

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, М.М. Костик³, Н.В. Журкова^{1, 4}, Н.В. Бучинская⁵, Е.Ю. Захарова⁴, М.А. Солошенко¹

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁵ Диагностический центр (Медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация

Характеристика суставного синдрома у детей с мукополисахаридозом I типа

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 06.10.2021, принята к печати: 17.12.2021

Обоснование. Мукополисахаридоз, тип I (МПС I) — заболевание из группы лизосомных болезней накопления, возникающее вследствие мутаций в гене IDUA, что приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) в органах и тканях. Поражение суставов при данном заболевании носит системный, прогрессирующий характер. **Цель исследования.** В настоящее время актуальной, но нерешенной задачей является исследование влияния различных видов патогенетической терапии на состояние костно-суставной системы у пациентов с МПС I с тяжелыми и мягкими фенотипами с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования патологии суставов. **Методы.** В исследование были включены 46 пациентов с установленным диагнозом «мукополисахаридоз, тип I», из них 35 — с тяжелым фенотипом (синдром Гурлер) и 11 детей с мягким фенотипом (синдромы Гурлер–Шейе и Шейе). Пациентам проводилась оценка возраста начала клинических проявлений со стороны костно-суставной системы, состояния крупных и мелких суставов, наличия стеноза шейного отдела позвоночника в зависимости от проводимой терапии. **Результаты.** Патология костно-суставной системы наблюдается у всех больных с МПС I — как с мягким, так и с тяжелым фенотипом. Контрактуры плечевых, локтевых, лучезапястных суставов и мелких суставов кисти выявлены у большинства пациентов с синдромом Гурлер независимо от проводимой терапии. Патология тазобедренных суставов встречалась у детей, получавших: ферментозаместительную терапию (ФЗТ) — в 46,7% случаев, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в сочетании с ФЗТ — в 34,4% случаев. У пациентов с синдромом Гурлер, находящихся на лечении ТГСК в сочетании с ФЗТ, стеноз шейного отдела встречался статистически значимо более редко ($p = 0,018$) по сравнению с пациентами, получавшими только ФЗТ. Пациенты с синдромом Гурлер, находящиеся на терапии ФЗТ, имели статистически значимо более низкие показатели роста, чем пациенты после ТГСК в сочетании с ФЗТ. У детей с мягким фенотипом наиболее часто встречалось поражение локтевых, лучезапястных, коленных суставов и мелких суставов кисти — в 90% случаев. **Заключение.** Комбинированная терапия (ТГСК и ФЗТ) у пациентов с синдромом Гурлер снижает тяжелые проявления со стороны опорно-двигательного аппарата, включая детей, у которых выявлен патогенный нуклеотидный вариант c.208C>T в гомозиготном состоянии.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, тип I, синдром Гурлер, синдром Шейе, альфа-L-идуронидаза, контрактуры суставов, множественный дизостоз, ферментозаместительная терапия

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Костик М.М., Журкова Н.В., Бучинская Н.В., Захарова Е.Ю., Солошенко М.А. Характеристика суставного синдрома у детей с мукополисахаридозом I типа. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(6S):567–575. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2364

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз, тип I (МПС I) — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, вызванное патологическими вариантами гена IDUA, что приводит к недостаточности альфа-L-идуронидазы и накоплению гликозаминогликанов в органах и тканях [1]. Заболеваемость МПС I составляет 0,7–1 на 100 000 новорожденных, однако по данным скрининговых обследований, этот показатель выше в 5–7 раз [1, 2].

Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный. Ген IDUA картирован на коротком плече хромосомы 4 в хромосомной области 4p16.3 и состоит из 14 экзонов [2]. Альфа-L-идуронидаза осуществляет внутрилизосомный гидролиз гликозаминоглика-

нов (ГАГ) дерматансульфата и гепарансульфата. При недостаточности фермента происходит накопление ГАГ в органах и тканях, что приводит к увеличению числа лизосом в клетках, нарушению функции клеток и их гибели, изменению функционирования коллагена и эластина [3, 4]. Гепарансульфат и дерматансульфат являются также и компонентами протеогликанов — структурных элементов соединительной ткани, обеспечивающих ее нормальное функционирование. Дерматансульфатсодержащие протеогликаны присутствуют в роговице, костной и соединительной тканях, гепарансульфатсодержащие — в межклеточном матриксе соединительной ткани, на клеточных мембранах и преимущественно аккумулируются в нервных клетках [3].

Помимо накопления ГАГ, у пациентов с МПС I описаны также воспалительные и иммунные механизмы повреждения клеток, негативно влияющие на состояние костной системы [3, 4]. Происходит это в результате высвобождения фактора некроза опухоли альфа вследствие нарушения метаболизма гепарансульфата, активации TLR4-опосредованного пути (толл-подобный рецептор 4), высвобождения цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ [3, 4].

Различают три типа МПС I [1, 2, 4]: синдром Гурлер, синдром Гурлер–Шейе, синдром Шейе. Тяжелый фенотип заболевания (синдром Гурлер) развивается вследствие отсутствия или очень низкой активности альфа-L-идуронидазы [1–3]. Наиболее часто у пациентов с синдромом Гурлер встречается патологический вариант 208C>T (Q70X) гена *IDUA* в гомозиготном состоянии [4]. Синдром Гурлер–Шейе характеризуется более медленным прогрессированием и умеренными когнитивными нарушениями, синдром Шейе — легким течением и отсутствием интеллектуального дефицита, хотя у части пациентов описаны особенности поведения [5–7]. Во многих случаях разделить две последние формы достаточно сложно, поэтому в последнее время все чаще выделяют тяжелый (синдром Гурлер) и мягкий (синдромы Гурлер–Шейе и Шейе) фенотипы болезни [5–7].

