

Н.В. Бучинская¹, Н.Д. Вашакмадзе^{2, 3}, Н.В. Журкова^{2, 4}, Л.С. Сорокина⁵, Л.К. Михайлова²,
Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, Е.Ю. Захарова⁴, В.И. Ларионова⁶, М.М. Костик⁵

¹ СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁵ Санкт-Петербургский ГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Как не пропустить аттенуированные формы мукополисахаридоза среди суставных форм ювенильного артрита: разработка диагностического алгоритма на основании данных многоцентрового ретроспективного исследования

Контактная информация:

Бучинская Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-генетик консультативного отделения СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)»

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Тобольская, 5, тел.: +7 (812) 241-24-84, e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Статья поступила: 04.11.2022, принята к печати: 16.12.2022

Обоснование. Дифференциальная диагностика аттенуированных форм мукополисахаридоза (МПС) с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) довольно затруднительна вследствие их схожести. **Цель исследования** — разработать простые диагностические критерии (ДК), которые позволят дифференцировать МПС и ЮИА для ранней диагностики МПС. **Методы.** Ретроспективное многоцентровое исследование, которое включало анализ клинических данных (поражение суставов, сердца, органа зрения, тугоухость, наличие грыж, задержка психомоторного развития, шумное дыхание, нарушение осанки, макроцефалия, гепатомегалия, спленомегалия, задержка роста) и лабораторных показателей (уровень СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов) у пациентов с МПС ($n = 41$) и пациентов с полиартикулярным серонегативным ЮИА ($n = 255$). Эти показатели позволили дифференцировать оба заболевания и использовались для создания ДК. **Результаты.** У пациентов с МПС отмечались более ранний возраст манифестации заболевания, преобладание мужского пола, задержка роста и низкая масса тела, низкий уровень маркеров воспаления (лейкоциты, тромбоциты и СОЭ), более частое вовлечение в патологический процесс суставов, особенно шейного отдела позвоночника, суставов верхних конечностей, тазобедренных суставов, суставов стопы. Распространенность поражения глаз была одинаковой при обеих нозологиях, однако структура поражения различалась. У пациентов с ЮИА отмечались увеит и его осложнения, а у пациентов с МПС — помутнение роговицы и катаракта. В большинстве случаев различий в уровнях СРБ не наблюдалось. Основным диагностическим критерием МПС было наличие более чем одного внеартикулярного проявления в сочетании с полиартикулярным поражением. В состав ДК были включены следующие 5 критериев: $COЭ \leq 11$ мм/ч (38 баллов), $рост \leq -2,0$ SD (20 баллов), возраст манифестации суставных проявлений $\leq 1,1$ года (24 балла), мужской пол (15 баллов), симметричное ограничение движений в локтевых суставах (29 баллов). Сумма > 38 баллов свидетельствовала о наличии у пациента МПС и позволила дифференцировать МПС и ЮИА с чувствительностью в 92,7% и специфичностью в 91,0%. **Заключение.** Разработанные ДК могут использоваться для дифференциальной диагностики легких форм МПС и ЮИА наряду с рутинными диагностическими процедурами. ДК позволяют выделить группу пациентов с суставным поражением, которым необходимо исключение МПС.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, ювенильный идиопатический артрит, артропатия, диагностические критерии

Для цитирования: Бучинская Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Сорокина Л.С., Михайлова Л.К., Намазова-Баранова Л.С., Захарова Е.Ю., Ларионова В.И., Костик М.М. Как не пропустить аттенуированные формы мукополисахаридоза среди суставных форм ювенильного артрита: разработка диагностического алгоритма на основании данных многоцентрового ретроспективного исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6S):548–557. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2488>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — это группа редких лизосомных болезней накопления с тяжелым прогрессирующим течением и мультисистемным поражением. МПС вызываются мутациями в генах, ответственных за синтез лизосомных ферментов, отвечающих за деградацию гликозаминогликанов (ГАГ) [1, 2].

Все МПС характеризуются непрерывным прогрессирующим течением, вовлечением в патологический процесс головного мозга, печени, селезенки, опорно-двигательной системы, сердечно-сосудистой системы, развитием туннельного синдрома, задержкой психомоторного и интеллектуального развития. Все типы МПС связаны с дефектами специфических лизосомных ферментов [3, 4].

Широкая распространенность суставного поражения приводит к ошибочной диагностике МПС в пользу ЮИА, особенно у пациентов с легкими формами МПС без значительного огрубления черт лица. Легкие формы МПС характеризуются поздним началом заболевания с преобладающим вовлечением в патологический процесс суставов и медленным прогрессированием системных проявлений [5]. Ошибочная диагностика пациентов с МПС как пациентов с ЮИА приводит к неэффективному

и необоснованному применению противоревматических препаратов и позднему началу ферментозаместительной терапии (ФЗТ). Раннее начало ФЗТ имеет решающее значение для снижения темпов прогрессирования МПС и достижения хороших результатов лечения [4]. Пациенты с полиартикулярным серонегативным ЮИА могут иметь медленное начало заболевания, постепенное прогрессирование и преобладание функциональных нарушений над болью и отеком [6]. Подобный клинический вариант с низкой воспалительной активностью и мягким Гурлер-фенотипом может быть основной причиной неправильной диагностики ЮИА у пациентов с МПС [5].

Цель исследования

Разработать простые диагностические критерии (ДК), которые позволят дифференцировать МПС и ЮИА для ранней диагностики МПС.

