рост (см)	90	90	95	93	99
Размеры печени	ВПД (мм)	87	79	68	72	71
	ВЛД (мм)	47	39	46	36	45
ЭхоКГ	КДИ (мл/м^2)	47,5	61	60	52	56
	ФВ %	75	73	68	63	71
	МЖП (мм)	8,4	7,8	7	7	7
	ТЗСЛЖ (мм)	7,2	8,6	5	5	5,2
	МК	недостаточность Iст	недостаточность II	недостаточность I	недостаточность I	недостаточность II ст

Продолжение таблицы А 21

1	2	3	4	5	6	7
	АК		недостаточность I	недостаточность I	недостаточность I	недостаточность I ст
R-грамма ОГК	КТИ (%)	50	-	-	50	50
Спирография	FVC (%)				36	17
	FEV1(%)				40	19
	MEF75(%)				44	31
	MEF50(%)				39	41
	MEF 25(%)				86	37
Заключение спирографии					Нарушен смешанный тяжелой степени	нарушение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу, тяжелой степени.
МРТ ГМ и ШОП			Наружная гидроцефалия. Сужение краниовертебрального перехода			Наружная гидроцефалия Субкомпенсированная. Сужение краниовертебрального перехода (7мм)
6МТХ (м)		10	7	6	5 с поддержкой	Не проходит

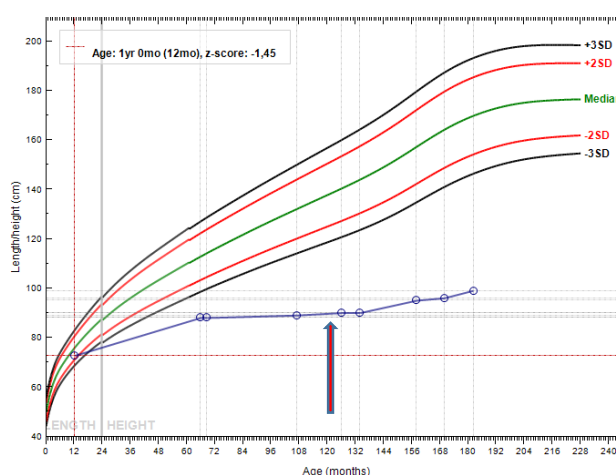


Рисунок А 21 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Мынбай Аяжан, 8 лет.

Ребенок от 3 беременности, 3 роды. Вес при рождении – 3600гр. С рождения состоял на учете у невропатолога с диагнозом ВПР ЦНС. Гидроцефальный синдром. В возрасте 2 лет родители обратили внимание на ограничение движений в суставах. В возрасте 8 лет в НЦПиДХ МЗ РК на основании энзимодиагностики: снижена активность фермента арилсульфатазы В 26,9 $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 34,0 \mu\text{mol/l/h}$) и выявлена мутация в гене *ARSB* с.275C>A (p.Thr92Lys) был выставлен диагноз Мукополисахаридоз VI. Перенесенные операции: аденоидэктомия в 2012г; вентрикулоперитонеальное шунтирование в 6 лет. Наследственность не отягощена.

Ребенок отстает в физическом развитии, легкая задержка в психо-речевом развитии. Морфофенотип: короткая шея, гаргоилизм, макроцефалия, макрогlossия, зубы крупные широко расставленные. Нистагм, помутнение роговицы. Гипоплазия туловища. Контрактуры всех групп суставов 1-2ст, множественный дизостоз. Килевидная деформация грудной клетки, веслообразные ребра. Кисть в виде «когтистой лапы». Носовое дыхание затруднено, ночной храп. Аденоидные вегетации III ст. Двусторонняя смешанная тугоухость Аускультативно в легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца умеренно приглушены, ритм правильный, систолический шум на верхушке. Живот умеренно увеличен в объеме, гепатомегалия, пупочная грыжа.

ФЗТ препаратом Галсульфаза (Наглазим).