При тяжелом фенотипе болезни (синдроме Гурлер) изменения со стороны костно-суставной системы манифестируют раньше, уже в возрасте 6–12 мес, при мягком фенотипе — позже (при синдроме Гурлер–Шейе — в 2–4 года, при синдроме Шейе — в 4–8 лет) [8]. Патология опорно-двигательной системы при МПС I характеризуется наличием у пациента тугоподвижности

и контрактур мелких и крупных суставов, а также низкого роста и изменений скелета по типу множественного дизостоза. Последний включает макроцефалию, скафоцефалию, деформацию грудной клетки и позвоночника, аномальную форму позвонков, гипоплазию эпифизов и гиперплазию передней части позвонков на границе грудного и поясничного отдела позвоночника, которая приводит к формированию горба (гиббуса), лопатообразной деформации и утолщения ребер, дисплазии головки бедренных костей и тазобедренных суставов, вальгусной деформацией коленных суставов, контрактуры в конечностях, тугоподвижности в кистях рук и патологии зубной эмали [8–10]. Накопление ГАГ в теносиновиальной оболочке приводит к развитию карпального туннельного синдрома [1–3]. Аккумуляция ГАГ в шейном отделе позвоночника, особенно в области зубовидного отростка, вызывает развитие стеноза и компрессии спинного мозга, что вызывает формирование нестабильности атлантоокципитального сочленения, утолщение оболочек спинного мозга, нижний спастический парапарез, тетрапарез [3]. Клиницисты знают, что кифоз присутствует у большинства (70%) пациентов с синдромом Гурлер и гораздо реже диагностируется у пациентов с мягкими фенотипами болезни. И наоборот, контрактуры в суставах и карпальный туннельный синдром чаще наблюдаются у пациентов с синдромами Шейе (у 69 и 51% соответственно) и Гурлер–Шейе (у 57 и 28% соответственно), реже — у больных с синдромом Гурлер (у 38 и 8% соответственно) [6, 11]. Однако, научных работ, объясняющих эти наблюдения в доступной нам литературе не встрети-

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Mikhail M. Kostik³, Nataliya V. Zhurkova^{1, 4}, Nataliya V. Buchinskaia⁵, Ekaterina Yu. Zakharova⁴, Margarita A. Soloshenko¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

⁵ Diagnostic Center (Medical and Genetic), Saint Petersburg, Russian Federation

Articular Syndrome Characteristics in Children with Mucopolysaccharidosis Type I

Background. Mucopolysaccharidosis type I is disease from the group of lysosomal storage disease developing due to mutations in the *IDUA* gene. It leads to the accumulation of glycosaminoglycans (GAGs) in organs and tissues. Joints damage in this disease is systemic and progressive. **Objective. The aim of the study.** Nowadays, relevant issue is to investigate the effects of various types of pathogenetic therapy on the state of the osteoarticular system in patients with severe and mild phenotypes of MPS I to prevent further progression of joint pathology. **Methods.** The study included 46 patients diagnosed with "mucopolysaccharidosis type I". 35 children had severe phenotype (Hurler syndrome) and 11 — with mild phenotypes (Hurler-Scheie and Scheie syndromes). The onset age of clinical manifestations in osteoarticular system, the state of large and small joints, and the presence of cervical stenosis according to the therapy were evaluated in these patients. **Results.** The osteoarticular system pathology can be usually revealed in all patients with MPS I, in both mild and severe phenotypes. The contractures of shoulder, ulnar, wrist, and small hand joints have been revealed in most patients with Hurler syndrome, regardless of the administered therapy. Hip joints pathology was observed in children who was administered with: enzyme replacement therapy (ERT) — in 46.7% of cases, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in combination with ERT — in 34.4% of cases. Patients with Hurler syndrome administered with HSCT in combination with ERT had cervical stenosis statistically significantly more rarely ($p = 0.018$) compared to patients treated with ERT only. Patients with Hurler syndrome who were on ERT had statistically significantly lower growth rates than patients after HSCT in combination with ERT. Lesions in ulnar, wrist, knee and small hand joints were the most common in children with mild phenotypes (in 90% of cases). **Conclusion.** Combined therapy (HSCT and ERT) in patients with Hurler syndrome reduces severe manifestations in osteoarticular system, including children with a pathogenic nucleotide variant c.208C>T in a homozygous state.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I; Hurler syndrome; Scheie syndrome; alpha-L-iduronidase; joint contractures; multiple dysostosis; enzyme replacement therapy

For citation: Vashakmadze Nato D., Kostik Mikhail M., Zhurkova Nataliya V., Buchinskaia Nataliya V., Zakharova Ekaterina Yu., Soloshenko Margarita A. Articular Syndrome Characteristics in Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2021;20(6S):567–575. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2364

лось. Суставной хрящ богат ГАГ и может содержать до 80% воды. А в сухожилиях содержание ГАГ и плотность клеток низкие, но содержание коллагена высокое [6, 11, 12]. Возможно, это играет роль в формировании функциональных нарушений суставного аппарата у пациентов с МПС.