МЕТОДЫ

В ходе ретроспективного наблюдательного многоцентрового описательного когортного исследования собраны и проанализированы данные медицинских карт пациентов с легкими формами МПС I, II и VI типов, у которых отмечались изменения в суставах (обязательное

Natalia V. Buchinskaya¹, Nato V. Vashakmadze^{2, 3}, Natalia V. Zhurkova^{2, 4}, Lubov S. Sorokina⁵, Liudmila K. Mikhaylova², Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}, Ekaterina Yu. Zakharova⁴, Valentina I. Larionova⁶, Mikhail M. Kostik⁵

¹ Saint-Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint-Petersburg, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Centre for Medical Genetics n.a. N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

⁵ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁶ North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

How to Distinguish Attenuated Forms of Mucopolysaccharidosis and Articular Forms of Juvenile Arthritis: Development of Diagnostic Algorithm Based on the Data from Multicenter Retrospective Study

Background. Differential diagnosis of attenuated forms of mucopolysaccharidosis (MPS) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) can be challenging due to their similarities. **Objective.** The aim of the study is to create simple diagnostic criteria (DScore) that would allow to differentiate MPS from JIA for earlier MPS diagnosis. **Methods.** The retrospective multicenter study included analysis of clinical (joint, heart, eye involvement, hearing loss, hernias, psychomotor delay, noisy breathing, posture disorders, macrocephaly, hepatomegaly, splenomegaly, and growth delay) and laboratory data (ESR, CRP, hemoglobin, WBC, and platelets) from MPS patients (n = 41) and from rheumatoid factor-negative polyarticular category of JIA patients (n = 255). These variables allowed to differentiate both conditions and were used to create DScore. **Results.** Patients with MPS had younger onset age, male predominance, height and weight delay, lower inflammation markers (WBC, platelets, and ESR), and usually involved joints, especially cervical spine, upper limbs joints, hip, and small foot joints. The prevalence of eye involvement was similar for both diseases, however, the type of involvement was different. JIA patients had uveitis and its complications and MPS patients — corneal opacity and cataract. No differences in CRP levels were revealed in most cases. The major diagnostic criterion of MPS was the presence of more than one extra-articular manifestation associated with polyarticular involvement. DScore has included 5 following criteria: ESR ≤ 11 mm/h (38 points), height ≤ -2.0 SD (20 points), onset age of articular manifestations ≤ 1.1 year (24 points), male gender (15 points), and symmetrical limitation of movements in elbow joints (29 points). The sum > 38 points allowed us to differentiate MPS and JIA with sensitivity of 92.7% and specificity of 91.0%. **Conclusion.** This DScore can be used for differential diagnosis of mild MPS and JIA alongside with routine diagnostic procedures. DScore allows us to identify a group of patients with joint involvement who require MPS exclusion.

Keywords: mucopolysaccharidosis, juvenile idiopathic arthritis, arthropathy, diagnostic criteria

For citation: Buchinskaya Natalia V., Vashakmadze Nato V., Zhurkova Natalia V., Sorokina Lubov S., Mikhaylova Liudmila K., Namazova-Baranova Leyla S., Zakharova Ekaterina Yu., Larionova Valentina I., Kostik Mikhail M. How to Distinguish Attenuated Forms of Mucopolysaccharidosis and Articular Forms of Juvenile Arthritis: Development of Diagnostic Algorithm Based on the Data from Multicenter Retrospective Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):548–557. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2488>

условие) без грубых изменений черт лица, и пациентов с полиартикулярным серонегативным ЮИА. Сведения о 165 пациентах с различными типами МПС были взяты из баз данных университетских клиник России (Москва, Санкт-Петербург). Были отобраны пациенты с аттенуированными формами МПС и пациенты с полиартикулярными вариантами ЮИА. Для проведения сравнительного анализа были использованы данные по пациентам с полиартикулярным серонегативным ЮИА из базы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета ($n = 753$) за 10 лет. Остальные категории ЮИА, а также пациенты с сопутствующими заболеваниями (псориаз, воспалительные заболевания кишечника), не были включены в настоящее исследование, за исключением пациентов с ЮИА и активным увеитом или его осложнениями. Диагнозы МПС и ЮИА выставлялись согласно существующим критериям [1, 6]. Диагноз МПС требовал генетического и биохимического подтверждения (активность лизосомных ферментов и экскреция ГАГ с мочой).

Из историй болезни была отобрана следующая медицинская информация: демографические показатели (возраст, пол), клиническая картина (поражение суставов, сердца, органа зрения, тугоухость, наличие грыж, задержка психомоторного развития, шумное дыхание, нарушение осанки, макроцефалия, гепатоспленомегалия, задержки роста) и лабораторные данные (общий анализ крови, гемоглобин, тромбоциты, С-реактивный белок (СРБ)). Каждый клинический симптом равнялся одному баллу, сумма всех вышеупомянутых внесуставных проявлений составляла число внесуставных проявлений (ЧВП) и варьировала от 1 до 10 баллов. Увеит и его осложнения у пациентов с ЮИА рассматривали как внесуставное проявление.

Дизайн исследования

Ретроспективное наблюдательное многоцентровое описательное когортное исследование.