Таблица А 22

Методы исследования	Показатели	Исходные	ФЗТ 1 год (9 лет)	ФЗТ 3 года (11 лет)	ФЗТ 4 года (12 лет)
1	2	3	4	5	6
Антропометрия	Рост (см)	89	89	93	97
Размеры печени	ВПД (мм)	94	91	79	96
	ВЛД (мм)	66	50	44	53
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	54,2	53	44	43
	ФВ %	77	67	71	71
	МЖП (мм)	8,6	5,4	6,8	7
	ТЗСЛЖ (мм)	9,5	5,4	7	8
	МК	недостаточность I ст	недостаточность I ст	недостаточно I ст	недостаточность II ст
	АК	уплотнен	уплотнен	уплотнен	уплотнен
R-грамма ОГК	КТИ (%)	65		56	62
Спирография:	FVC (%)				27
	FEV1 (%)				30
	MEF75 (%)				30
	MEF50 (%)				36
	MEF 25 (%)				32
Заключение спирографии					нарушение вентиляционной способности легких по рестриктивному

Продолжение таблицы А 22

1	2	3	4	5	6
					типу, средней степени.
МРТ ГМ и ШОП	смешанная гидроцефалия, компенсированная форма. состояние после вентрикулоперитонеального шунтирования. перивентрикулярные кисты левой гемисферы. киста левой гайморовой пазухи. Сужение ШОП.				смешанная гидроцефалия, декомпенсированная форма. состояние после вентрикулоперитонеального шунтирования. Атрофические изменения ГМ. Сужение ШОП.
6МТХ (м)	270		275	213	203

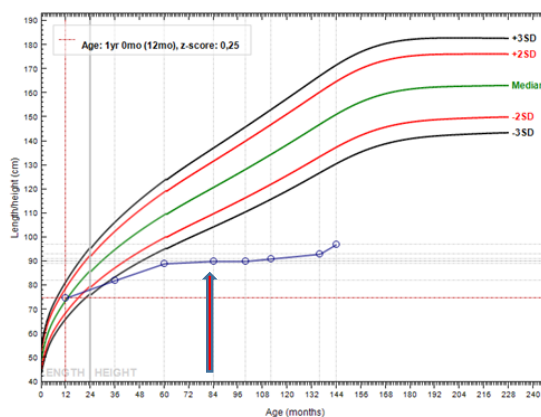


Рисунок А 22 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

Пациент Тахмазова Гульсум, 7 лет.

Ребенок от 1 беременности, 1 родов, от близкородственного брака. Вес при рождении – 3200гр, рост – 51 см. Состояла на «Д» учете у ортопедов с диагнозом: «Тугоподвижность суставов верхних и нижних конечностей. Множественная эпиметафизарная дисплазия». В возрасте 6 лет на основании энзимодиагностики: снижена активность фермента арилсульфатазы В 30,1 $\mu\text{mol/l/h}$ (reference: $\geq 34,0 \mu\text{mol/l/h}$) и выявленной ранее не описанной мутация в гене *ARSB* с.1544C>T (p.Pro515Leu) в НЦПиДХ МЗ РК был выставлен диагноз Мукополисахаридоз VI. Перенесенные операции: аденоидэктомия в 2012г. Ребенок отстает в физическом развитии, психо-речевое развитие соответствует учится во 2 классе средней школы, успеваемость хорошая. Морфофенотип: макроцефалия, короткая шея, гаргоилизм, низкий рост волос. Макроглоссия, ребенок постоянно с открытым ртом, зубы крупные, широко расставленные. Искривление нижних конечностей по типу «genu valgum», дефигурация коленных, локтевых, лучезапястных суставов. Контрактуры в локтевых, лучезапястных, плечевых, коленных суставах в виде сгибания и разгибания 1-2ст. Килевидная грудная клетка, кифоз в грудном

отделе, лордоз в поясничном отделе позвоночника. Гипоплазия туловища. Волосы на голове густые, жесткие, волнистые, сухие. Носовое дыхание затруднено. Ночной сон сохранен, со слов бабушки во время сна ребенок храпит. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, грубый систолический шум на верхушке. Живот глубокой пальпации доступен, мягкий, безболезненный, гепатомегалия. Аденоидные вегетации III ст. Двухсторонний экссудативный отит. Помутнение роговицы. ФЗТ препаратом Галсульфаза (Наглазим).