Существуют два метода патогенетической терапии, значительно улучшающих качество жизни пациентов: ферментозаместительная терапия (ФЗТ) и трансплантация гемопоэтических клеток (ТГСК). ФЗТ эффективна для всех фенотипов МПС I, ТГСК — при синдроме Гурлер. Применение ФЗТ перед ТГСК улучшает выносимость, стабилизирует состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем [11, 13]. Однако до настоящего времени основной упор в исследованиях делался на изучение влияния терапии МПС на жизненно важные сердечно-сосудистую, дыхательную и нервную систему, в то же время сравнения влияния различных видов патогенетической терапии на суставной аппарат пациентов с МПС I не проводилось.

Цель исследования

Изучить состояние костно-суставной системы у пациентов с МПС I с различной тяжестью клинических проявлений в зависимости от методов патогенетической терапии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сплошное ретроспективное наблюдательное исследование.

Условия проведения исследования

В исследование включены пациенты, наблюдавшиеся специалистами 2 центров — НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН (Москва) и Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург) с января 2011 по декабрь 2020 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включали пациентов в возрасте от 1 мес до 18 лет с установленным диагнозом «мукополисахаридоз, тип I». Диагноз устанавливали в соответствии со следующими критериями:

- клиническая картина заболевания
- гиперэкскреция ГАГ с мочой, экскреция дерматансульфата и гепарансульфата в моче при проведении одномерного электрофореза ГАГ (уровень ГАГ является возраст-зависимым параметром);
- резкое снижение или отсутствие активности фермента альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах либо в высушенных пятнах крови (в норме активность фермента составляет 1–25 мкМ/л/ч, по данным лабораторий селективного скрининга МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова);
- данные молекулярно-генетического обследования (наличие патогенных нуклеотидных вариантов или структурных пристроек гена *IDUA* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, выявленных методом прямого автоматического секвенирования всех кодирующих экзонов гена *IDUA* и прилегающих к ним интронных областей).

Критерии не включения

Не запланированы.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Всем включенным в исследование при каждом осмотре педиатра, ортопеда проводилась оценка изменения в суставах: наличие тугоподвижности, контрактур крупных и мелких суставов, оценка дисплазии тазобедренных суставов. В зависимости от тяжести клинического фенотипа заболевания все пациенты разделены на две группы: тяжелый фенотип (синдром Гурлер) и мягкий фенотип (синдромы Гурлер–Шейе и Шейе). Клиническая картина при мягком фенотипе МПС достаточно часто имеет сходный характер у больных с обоими синдромами, показатели физического развития и патология костно-суставной системы при них практически не различаются, поэтому пациенты были объединены в одну группу. Врач, проводивший обследование суставов, отмечал клиническую форму МПС I, с которой наблюдается пациент, и получаемую им патогенетическую терапию.

Дополнительные показатели исследования

При осмотре пациента, а также при анализе информации из медицинской документации проводилась оценка роста ребенка. При рентгенологическом обследовании опорно-двигательного аппарата, позвоночника, тазобедренных суставов, грудной клетки важными критериями являлись аномалии форм и толщины позвонков, наличие у пациента лордоза, кифоза, сколиоза, структурных изменений костной ткани по типу дизостоза, что является характерным специфическим проявлением МПС. Оценивались статистическая связь эффективности различных видов патогенетической терапии и состояния костно-суставной системы, а также необходимость проведения оперативной коррекции ортопедической патологии.

Методы измерения целевых показателей

Информацию о больных по основному показателю исследования получали из медицинской документации, в результате осмотра пациентов и по данным инструментально-лабораторного обследования.

Исследование проводилось в подгруппах в зависимости от тяжести течения заболевания, а также в зависимости от патогенетической терапии, которая применялась у пациентов: ТГСК, ФЗТ или сочетание этих двух методов.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет размера выборки не проводился.

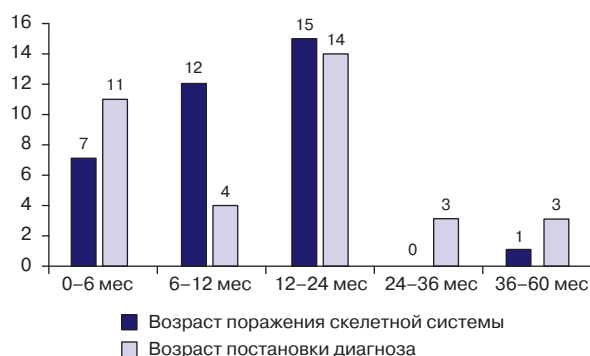
Статистические методы

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.8 и 3.3 с Anaconda. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В нашей работе распределение всех количественных показателей отличалось от нормального, по этой причине мы использовали описание количественных показателей с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили).