Условия проведения исследования

Сведения о 165 пациентах с различными типами МПС были взяты из баз данных университетских клиник России: ГБОУ ВО СПбГПМУ (Санкт-Петербург) и НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва). Были отобраны участники с аттенуированными формами МПС ($n = 41$) с мая 2020 по апрель 2021 г. и с полиартикулярными вариантами ЮИА ($n = 255$) с января 2007 по декабрь 2016 г., последние — из базы пациентов с ювенильным идиопатическим артритом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета ($n = 753$) за 10 лет.

Критерии соответствия

Пациенты с аттенуированными формами МПС и пациенты с полиартикулярными вариантами ЮИА.

Для проведения сравнительного анализа мы использовали данные по пациентам с полиартикулярным серонегативным ЮИА. Остальные категории ЮИА, а также пациенты с сопутствующими заболеваниями (псориаз, воспалительные заболевания кишечника) не были включены в настоящее исследование, за исключением пациентов с ЮИА и активным увеитом или его осложнениями.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагнозы МПС и ЮИА выставлялись согласно существующим критериям [1, 6]. Диагноз МПС требовал генетического и биохимического подтверждения (активность лизосомных ферментов и экскреция ГАГ с мочой).

Данные о диагнозе и сведения о пациентах получены из медицинской документации (истории болезни).

Подбор участников в группы

Группы: пациенты с аттенуированными формами МПС ($n = 41$), пациенты с полиартикулярными вариантами ЮИА ($n = 255$).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Разработка диагностических критериев (ДК), которые позволят дифференцировать МПС и ЮИА с целью ранней диагностики МПС.

Методы измерения целевых показателей

Целевые показатели устанавливали на основании данных, полученных из вторичных источников информации (из медицинской документации).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения STATISTICA, версия 10.0 (StatSoft Inc., США). Все количественные переменные проверялись с использованием критерия Колмогорова – Смирнова: нормального распределения выявлено не было. Количественные переменные представлены медианой (Me) и межквартильным размахом [25%; 75%]. Качественные переменные представлены в виде долей. Утерянные данные не были включены в анализ. Для сравнения качественных переменных использовались критерии согласия Пирсона или точный критерий Фишера для признаков с частотой < 5 . Сравнение двух количественных переменных проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Способность каждой переменной различать МПС и ЮИА оценивалась с помощью анализа чувствительности и специфичности, ROC-анализа (площадь под ROC-кривой) и с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) для выявленных пороговых значений для непрерывных переменных. Мы выбирали наиболее подходящее среднее значение, полученное при помощи ROC-анализа на основании параметров чувствительности и специфичности. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. При однофакторном анализе каждая из интересующих переменных, ассоциированная с диагнозом МПС, была включена в множественную логистическую модель. Бинарные переменные, включенные в модель (например, пол или поражение локтевого сустава), были закодированы как присутствующие или отсутствующие. Пороговое значение рассчитывали с помощью ROC-анализа, значение, при котором чувствительность и специфичность были максимальными, сохранялось. Для каждой переменной, которая была статистически

значимо связана с результатом логистической регрессии, диагностическим правилом было умножение бета-значения для каждого диапазона на 100 и округление до ближайшего целого числа.

Этическая экспертиза

Авторами были получены письменные согласия согласно Хельсинкской декларации. Этический комитет Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 11/10 от 23.11.2020) утвердил протокол для данного ретроспективного исследования. Все пациенты или их представители (для пациентов младше 15 лет) дали согласие на анонимное использование информации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование выборки исследования представлено на рис. 1.

Характеристики выборки (групп) исследования

Характеристика пациентов с МПС

Подгруппа пациентов с МПС включала в себя 14 пациентов с МПС I типа, 15 — с МПС II типа и 12 — с МПС VI типа. Среди пациентов с МПС I типа отмечались фенотипы Гурлер – Шейе ($n = 5$) и Шейе ($n = 9$). В дебюте заболевания у 58,3% участников (средний возраст 2,0 года) отмечались изменения в суставах, что привело к ошибочной диагностике ЮИА у трети пациентов с МПС. У 35 пациентов (85,4%) отмечалось как минимум одно внесуставное проявление, а у 6 (14,6%) не имелось каких-либо внесуставных проявлений на момент установления диагноза МПС. Три пациента (7,3%) были из семей с установленным диагнозом МПС у старшего сибса. Деформация позвоночника была единственным внесуставным проявлением у 5 (12,2%) участников. Все клинические проявления у пациентов с МПС представлены в табл. 1.

Основные результаты исследования

Клинические различия между МПС и ЮИА

У пациентов с МПС отмечались более ранний возраст манифестации заболевания, преобладание мужского пола, более низкий рост и масса тела с более

высоким индексом массы тела (ИМТ). У пациентов с МПС отмечалось большее количество пораженных суставов, чем у пациентов с ЮИА. У пациентов с МПС отмечались симметричные ограничения движений преимущественно в суставах верхних конечностей. Вовлечение в патологический процесс шейного отдела позвоночника, плечевых, локтевых, лучезапястных, пястно-фаланговых, межфаланговых (особенно дистальных), бедренных, коленных суставов и суставов пальцев стоп встречалось чаще у пациентов с МПС.

У участников с МПС отмечались различные внесуставные проявления, тогда как у пациентов с ЮИА выявлено только поражение глаз. У пациентов и с ЮИА, и с МПС были выявлены случаи катаракты, глаукомы, помутнения роговицы, но только у участников с ЮИА данные изменения были связаны с увеитом (табл. 2).