Таблица А 23

Методы исследования	Показатели	Исходные данные	В динамике на фоне ФЗТ 1 год
Антропометрия	Рост (см)	100	103
Размеры печени	ВПД (мм)	99	78
	ВЛД (мм)	53	49
ЭхоКГ	КДИ (мл/м ²)	110	69
	ФВ %	71,2	58,6
	МЖП (мм)	8,9	5,7
	ТЗСЛЖ (мм)	9	5,7
	МК	недостаточность II ст	недостаточность I-II ст
	АК	недостаточность II ст	недостаточность 0-I ст
R-грамма ОГК	КТИ (%)	61	63
Спирография:	FVC (%)	53	62
	FEV1 (%)	57	69
	MEF75 (%)	68	115,7
	MEF50 (%)	69	100
	MEF 25 (%)	56	87
	FVC (%)	51	72
Заключение спирографии		нарушение вентиляционной способности легких по смешанному типу, средней степени.	нарушение вентиляционной способности легких по рестриктивному типу, средней степени.
МРТ ГМ и ШОП	очаговые, кистозные и диффузные изменения в перивентрикулярных и субкортикальных зонах обеих гемисферы. Стенозирование краниовертебрального перехода.	очаговые, кистозные и диффузные изменения в перивентрикулярных и субкортикальных зонах обеих гемисферы. Стенозирование краниовертебрального перехода.	очаговые, кистозные и диффузные изменения в перивентрикулярных и субкортикальных зонах обеих гемисферы. Стенозирование краниовертебрального перехода.
6МТХ (м)	270		275

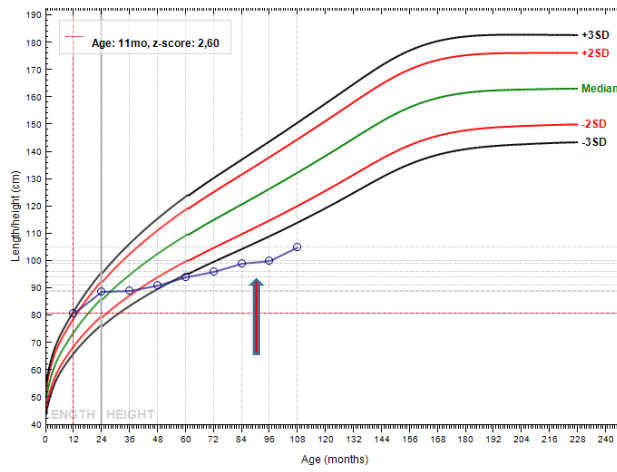


Рисунок А 23 - Ростовые данные пациента

Примечание - Красной стрелкой отмечен момент начала терапии

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы в практическое здравоохранение

1. **Наименование научно-исследовательской работы:** Оптимизация комплексного лечения детей с мукополисахаридозами
2. **Место проведения научно-исследовательской работы:** РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗ РК (НЦПДХ)
3. **Вид внедрения:** «Алгоритм диагностики мукополисахаридозов (МПС) у детей на уровне амбулаторно-поликлинической помощи».
4. **Кем и когда предложено (научный руководитель, исполнитель, год):**
руководитель - зам. директора по науке НЦПДХ, д.м.н. Шарипова М.Н,
исполнитель - PhD докторант КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Тулебаева А.К. 2014г.
5. **Источники информации:** Thomas J.A. Lehman, Nicole Miller. Diagnosis of the mucopolysaccharidosis. Rheumatology 2011, 50: pages 40-48. Olaf A. Bodamer, Roberto Giugliani, Tim Wood. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III: A changing landscape. Molecular Genetics and Metabolism. Volume 113, pages 34-41. Maurizio Scarpa, Michael Beck, Olaf Bodamer, Anna Tytki-Szymanska. Mucopolysaccharidosis II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of rare disease. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:72.
6. **Где и когда внедрено:** Областная детская больница УЗ ЮКО, г. Шымкент, 2014-2017гг.
7. **Эффективность внедрения (Практическая значимость):** Использование в работе Алгоритма диагностики МПС у детей на уровне амбулаторно-поликлинической помощи, позволило своевременно выставить диагноз МПС у 4 детей с костно-суставными изменениями, соответственно обеспечить раннее и своевременное начало основной патогенетической ферментозаместительной терапии, что дает шанс на увеличение продолжительности жизни и улучшения качества жизни пациентов.
8. **Оценка внедрения:** Разработанный «Алгоритм диагностики МПС у детей на уровне амбулаторно – поликлинической помощи» заслуживает положительной оценки и может быть внедрен в практическое здравоохранение лечебно-профилактических учреждений страны.