Сравнение независимых групп проводили при помощи критерия Манна–Уитни (в случае сравнения 2 выбо-

Рис. 1. Возраст манифестации проявлений со стороны суставной системы и возраст постановки диагноза у пациентов с тяжелым фенотипом МПС I

Fig. 1. Age of manifestation of osteoarticular system changes and age of diagnosis in patients with severe MPS I phenotype



рок) и критерия Краскела–Уоллиса (≥ 3 выборки). Для сравнения распределения категориальных признаков использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Во всех случаях множественных сравнений проводился перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Этическая экспертиза

Выписка из протокола № 148 заседания НЭК при ФГБУЗ ЦКБ РАН от 15 декабря 2020 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки исследования

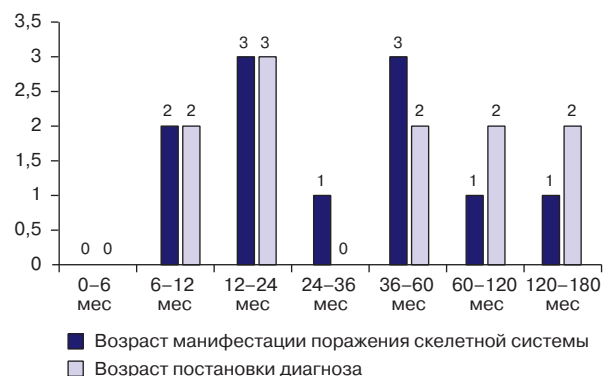
За период исследования были проанализированы данные 46 пациентов с диагнозом МПС I. В выборке было 22 (48%) девочки, медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 4,8 года (1,9; 8,6). С диагнозом «синдром Гурлер» (тяжелый фенотип) было 35 пациентов, с мягким фенотипом МПС I (синдромы Гурлер–Шейе и Шейе) — 11 пациентов.

Основные результаты исследования

Возраст появления первых клинических проявлений со стороны костной системы варьировал от 1 мес до 11 лет в зависимости от тяжести течения заболевания.

Рис. 2. Возраст манифестации поражения суставной системы и постановки диагноза у пациентов с мягким фенотипом МПС I

Fig. 2. Age of manifestation of osteoarticular system changes and age of diagnosis in patients with mild MPS I phenotype



Медиана возраста постановки диагноза МПС I составила 1,2 года (0,6; 2,0), а медиана возраста выявления поражения костно-суставной системы — 1,0 года (0,6; 1,5) (рис. 1, рис. 2). На первом году жизни поражение суставной системы имели 19 пациентов (54%) с синдромом Гурлер, на втором году — 15 детей (43%) (рис. 1).

Медиана возраста постановки диагноза у пациентов с тяжелым фенотипом составила 1,1 (0,4; 1,5), а возраста манифестации патологии костно-суставной системы — 0,9 (0,6; 1,1).

В группах пациентов с мягким фенотипом МПС I на первом году жизни первые клинические проявления со стороны костно-суставной системы выявлены у 2 пациентов, в возрасте 1–2 лет — у 3 пациентов, в возрасте 2–3 лет — 1 ребенка, в возрасте 3–5 лет — у 3 детей, после 5 лет — у 2 детей (рис. 2). У части детей диагноз был установлен на 1–2-м году жизни — 5 детей, на 2–5-м году жизни — 2 человека. У двух детей с мягкими фенотипами диагноз поставили после 10 лет.

Низкий рост выявлен у 22 пациентов, включенных в исследование, из них у 18 детей с тяжелым фенотипом, и у четверых детей с мягким фенотип (табл. 1).

Низкий рост (менее -3 SD) наблюдался у 19 пациентов (42,2% случаев), высокий рост (более $+3$ SD) имели всего 3 ребенка (6,7%), средний рост (от -1 SD до $+1$ SD) — 15 детей (33,3%). В группе детей с тяжелым фенотипом низкий рост выявлен у 15 пациентов (44,1%).

Таблица 1. Показатели роста пациентов с МПС I

Table 1. Growth rates in patients with MPS

Рост по SDS	Тяжелый фенотип $n = 34^*$	Мягкий фенотип $n = 11$	Всего $n = 45$
	Кол-во (%)	Кол-во (%)	Кол-во (%)
Высокий рост (более 3 SD)	3 (8,8)	—	3 (6,7)
Выше среднего (от +1 SD до +3 SD)	4 (11,8)	1 (9,2)	5 (11,1)
Средний рост (-1 SD до +1 SD)	9 (26,5)	6 (54,5)	15 (33,3)
Ниже среднего (от -3 SD до -1 SD)	3 (8,8)	—	3 (6,7)
Низкий рост (менее -3 SD)	15 (44,1)	4 (36,3)	19 (42,2)

Примечание. SSD (standard deviation score) — коэффициент стандартного отклонения; SD (standard deviation) — стандартное отклонение. $<^*>$ — у одного пациента с тяжелым фенотипом отсутствуют актуальные данные.

Note. SSD — standard deviation score; SD — standard deviation. $<^*>$ — one patient with severe MPS I phenotype has no relevant data.

Таблица 2. Распределение пациентов с различными клиническими формами МПС I в зависимости от патогенетической терапии
Table 2. Disposition of patients with various MPS I clinical forms according to pathogenetic therapy

Всего (n = 46)	ТГСК	ТГСК + ФЗТ	ФЗТ	Без терапии
	Кол-во (%)	Кол-во (%)	Кол-во (%)	Кол-во
Тяжелый фенотип МПС I (n = 35)	4 (100%)	13 (92,9%)	15 (60,0%)	3
Мягкий фенотип МПС I (n = 11)	–	1 (7,1%)	10 (92,9 %)	–

Примечание. ФЗТ — ферментозаместительная терапия, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy, HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation.

ТГСК проведена 18 пациентам (39,1%) с МПС I — 17 пациентам с тяжелым фенотипом и одному пациенту с мягким фенотипом (синдромом Гурлер–Шейе). Четверем пациентам проведена ТГСК без назначения ФЗТ.