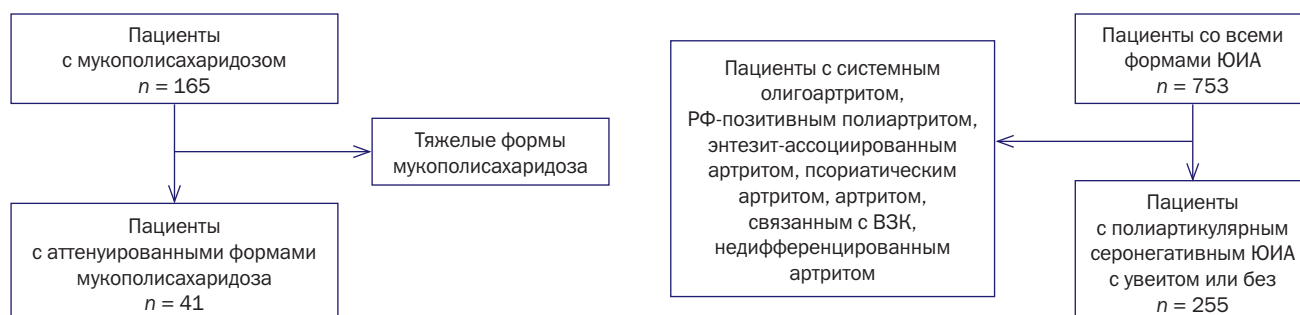
Различия в лабораторных показателях

У пациентов с МПС отмечались более низкие маркеры воспаления (СОЭ, лейкоциты, тромбоциты) и более высокий уровень гемоглобина. Различий в уровнях СРБ в исследуемых группах выявлено не было (см. табл. 2).

Создание модели дифференциальной диагностики

На следующем этапе отобрали статистически значимые количественные и качественные переменные и определили для них чувствительность, специфичность и ОШ (табл. 3). Затем были отобраны клинически значимые параметры с самой высокой чувствительностью, специфичностью и значением ОШ. Мы исключили все повторяющиеся параметры. В результате многофакторного анализа были выделены 5 критериев ($\text{СОЭ} \leq 11 \text{ мм/ч}$, $\text{рост} \leq -2,0 \text{ SD}$, $\text{возраст дебюта} \leq 1,0 \text{ года}$, мужской пол и симметричное поражение локтевых суставов), позволяющих дифференцировать легкие аттенуированные формы МПС от суставных форм ЮИА. ДК для МПС > 38 баллов позволили дифференцировать пациентов с МПС и ЮИА с чувствительностью в 92,7% и специфичностью в 91,0% (площадь под кривой (AUC) = 0,977 (95% ДИ 0,953; 0,991)) (табл. 4, рис. 2). Псевдо- R^2 показатель для модели составил 0,884, $p = 2 \times 10^{-20}$. Максимально возможные баллы, присвоенные критериям, варьировали от 15 (мужской пол) до 38 ($\text{СОЭ} \leq 11 \text{ мм/ч}$)

Рис. 1. Формирование выборки исследования
Fig. 1. Study sampling



Примечание. РФ — ревматоидный фактор; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Note. RF (ПФ) — rheumatoid factor; IBD (ВЗК) — inflammatory bowel disease; JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis.

Таблица 1. Системные (внесуставные) проявления у пациентов с легкими формами МПС в момент манифестации заболевания и в момент постановки диагноза

Table 1. Systemic (extra-articular) manifestations in patients with attenuated forms of MPS at the disease onset and at the time of diagnosis

Симптомы	Частота симптомов в дебюте заболевания, n (%)	Частота симптомов в момент постановки диагноза, n (%)
Возраст, годы, Me (25%; 75%)	2,0 (0,6; 3,0)	7,6 (4,6; 11,9)
Поражение глаз, n (%)	8 (19,5)	25 (61,0)
Поражение сердца:	5 (12,2)	35 (85,4)
• изменение клапанов, n (%)	–	34 (83,0)
• кардиомиопатия, n (%)	–	17 (41,5)
Ринит/отит, n (%)	12 (29,3)	29 (70,7)
Мягкий Гурлер-фенотип, n (%)	8 (19,5)	34 (82,9)
Гепатоспленомегалия, n (%)	18 (43,9)	7 (17,1)
Спленомегалия, n (%)	–	7 (17,1)
Гепатомегалия	–	20 (48,8)
Макроцефалия, n (%)	–	24 (58,5)
Короткая шея, n (%)	–	27 (65,9)
Шумное дыхание, n (%)	–	9 (22,0)
Деформации позвоночника и грудной клетки, n (%)	18 (43,9)	23 (56,1)
Нарушение осанки, n (%)	–	35 (85,4)
Дисплазия тазобедренных суставов, n (%)	–	17 (41,5)
Тугоухость, n (%)	0	18 (43,9)
Грыжи, n (%)	12 (29,3)	22 (53,7)
Изменения суставов в дебюте заболевания	24 (58,5)	–
Изменения суставов кисти в дебюте заболевания	19 (46,3)	–
Диагноз ЮИА в дебюте заболевания	8 (19,5)	–

Примечание. ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Note. JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis.

(см. табл. 4). Неполным данным присваивалось 0 баллов. Диагностическое правило было определено следующим образом: большими критериями были полиартикулярное поражение и наличие более одного внесуставного проявления. При отсутствии внесуставных проявлений требуется набрать более 38 баллов по вышеперечисленным малым критериям: СОЭ ≤ 11 мм/ч (38 баллов), рост $\leq -2,0$ SD (20 баллов), возраст манифестации $\leq 1,0$ года (24 балла), мужской пол (15 баллов), симметричное поражение локтевых суставов (29 баллов).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В настоящем исследовании мы разработали диагностический инструмент, который может помочь в ранней дифференциальной диагностике аттенуированных форм МПС и ЮИА и расширить показания для скрининга на МПС.