Главный врач
Областной детской больницы УЗ ЮКО, к.м.н. Маймаков А.А.

Заведующий отделением Педиатрии №1,
врач высшей категории

Анарбаев Е.К.

«20» _____ 2017г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы в практическое здравоохранение

1. **Наименование научно-исследовательской работы:** «Алгоритм диагностики мукополисахаридозов (МПС) у детей на уровне консультативно – диагностической, стационарной помощи».
2. **Кем и когда предложено (научный руководитель, исполнитель, год):** научный руководитель д.м.н. Шарипова М.Н, 2014г. исполнитель: PhD докторант Тулебаева А.К. 2014г.
3. **Источники информации:** Thomas J.A. Lehman, Nicole Miller. Diagnosis of the mucopolysaccharidosis. Rheumatology 2011, 50: pages 40-48. Olaf A. Bodamer, Roberto Giugliani, Tim Wood. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III: A changing landscape. Molecular Genetics and Metabolism. Volume 113, pages 34-41. Maurizio Scarpa, Michael Beck, Olaf Bodamer, Anna Tytki-Szymanska. Mucopolysaccharidosis II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of rare disease. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:72.
4. **Где и когда внедрено:** в 2017 году на базе ГКП на ПХВ «Жамбылская областная детская больница управления здравоохранения акимата Жамбылской области»
5. **Эффективность внедрения (Практическая значимость):** Разработанный алгоритм диагностики МПС у детей на уровне консультативно – диагностической, амбулаторно – поликлинической помощи» стационарной помощи позволяет улучшить и ускорить постановку диагноза МПС и соответственно обеспечить раннее и своевременное начало основной патогенетической ферментозаместительной терапии, что дает шанс на увеличение продолжительности жизни и улучшения качества жизни пациентов.
6. **Оценка внедрения:** Разработанный «Алгоритм диагностики МПС у детей на уровне консультативно – диагностической, стационарной помощи» заслуживает положительной оценки и может быть внедрен в практическое здравоохранение лечебно-профилактических учреждений.

Главный врач ГКП на ПХВ
"Жамбылская областная детская
больница» К.М.Н.

Рабандияров М.Р.

Дата «07» февраль 2017г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы в практическое здравоохранение

1. **Наименование научно-исследовательской работы:** «Алгоритм диагностики мукополисахаридозов (МПС) у детей на уровне консультативно – диагностической, стационарной помощи».
2. **Кем и когда предложено (научный руководитель, исполнитель, год):** научный руководитель д.м.н. Шарипова М.Н, 2014г. исполнитель: PhD докторант Тулебаева А.К. 2014г.
3. **Источники информации:** Thomas J. A. Lehman, Nicole Miller. Diagnosis of the mucopolysaccharidosis. Rheumatology 2011, 50: pages 40-48. Olaf A. Bodamer, Roberto Giugliani, Tim Wood. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III: A changing landscape. Molecular Genetics and Metabolism. Volume 113, pages 34-41. Maurizio Scarpa, Michael Beck, Olaf Bodamer, Anna Tytki-Szymanska. Mucopolysaccharidosis II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of rare disease. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:72.
4. **Где и когда внедрено:** в 2017 году на базе ГКП на ПХВ «Городская детская больница №1 управления здравоохранения акимата Жамбылской области»
5. **Эффективность внедрения (Практическая значимость):** Разработанный алгоритм диагностики МПС у детей на уровне консультативно – диагностической, стационарной помощи позволяет улучшить и ускорить постановку диагноза МПС и соответственно обеспечить раннее и своевременное начало основной патогенетической ферментозаместительной терапии, что дает шанс на увеличение продолжительности жизни и улучшения качества жизни пациентов.
6. **Оценка внедрения:** Разработанный «Алгоритм диагностики МПС у детей на уровне консультативно-диагностической, стационарной помощи» заслуживает положительной оценки и может быть внедрен в практическое здравоохранение лечебно-профилактических учреждений.

Главный врач ГКП на ПХВ
"Городская детская больница №1"



Нуржанов Р.Б.

Дата «15» Февраль 2017г.