ФЗТ получали 39 детей (84,6%) с МПС I, из них 13 пациентам с тяжелым фенотипом и одному пациенту с мягким фенотипом ФЗТ инициирована до проведения ТГСК, 3 ребенка с тяжелым фенотипом получали ФЗТ после проведения ТГСК в связи с низкой активностью фермента. На момент включения в исследование 3 пациента после установления диагноза находились в процессе получения патогенетической терапии (табл. 2).

Возраст начала ФЗТ у пациентов с тяжелым фенотипом варьировал от 3,3 мес до 13 лет, возраст инициации ФЗТ у пациентов с мягким фенотипом варьировал от 1 года 11 мес до 17 лет. Позднее начало ФЗТ у части пациентов обусловлено отсутствием методов патогенетической терапии на момент постановки диагноза.

Возраст проведения ТГСК варьировал от 1 года 3 мес до 3 лет 6 мес у пациентов с синдромом Гурлер. Одному пациенту с мягким фенотипом ТГСК проведена в возрасте 2 лет.

В группе пациентов, которым проводилась ТГСК в сочетании с ФЗТ, 12 детям ФЗТ начата до проведения ТГСК с последующей отменой ФЗТ, из них 11 пациентам с тяжелым фенотипом и одному ребенку с мягким фенотипом, соответствующим синдрому Гурлер–Шейе. Трем детям с синдромом Гурлер ФЗТ проводилась после ТГСК, из них один ребенок получал ФЗТ и до, и после ТГСК.

Задержка роста выявляется как при тяжелых, так и при мягких фенотипах МПС I, в связи с чем сравнение показателей роста проводилось между группами пациентов в зависимости от патогенетической терапии.

При сравнении показателей роста между группами пациентов, получавших ФЗТ, ТГСК и сочетание ФЗТ + ТГСК, с помощью попарного сравнения групп по методу Манна–Уитни выявлены статистически значимые более низкие показатели SD (стандартного отклонения) роста ($p = 0,003$) у пациентов, получавших ФЗТ, по сравнению с пациентами, которым проводилась сочетанная терапия ФЗТ + ТГСК (рис. 3).

После назначения патогенетической терапии — ТГСК или ФЗТ с последующей ТГСК — у большинства пациентов с тяжелым фенотипом отмечается положительная динамика по показателям роста.

Состояние суставной системы у пациентов с МПС I оценивалось в зависимости от вида патогенетической терапии: ФЗТ — для мягких фенотипов, ТГСК и ФЗТ в сочетании с ТГСК — для тяжелого фенотипа.

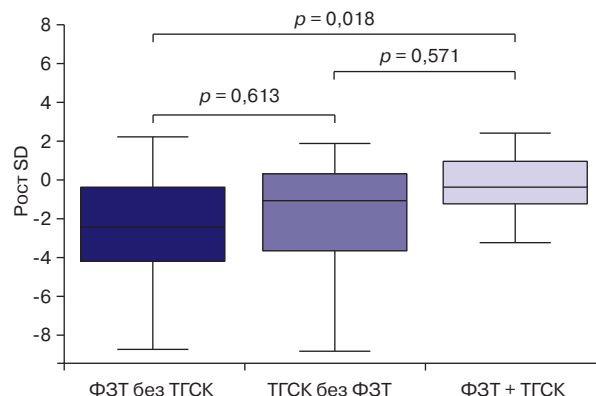
Все пациенты с синдромом Гурлер, которым проведена ТГСК без инициации ФЗТ ($n = 4$), имели поражение локтевых, плечевых, лучезапястных суставов и мелких

суставов кисти (рис. 4). Стеноз шейного отдела позвоночника выявлен у одного пациента.

При сравнении поражения суставов у пациентов с тяжелым фенотипом в зависимости от вида проводи-

Рис. 3. Показатели роста (SD) у пациентов с МПС I в зависимости от терапии

Fig. 3. Growth rates (SD) in patients with MPS I according to therapy



Примечание. SD (standard deviation) — стандартное отклонение. ФЗТ — ферментозаместительная терапия; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. SD — standard deviation. ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy, HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation.

Рис. 4. Поражение суставов у пациентов с тяжелым фенотипом в зависимости от терапии

Fig. 4. Joints damage in patients with severe MPS I phenotype according to therapy



Примечание. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 3. Поражение суставов у пациентов с тяжелым фенотипом в зависимости от терапии
Table 3. Joints damage in patients with severe MPS I phenotype according to therapy