Ограничения исследования

Ограничениями являются ретроспективный вариант исследования и отсутствие некоторых данных в медицинских картах. Ревматологи не всегда предоставляют информацию о некоторых фенотипических признаках (таких как дисморфия лица, короткая шея или кифоз, наличие грыж) или поражении внутренних органов (ульт-

развуковое исследование сердца, печени и селезенки не является обязательным для несистемных форм ЮИА), тогда как специалисты, занимающиеся метаболическими заболеваниями, не всегда детализируют суставное поражение. Обязательным в практике ведения пациента с ЮИА является осмотр ревматолога, что нашло отражение в расчете числа внесуставных проявлений. Все это могло повлиять на результаты проведенного исследования.

Интерпретация результатов исследования

Задержка диагностики МПС зачастую зависит от тяжести заболевания. М. Веck и соавт. (2014) показали, что задержка диагностики составляла от 6 мес для синдрома Гурлер, до 2–4 лет для синдрома Гурлер – Шейе, до 4–8 лет для синдрома Шейе. Более ранняя диагностика легких форм МПС позволит избежать ненужного назначения противоревматических препаратов и снизить скорость прогрессирования заболевания, а также улучшить прогноз и качество жизни пациентов [7]. Аттенуированные формы МПС требуют широкой дифференциальной диагностики с привлечением различных специалистов, особенно педиатров, детских ревматологов и ортопедов. Именно поэтому эффективный диагностический инструмент был бы особенно полезен для этих специалистов.

Таблица 2. Сравнение полиартикулярных форм ЮИА и легких форм МПС
Table 2. Comparison of polyarticular forms of JIA and attenuated forms of MPS

Показатель	МПС (n = 41)	ЮИА (n = 255)	p
Демографические показатели			
Возраст манифестации, лет, Me (25%; 75%)	1,0 (0,6; 3,0)	4,7 (2,1; 8,8)	0,0000001
Пол, женский, n (%)	16 (39,0)	186 (72,9)	0,00002
Антропометрические данные			
Рост, SD, Me (25%; 75%)	–1,0 (–3,1; –0,6)	0,0 (–0,9; –0,8)	0,001
Масса тела, SD, Me (25%; 75%)	–0,65 (–2,5; 0,3)	0,19 (–0,6; 1,0)	0,005
ИМТ, %, Me (25%; 75%)	107,6 (98,8; 113,9)	50,7 (20,4; 80,5)	0,0000001
ИМТ, SD, Me (25%; 75%)	1,0 (0,0; –2,0)	0,0 (–0,9; 0,8)	0,004
Активность воспалительного процесса			
СОЭ, мм/ч, Me (25%; 75%)	6,0 (3,0; 8,0)	8,0 (4,0; 19,0)	0,030
СРБ, мг/л, Me (25%; 75%)	1,4 (0,0; 3,2)	1,5 (0,0; 6,6)	0,120
Лейкоциты × 10 ⁹ /л, Me (25%; 75%)	6,1 (5,3; 7,7)	7,2 (6,0; 9,1)	0,018
Тромбоциты × 10 ⁹ /л, Me (25%; 75%)	228 (197,0; 293)	328 (275; 400)	0,0000001
Гемоглобин, г/л, Me (25%; 75%)	129 (121; 138)	123 (116; 130)	0,0000001
Вовлечение суставов			
Вовлеченные суставы, Me (25%; 75%)	39,0 (10,0; 42,0)	11,0 (7,0; 18,0)	0,0000001
Шейный отдел позвоночника, n (%)	15 (36,6)	48 (18,8)	0,01
Височно-нижнечелюстной, n (%)	0 (0)	24 (9,4)	0,108
Грудино-ключичный, n (%)	0 (0,0)	6 (2,4)	0,44
Плечевой, n (%)	28 (68,3)	27 (10,6)	0,000001
Локтевой, n (%)	37 (90,2)	60 (23,6)	0,000001
Лучезапястный, n (%)	34 (82,9)	114 (44,7)	0,000006
Пястно-фаланговый, n (%)	30 (73,2)	114 (44,7)	0,0007
Проксимальный межфаланговый, n (%)	30 (73,2)	125 (49,0)	0,004
Дистальный межфаланговый, n (%)	30 (73,2)	41 (16,1)	0,0000001
Тазобедренный, n (%)	24 (58,5)	49 (19,2)	0,0000001
Остеоартрит тазобедренного сустава, n (%)	8/24 (32,0)	13/49 (26,5)	0,620
Крестцово-подвздошное сочленение, n (%)	0 (0)	7 (2,8)	0,283
Коленный, n (%)	37 (90,2)	200 (78,4)	0,088
Голеностопный, n (%)	19/25 (76,0)	167 (65,5)	0,288
Подтаранный, n (%)	0/25 (0)	38 (14,9)	0,038
Плюсне-предплюсневые, n (%)	0/25 (0)	26 (10,2)	0,094
Плюсне-фаланговые, n (%)	10/25 (40,0)	53 (20,8)	0,028
Суставы пальцев стопы, n (%)	10/25 (40,0)	51 (20,0)	0,021
Внесуставные проявления			
Заболевания глаз при манифестации, n (%)	7 (17,1)	32 (12,6)	0,432
Число внесуставных проявлений, Me (25%; 75%)	5 (4; 7)	0 (0; 0)	0,0000001

Примечание. МПС — мукополисахаридоз; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит. ИМТ — индекс массы тела; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок. SD — стандартное отклонение; Me — медиана.