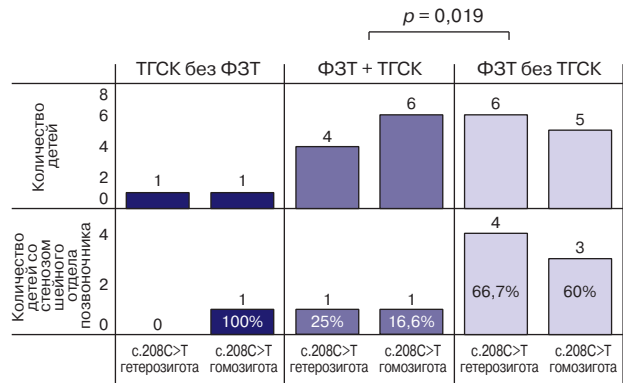
Поражение		ФЗТ + ТГСК		ФЗТ		p
		Кол-во n = 13	%	Кол-во n = 15	%	
Стеноз шейного отдела позвоночника	нет	11	84,6	5	33,3	0,018
	да	2	15,4	10	66,7	
Плечевые суставы	нет	3	23,1	3	20,0	0,577
	да	10	76,9	12	80,0	
Локтевые суставы	нет	0	0	2	13,3	0,299
	да	13	100,0	13	86,7	
Лучезапястные суставы	нет	3	23,1	2	13,3	0,510
	да	10	76,9	13	86,7	
Мелкие суставы кисти	нет	2	15,4	2	13,3	0,712
	да	11	84,6	13	86,7	
Патология тазобедренных суставов	нет	10	76,9	8	53,3	0,118
	1	2	15,4	0	0	
	2	1	7,7	7	46,7	
Коленные суставы	нет	2	15,4	2	13,3	0,229
	да	11	84,6	13	86,7	

Примечание. ФЗТ — ферментозаместительная терапия; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy, HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation.

мой терапии статистически значимых различий не выявлено (табл. 3).
В группе пациентов с тяжелым фенотипом стеноз шейного отдела позвоночника диагностирован у 13 (40,6%) детей и статистически реже встречался у пациентов в группе ТГСК в сочетании с ФЗТ по сравнению с больными, получавшими только ФЗТ ($p = 0,018$). Наиболее часто поражение тазобедренных суставов встречалось у детей с тяжелым фенотипом, получавших ФЗТ (46,7%), у детей после ТГСК в сочетании с ФЗТ патология тазобедренных суставов выявлена в 34,4% случаев. Контрактуры плече-

вых, локтевых, лучезапястных суставов и мелких суставов кисти выявлены у большинства пациентов — независимо от проводимой терапии.
Частота стеноза шейного отдела позвоночника в группе с выявленной мутацией с.208С>Т в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *IDUA* достоверно реже встречалась у пациентов, получавших ТГСК в комбинации с ФЗТ по сравнению с детьми, получавшими монотерапию ФЗТ (точный критерий Фишера) ($p = 0,019$) (рис. 5).
В группе пациентов с мягкими формами, получавших ФЗТ, наиболее часто выявлялось поражение локтевых, лучезапястных суставов, коленных суставов и мелких суставов кисти — в 90% случаев (табл. 4).
Контрактуры плечевых суставов наблюдались у 70% детей, патология тазобедренных суставов — у 50%, стеноз шейного отдела — у 50%. У одного ребенка с мягким фенотипом, которому проведена ТГСК с предварительной ФЗТ, отмечалось поражение локтевых, лучезапястных, коленных, тазобедренных суставов, мелких суставов кисти и стеноз шейного отдела позвоночника.

Рис. 5. Стеноз шейного отдела позвоночника у пациентов с МПС I в зависимости от данных молекулярно-генетического обследования и проводимой терапии
Fig. 5. Cervical stenosis in patients with MPS I according to the data from molecular genetic testing and therapy



Примечание. ФЗТ — ферментозаместительная терапия; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
Note. ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy, HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation.

ОБСУЖДЕНИЕ
Резюме основного результата исследования

Все пациенты с МПС I имели патологию опорно-двигательного аппарата. Прогрессирующее накопление в лизосомах гликозаминогликанов наряду с поражением многих систем и органов вызывает тяжелую патологию костно-суставной системы. Эти изменения часто проявляются на ранних стадиях заболевания. У наших пациентов медиана возраста дебюта костных изменений составила 1,0 (0,6; 1,5), в основном за счет пациентов с синдромом Гурлер. Сочетанная терапия (ТГСК + ФЗТ) приводила к улучшению физического развития пациентов даже с тяжелым фенотипом заболевания. Также комбинированная терапия привела к снижению частоты стеноза

Таблица 4. Поражение суставов у пациентов с мягкими фенотипами, получавших ФЗТ
Table 4. Joints damage in patients with mild phenotype and administrated with ERT

ФЗТ		Кол-во n = 10	%
Стеноз шейного отдела позвоночника	нет	5	50
	да	5	50
Плечевые суставы	нет	0	30
	да	7	70
Локтевые суставы	нет	1	10
	да	9	90
Лучезапястные суставы	нет	1	10
	да	9	90
Мелкие суставы кисти	нет	1	10
	да	9	90
Патология тазобедренных суставов	нет	5	50
	1 сустав	2	20
	2 сустава	3	30
Коленные суставы	нет	1	10
	да	9	90

Примечание. ФЗТ — ферментозаместительная терапия.
 Note. ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy.

в шейном отделе позвоночника и патологии тазобедренного сустава.

Ограничения исследования

1. Размер выборки: ограничением исследования является небольшая выборка пациентов в связи с тем, что данная группа заболеваний является крайне редкой.
2. Репрезентативность выборки и полученных результатов на генеральную совокупность больных МПС I.
3. Качество информации, использованной для описания основного результата исследования.
4. Сопоставимость сравниваемых групп.

Интерпретация результатов исследования

Задержка физического развития и патология суставов выявляется у пациентов как при тяжелых, так и при легких фенотипах МПС I. Низкорослость вызвана нарушением запрограммированного созревания хондроцитов на уровне ростовой пластинки и является общей чертой всех типов МПС, хотя может быть менее выраженной при мягких формах МПС [14].

По данным проведенного нами исследования, очень низкий рост (менее -3 SD) наблюдался у 19 детей (42,2% случаев), преимущественно это были пациенты с синдромами Гурлер и Гурлер–Шейе. При этом следует отметить, что более низкий рост наблюдался у пациентов, получавших ФЗТ, по сравнению с детьми, получавшими ФЗТ в сочетании с ТГСК, что согласуется с литературными источниками ($p = 0,018$). Выраженный дефицит массы тела наблюдался у 45,7% с МПС I. При сравнении показателей физического развития между группами пациентов, получавших ФЗТ, ТГСК и сочетание ФЗТ + ТГСК, с помощью попарного сравнения групп по методу Манна–Уитни выявлены статистически значимые более низкие показатели SD роста ($p = 0,003$) у пациентов, получавших ФЗТ, по сравнению с пациентами, которым проводилась сочетан-

ная терапия ФЗТ + ТГСК. Сочетанную терапию получали дети с тяжелым фенотипом, а ФЗТ в основном проводилась у пациентов с мягким фенотипом заболевания.

Оценка показателей роста у пациентов, получавших патогенетическую терапию, проводилась в различных исследованиях. Как ТГСК, так и ФЗТ оказывают положительное влияние на динамику роста пациентов с МПС I [15]. В настоящее время активно изучается влияние различных методов патогенетической терапии на поражение костно-суставной системы у пациентов с МПС I — как с тяжелым, так и с легким фенотипами. Исследования показали, что в течение 1 года после проведения ТГСК происходит нормализация скорости роста пациентов. Рост пациентов с МПС I после проведения ТГСК был выше, чем у больных, не получивших этого лечения, однако оставался значительно ниже, чем нормальный рост детей данного возраста [15]. ТГСК — как без ФЗТ, так и в сочетании с ФЗТ — значительно улучшает состояние пациентов, их качество жизни, нормализует содержание ГАГ, предотвращает тяжелое поражение центральной нервной системы, нормализует ряд соматических проявлений заболевания. Однако даже после проведения ТГСК у пациентов остаются и даже прогрессируют клинические проявления со стороны костно-суставной системы, ЛОР-органов, патология глаз, что приводит к необходимости оперативных вмешательств [13]. ФЗТ при МПС I эффективно воздействует на многие его соматические проявления, однако рекомбинантные ферменты не проникают через гематоэнцефалический барьер. В связи с этим для лечения синдрома Гурлер используют ТГСК. Однако в большинстве случаев ФЗТ применяется для улучшения состояния данной группы пациентов перед ТГСК [1]. По данным М. Sifuentes и соавт., положительная динамика роста была отмечена у пациентов, получавших ФЗТ в течение 6 лет с началом терапии в допубертатном

периоде. Средняя прибавка в росте составила 27% по сравнению с исходным уровнем [16].

Л.Е. Polgreen и соавт. для оценки эффективности применения ларонидазы у пациентов с МПС I после ТГСК провели двухлетнее открытое пилотное исследование, включавшее 10 пациентов в возрасте 5–13 лет, которым начата ФЗТ через 2 и более лет после донорской ТГСК. В результате исследования выявлено статистически значимое улучшение роста у двух пациентов в возрасте до 8 лет [13]. Положительная динамика при сочетанном применении ТГСК с последующей ФЗТ была выявлена у 10-летней пациентки с МПС I. В результате исследования показано, что применение ФЗТ в течение 18 мес после проведения ТГСК привело к уменьшению компрессии спинного мозга, улучшению роста [17].

В проведенном нами исследовании было отмечено, что частота стеноза шейного отдела позвоночника в группе пациентов, получавших ФЗТ, была выше, чем у детей с проведенной ТГСК в комбинации с ФЗТ. Однако следует отметить, что выборка пациентов со стенозом шейного отдела позвоночника была достаточно небольшой, поэтому необходимо продолжить исследования.

Изучение влияние различных видов патогенетической терапии на патологию суставов у пациентов с МПС I является актуальным и важным для качества жизни детей с этим заболеванием. По данным нескольких исследований, было показано, что ФЗТ оказывает положительное влияние на подвижность плечевых суставов [11, 18]. Увеличение подвижности плечевых суставов также выявлено у пациентов с тяжелым фенотипом после проведения ТГСК [15, 19].

По данным проведенного нами исследования, не выявлено статистически достоверных различий в поражении суставов между группами пациентов, получавших ТГСК, ФЗТ и ТГСК в сочетании с ФЗТ. Однако отмечено, что патология тазобедренных суставов наблюдалась у 48% детей с синдромом Гурлер, получавших только ФЗТ, по сравнению с 28,6% пациентов, получавших ТГСК в сочетании с ФЗТ.

Отставание роста и патология костно-суставной системы выявляются у большинства пациентов, получавших патогенетическую терапию. Было высказано предположение, что это происходит из-за пониженной способности фермента проникать в эпифизарную пластинку, а также вследствие нарушения дифференцировки хондроцитов. В связи с этим ГАГ продолжают накапливаться в тканях, а поражение костно-суставной системы — прогрессировать. На линии клеток-предшественников остеобластов мыши, полученных из основания черепа, было показано, что поглощение экзогенной идуронатсульфатазы данными клетками было ниже, чем фибробластами [18].

Снижению роста также способствует кифоз, который выявляется у пациентов с МПС I. У пациентов после ТГСК также отмечаются прогрессирование патологии тазобедренных суставов, вальгусная деформация нижних конечностей, грудопоясничный кифоз и сколиоз [15].