Note. MPS (МПС) — mucopolysaccharidosis; JIA (ЮИА) — juvenile idiopathic arthritis. BMI (ИМТ) — body mass index; ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate; CRP (СРБ) — C-reactive protein. SD — standard deviation; Me — median.

Поражение суставов и туннельный синдром являются распространенными проявлениями МПС I типа, которые значительно влияют на качество жизни пациентов как с тяжелыми, так и с легкими формами заболевания [8]. Целью представленной работы было облегчение ранней

диагностики не только тяжелых форм МПС, при которых уже на ранних стадиях выявляются и другие внесуставные проявления, но и легких форм МПС, при которых диагностика зачастую затруднительна и вследствие этого несвоевременна.

Таблица 3. Чувствительность, специфичность и ОШ критериев для дифференциации легких форм МПС и полиартикулярных форм ЮИА*
Table 3. Sensitivity, specificity, and OR values of criteria for differentiating of attenuated forms of MPS and polyarticular JIA*

Показатель	Se	Sp	ОШ (95% ДИ)	p
Демографические показатели				
Мужчины	61,0	72,9	4,2 (2,1; 8,4)	0,000015
Возраст манифестации ≤ 1 года	56,7	95,7	28,2 (10,5; 76,3)	0,000001
Антропометрические данные				
Рост ≤ −2,0 SD	45,2	95,4	17,2 (6,3; 46,8)	0,0000001
Масса тела ≤ −1,0 SD	48,4	85,2	5,4 (2,2; 13,0)	0,000008
Индекс массы тела ≥ 1 SD	61,3	78,9	2,7 (1,1; 6,3)	0,000004
Лабораторные данные				
СОЭ ≤ 11 мм/ч	96,6	38,5	182 (22,2; 1490,5)	0,0000001
Вовлечение суставов				
Шейный отдел позвоночника	36,6	81,2	2,5 (1,2; 5,1)	0,01
Плечевой	70,0	89,4	19,7 (9,0; 43,2)	0,000001
Локтевой	90,2	76,4	29,9 (10,2; 87,3)	0,000001
Лучезапястный	90,2	55,3	6,0 (2,6; 14,1)	0,000006
Пястно-фаланговые	73,2	55,3	2,8 (1,4; 5,9)	0,0007
Проксимальные межфаланговые	73,2	51,0	2,8 (1,4; 5,9)	0,004
Дистальный межфаланговый	73,2	83,9	14,2 (6,6; 30,7)	0,0000001
Тазобедренный	58,5	80,8	5,9 (3,0; 11,9)	0,0000001
Таранно-пяточный	-	85,1	5,9 (3,0; 11,9)	0,038
Плюсне-фаланговые	40,0	79,2	2,5 (1,1; 6,0)	0,028
Суставы пальцев стопы	40,0	80,0	2,7 (1,1; 6,3)	0,021
Число пораженных суставов > 33	100	100	–	–
Внесуставные проявления				
Внесуставные проявления, да	100	87,5	–	0,00000
Число внесуставных проявлений > 1	95,1	100	–	0,000001
Поражение глаза	17,4	87,4	1,4 (0,6; 3,5)	0,434

Примечание. <*> — в момент постановки диагноза МПС. СОЭ — скорость оседания эритроцитов. SD — стандартное отклонение, Se (sensitivity) — чувствительность, Sp (specificity) — специфичность, ОШ — отношение шансов, 95% ДИ — 95% доверительный интервал.
Note. <*> — at the time of MPS diagnosis. ESR (COЭ) — erythrocyte sedimentation rate. SD — standard deviation, Se — sensitivity, Sp — specificity, OR (OSH) — odds ratio, 95% CI (ДИ) — 95% confidence interval.

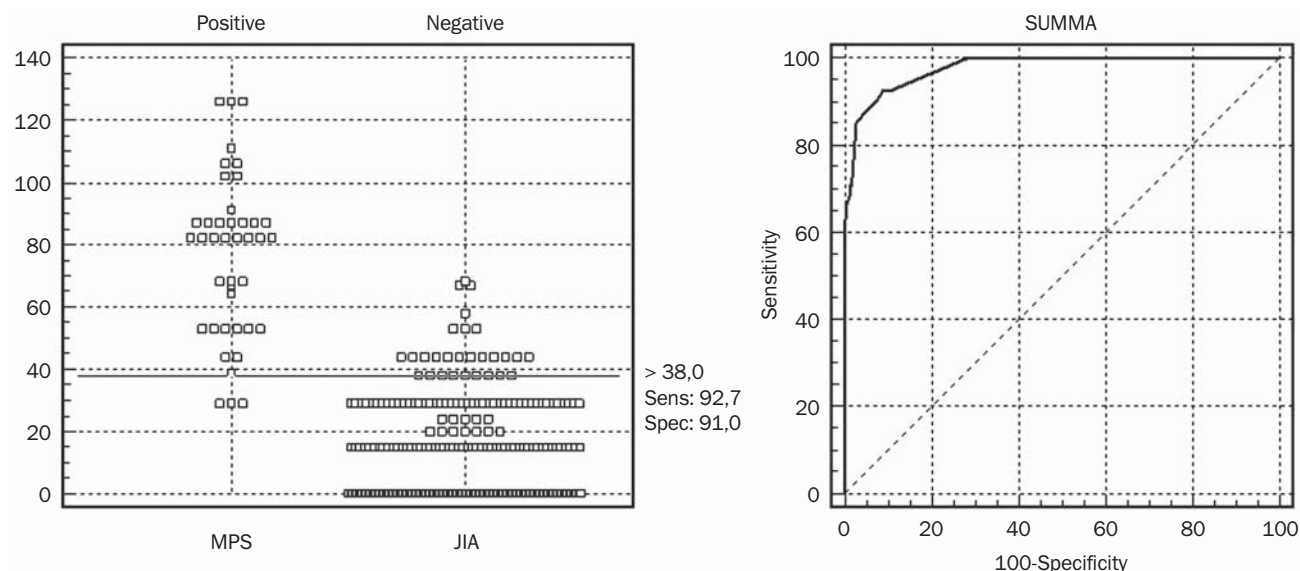
Таблица 4. Критерии, включенные в разработку диагностической модели и расчет DScore
Table 4. Criteria included in the development of the diagnostic model and DScore calculation