Кроме того, ФЗТ не оказывает значительного влияния на состояние костно-суставной системы, однако при ини-

циации в раннем возрасте может предотвратить тяжелое поражение скелетной системы и суставов [20]. Это подтверждает и наше исследование. Мы наблюдаем семью, где есть двое больных сибсов с легким фенотипом МСП I. Старшей девочке синдром Шейе подтвердили в возрасте 11 лет, а ФЗТ начали в 12 лет. Перед началом терапии девочка имела контрактуры крупных и мелких суставов конечностей и выраженное поражение скелета по типу системного дизостоза. В связи с выявленным у старшей сестры заболеванием обследовали и брата девочки, и диагноз МПС I подтвердили в 3 г 9 мес. ФЗТ мальчик начал получать через 2 мес (в 3 года 11 мес). Через 4 года с момента инициации ФЗТ у ребенка имеются лишь минимальные ограничения подвижности в коленных суставах.

Перспективным направлением для предотвращения прогрессирования патологии костно-суставной системы является тканеспецифичная терапия, возможно, с использованием наночастиц, генотерапия [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение костно-суставной системы выявляется у всех пациентов с МПС I — как с легким, так и с тяжелым фенотипом. Патогенетическая терапия оказывает влияние на показатели физического развития пациентов, однако на состояние костно-суставной системы — минимальное, если терапия была начата несвоевременно. При ранней диагностике заболевания и раннем начале ФЗТ с последующей ТГСК (для тяжелых фенотипов) или только ФЗТ (для легких форм заболевания) у пациентов наблюдается минимальное поражение крупных и мелких суставов и положительная динамика массо-ростовых показателей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Н.В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

М.А. Солошенко

<https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Villoria JG, Pajares S, Lopez RM, et al. Neonatal screening for inherited metabolic diseases in 2016. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(4):257–272. doi: 10.1016/j.spen.2016.11.001
- Giugliani R, Muschol N, Keenan HA, et al. Improvement in time to treatment, but not time to diagnosis, in patients with mucopolysaccharidosis type I. *Arch Dis Child*. 2021;106(7):674–679. doi: 10.1136/archdischild-2020-319040
- Opoka-Winiarska V, Jurecka A, Emeryk A, Tyłki-Szymańska A. Osteoimmunology in mucopolysaccharidoses type I, II, VI and VII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation, Osteoarthritis Cartilage. 2013; 21(12):1813–1823. doi: 10.1016/j.joca.2013.08.001
- Poletto E, Pasquali G, Giugliani R, et al. Worldwide distribution of common IDUA pathogenic variants. *Clin Genet*. 2018;94(1):95–102. doi: 10.1111/cge.13224
- Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, et al. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clin Genet*. 2019;96(4):281–289. doi: 10.1111/cge.13583
- Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Трудности диагностики легких форм мукополисахаридоза I типа: клинические наблюдения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 132–141. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, et al. Diagnostic Difficulties of Mucopolysaccharidosis Type I Mild Forms: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19(2):132–141. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v19i2.2106
- Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004;144(5 Suppl):27–34. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.052
- Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):133. doi: 10.1186/s13052-018-0550-5
- Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Ортопедическая патология у детей с мукополисахаридозом I типа // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 6. — С. 562–567. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Gevorgyan AK, et al. Orthopedic Pathology in Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(6):562–567. (In Russ).] doi: 10.1010.15690/vsp.v15i6.1652
- Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Поражение костной системы у больных с мукополисахаридозом I типа. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2016. — Т. 61. — № 4. — С. 114–120. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Gevorgyan AK, et al. Skeletal system involvement in patients with mucopolysaccharidosis type I. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2016;61(4):114–120. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-114-120
- Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0184065. doi: 10.1371/journal.pone.0184065
- Trowbridge JM, Gallo RL. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology*. 2002;12(9):117R–125R. doi: 10.1093/glycob/cwf066
- Polgreen LE, Lund TC, Braunlin E, et al. Clinical trial of laronidase in Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Res*. 2020;87(1):104–111. doi: 10.1038/s41390-019-0541-2
- Silveri CP, Kaplan FS, Fallon MD, et al. Hurler syndrome with special reference to histologic abnormalities of the growth plate. *Clin Orthop*. 1991;(269):305–311.
- Hampe CS, Wesley J, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules*. 2021;11(2):189. doi: 10.3390/biom11020189
- Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*. 2007;90(2):171–180. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.08.007
- Ferrara G, Maximova N, Zennaro F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation effects on spinal cord compression in Hurler. *Pediatr Transplant*. 2014;18(3):E96–E99. doi: 10.1111/petr.12231
- Tsukimura T, Tajima Y, Kawashima I, et al. Uptake of a recombinant human α -L-iduronidase (laronidase) by cultured fibroblasts and osteoblasts. *Biol Pharm Bull*. 2008;31:1691–1695. doi: 10.1248/bpb.31.1691
- Tyłki-Szymańska A, Marucha J, Jurecka A, et al. Efficacy of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(2):151–157. doi: 10.1007/s10545-010-9059-9
- Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: The important role of early treatment. *BMC Med Genet*. 2016;17:19. doi: 10.1186/s12881-016-0284-4
- Peck SH, Casal ML, Malhotra NR, et al. Pathogenesis and treatment of spine disease in the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2016;118(4):232–243. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.06.002