Большие критерии	Полиартикулярное поражение и наличие более одного внесуставного проявления			
Малые критерии	B	Se	p	Баллы*
СОЭ ≤ 11 мм/ч	0,38	0,07	0,000002	38 (≤ 11 мм/ч) или 0 (> 11 мм/ч)
Рост ≤ −2,0 SD	0,20	0,07	0,003	20 (≤ −2,0 SD) или 0 (> −2,0 SD)
Возраст дебюта ≤ 1,0 года	0,24	0,08	0,002	24 (≤ 1,0 года) или 0 (> 1,0 года)
Мужской пол	0,15	0,06	0,015	15 (мужской пол) или 0 (женский пол)
Симметричное поражение локтевых суставов	0,29	0,07	0,00003	29 (да) или 0 (нет)

Примечание. Для дифференцирования аттенуированных форм МПС и ЮИА необходимо наличие большого критерия или сумма малых критериев > 38 баллов. <*> — отрезная точка ДК > 38 баллов для суммы малых критериев.
Note. Differentiation of attenuated forms of MPS and JIA requires major criterion or sum of minor criteria > 38 points. <*> — DScore cut-off > 38 points for minor criteria sum.

Рис. 2. ROC-анализ для диагностики легких форм МПС у детей с использованием ДК, рассчитанный с помощью разработанного набора данных

Fig. 2. ROC-analysis for the diagnosis of attenuated forms of MPS in children via DScore calculated with the developed dataset



Примечание. Пороговое значение, которое давало максимальную чувствительность и специфичность, было выбрано в качестве оптимальной отрезной точки. Площадь под кривой (AUC) = 0,977 (95% ДИ 0,953; 0,991) и ДК для МПС > 38 баллов с чувствительностью в 92,7% и специфичностью в 91,0%.

Note. The threshold value that gave the maximal sensitivity and specificity was selected as the optimal cut-off. Area under the curve (AUC) = 0,977 (95% CI 0,953; 0,991) and DScore for MPS > 38 points with the sensitivity of 92.7% and the specificity of 91.0%.

В литературе в качестве дополнительных критериев для диагностики МПС были предложены следующие внесуставные проявления: грыжи, поражение сердца, заболевания глаз, туннельный синдром, задержка роста [9]. Задержка роста является клиническим признаком всех типов МПС вне зависимости от их тяжести. Снижение скорости роста и/или отсутствие ростового скачка во время пубертатного периода, а также тугоподвижность суставов при отсутствии воспаления были основными критериями для применения диагностического алгоритма, разработанного N. Guffon и соавт. [10].

Наиболее часто в патологический процесс у пациентов с МПС (в том числе с поздним началом) вовлекаются костно-суставная система, сердце и орган зрения. Костно-суставная система поражается при всех видах МПС [11, 12]. При этом симптомы ее поражения прогрессируют у всех пациентов с МПС, даже у тех, кому была выполнена трансплантация гемопоэтических клеток.

При МПС в патологический процесс могут вовлекаться все суставы, но преимущественно поражаются суставы верхних конечностей, тазобедренные суставы и суставы пальцев стоп. Другой общей особенностью всех типов МПС является тугоподвижность суставов, за исключением МПС IV типа, для которого характерна гипермобильность суставов. Поражение суставов происходит симметрично и в тяжелых случаях начинается уже в младенчестве, однако при легких формах обычно начинается несколько позже [13].

A. Borgo и соавт. (2018) предоставили анализ суставного поражения у детей с различными типами МПС: шейный отдел позвоночника — развитие стеноза и нестабильности, дисплазия тазобедренных суставов (вовлечение головки и шейки бедренной кости,

вертлужной впадины), вальгусная деформация голени, эрозии суставного хряща. У больных МПС поражение суставов представлено патологической инфильтрацией клеток ГАГ [14].

На данный момент существует базовый инструмент для первичной оценки опорно-двигательной системы у детей под названием rGALS (оценка походки, осмотр верхних, нижних конечностей и позвоночника в педиатрии). Благодаря ему педиатры могут быстро (в среднем в течение 2 мин) оценить состояние суставов и с высокой чувствительностью выявить любые нарушения [15, 16]. rGALS играет огромную роль при обследовании детей с нарушениями роста. На основе rGALS был создан клинический алгоритм диагностики легких форм МПС [15]. Использование любого удобного диагностического инструмента облегчит диагностику, что приведет к более раннему началу ФЗТ и, в свою очередь, улучшит исходы заболевания у пациентов и снизит риски развития необратимых патологических изменений [17]. Эффективность раннего начала ФЗТ была подтверждена исследованиями сибсов с одинаковыми патогенными вариантами гена *IDUA*. Международное многоцентровое исследование, включавшее 20 братьев и сестер с синдромом Гурлер – Шейе (7 пар братьев и сестер, 2 семьи из трех братьев и сестер), продемонстрировало более высокую эффективность раннего начала ФЗТ.

У братьев и сестер, которые родились после установления диагноза у старшего сибса, ФЗТ начиналась в среднем за 1,9 года до начала мультисистемных клинических проявлений по сравнению со старшими сибсами, которые начали ФЗТ позже (средний возраст начала ФЗТ составил 7,9 года). Стабилизация или улучшение состояния сердца, более высокие показатели двигательного,

Рис. 3. Схема диагностического алгоритма
Fig. 3. Diagnostic algorithm



психомоторного и физического развития, а также более медленное прогрессирование изменений опорно-двигательной системы у младших sibсов были связаны с более ранним началом ФЗТ [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные диагностические критерии могут использоваться для дифференциальной диагностики легких форм МПС и ЮИА наряду с рутинными диагностическими процедурами (рис. 3). Представленный алгоритм позволит отобрать группу пациентов с суставным поражением, для которых необходимо исключение МПС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.В. Бучинская

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.В. Журкова

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

Л.С. Сорокина

<https://orcid.org/0000-0002-9710-9277>

Л.К. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-3346-865X>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.Ю. Захарова

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

В.И. Ларионова

<https://orcid.org/0000-0002-3128-8102>

М.М. Костик

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Michaud M, Belmatoug N, Catros F, et al. Mucopolysaccharidosis: A review. *Rev Med Interne*. 2020;41(3):180–188. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.11.010>
2. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):v4–v12. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker394>
3. Simonaro CM, D'Angelo M, He X, et al. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease: implications for the mucopolysaccharidoses and other connective tissue diseases. *Am J Pathol*. 2008;172(1):112–122. doi: <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.070564>
4. Beck M, Arn P, Giugliani R, et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med*. 2014;16(10):759–765. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2014.25>
5. Cimaz R, Coppa GV, Koné-Paut I, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2009;7:18. doi: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-7-18>
6. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–392.
7. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123(1):19–29. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0416>
8. Viskochil D, Muenzer J, Guffon N, et al. Carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis I: a registry-based cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(12):1269–1275. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13545>
9. Tytki-Szymańska A, De Meirleir L, Di Rocco M, et al. Easy-to-use algorithm would provide faster diagnoses for mucopolysaccharidosis type I and enable patients to receive earlier treatment. *Acta Paediatr*. 2018;107(8):1402–1408. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.14417>. PMID: 29797470
10. Guffon N, Journeau P, Brassier A, et al. Growth impairment and limited range of joint motion in children should raise suspicion of an attenuated form of mucopolysaccharidosis: expert opinion. *Eur J Pediatr*. 2019;178(4):593–603. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03330-x>
11. Rigoldi M, Verrecchia E, Manna R, Mascia MT. Clinical hints to diagnosis of attenuated forms of Mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):132. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0551-4>
12. Clarke LA, Hollak CE. The clinical spectrum and pathophysiology of skeletal complications in lysosomal storage disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(2):219–235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.08.010>
13. 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: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.06.002>
14. Borgo A, Cossio A, Gallone D, et al. Orthopaedic challenges for mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):123. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0557-y>
15. Baronio F, Zucchini S, Zulian F, et al. Proposal of an Algorithm to Early Detect Attenuated Type I Mucopolysaccharidosis (MPS Ia) among Children with Growth Abnormalities. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(1):97. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina58010097>
16. Foster HE, Kay LJ, Friswell M, et al. Musculoskeletal screening examination (pGALS) for school-age children based on the adult GALS screen. *Arthritis Rheum*. 2006;55(5):709–716. doi: <https://doi.org/10.1002/art.22230>
17. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):v49–v59. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker396>
18. Al-Sannaa NA, Bay L, Barbouth DS, et al. Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:131. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0344-4>

КОНЦЕПЦИЯ РИСК-КОММУНИКАЦИЙ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ

Авторы: Брико Н. И., Фельдблюм И. В., Алыева М. Х. и др., 2021

Руководство посвящено вопросу приверженности населения профилактическим прививкам. Приведенные результаты отечественных социологических исследований позволили определить ведущие причины отказов и «нерешительности» в сфере принятия решения о вакцинации, через призму которых изложены основные методические подходы к преодолению недоверия иммунизации среди населения. Обозначены отправные точки и целевые установки, а также необходимые мероприятия, направленные на формирование приверженности общества вакцинопрофилактике. Особое внимание уделено приемам успешной коммуникации с целью выстраивания диалога врача с пациентом о профилактических прививках.

Руководство предназначено для врачей всех специальностей, представителей органов законодательной и исполнительной власти, преподавателей медицинских и фармацевтических образовательных учреждений, научных работников медицинских организаций, студентов-медиков, ординаторов и аспирантов.

