

Л.А. Осипова¹, Л.М. Кузенкова^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.К. Геворкян^{1, 2}, Т.В. Подклетнова¹, В.В. Алтунин¹, О.В. Кожевникова¹, Л.В. Торопчина^{4, 5}, Т.А. Полунина¹, И.В. Зеленкова¹, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 3}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

⁵ Московский областной консультативно-диагностический центр для детей, Москва, Российская Федерация

Влияние ферментозаместительной терапии на обструкцию верхних дыхательных путей у детей с мукополисахаридозами: ретроспективное когортное исследование

Контактная информация:

Осипова Лилия Александровна, врач-невролог консультативного отделения КДЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: osipova_la@nczd.ru

Статья поступила: 22.02.2018 г., принята к печати: 30.04.2018 г.

Обоснование. Данные об эффективности ферментозаместительной терапии (ФЗТ) в отношении патологии ЛОР-органов и показателей дыхания во сне у детей с мукополисахаридозом (МПС) в литературе представлены скудно.

Цель исследования — оценить влияние ФЗТ на состояние верхних дыхательных путей у детей с МПС. **Методы.** По историям болезни изучали результаты лечения детей с МПС I и II типов, получавших ФЗТ в Научном центре здоровья детей (ныне ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России) с января 2007 по ноябрь 2016 г. Выраженность обструкции верхних дыхательных путей и ее изменение на фоне ФЗТ оценивали по индексам апноэ-гипопноэ и десатурации (SpO_2), средней/минимальной SpO_2 , продолжительности эпизодов $SpO_2 < 90\%$ и степени гипертрофии небных миндалин и аденоидов. **Результаты.** У детей ($n=15$) с МПС на фоне ФЗТ продолжительностью (медиана) 38 (23; 48) мес тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна не прогрессировала: исходно индекс апноэ-гипопноэ составил 3 (1,3; 7,7), при повторном исследовании — 2,6 (0,9; 13,5) ($p=0,507$). Также не установлено статистически значимого изменения показателей кардиореспираторного мониторинга. **Заключение.** Длительная ФЗТ у детей с МПС I и II типов препятствует прогрессированию обструкции дыхательных путей.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз, ферментозаместительная терапия, обструкция дыхательных путей, индекс апноэ-гипопноэ, гипертрофия небных миндалин, гипертрофия аденоидов.

(Для цитирования) Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Алтунин В.В., Кожевникова О.В., Торопчина Л.В., Полунина Т.А., Зеленкова И.В., Вашакмадзе Н.Д. Влияние ферментозаместительной терапии на обструкцию верхних дыхательных путей у детей с мукополисахаридами: ретроспективное когортное исследование. *Педиатрическая фармакология*. 2018; 15 (2): 135–140. doi: 10.15690/pf.v15i2.1870

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — редкие наследственные заболевания обмена веществ, обусловленные дефицитом ферментов, участвующих в расщеплении гликозаминогликанов. Прогрессирующее накопление гликозаминогликанов в различных тканях и органах ведет к разнообразным клиническим проявлениям и, в конечном итоге, к инвалидизации и преждевременной смерти пациентов [1, 2].

Поражения ЛОР-органов и дыхательных путей являются частыми и нередко манифестными клиническими

проявлениями МПС [1, 3], в основном I, II и VI типов [2, 3], с характерным увеличением в размерах языка, постоянными обильными выделениями из носа, хроническими и рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, среднего уха, хроническим риносинуситом, обструкцией верхних дыхательных путей, гипертрофией миндалин и аденоидов, утолщением голосовых связок, стридором, сужением трахеи, трахеобронхомаляцией, рестриктивной болезнью легких, снижением слуха [3–5]. Увеличение аденоидов, миндалин и/или языка может препятствовать полноценной координации акта глота-

ния [6]. Патология верхних дыхательных путей приводит к появлению шумного, затрудненного дыхания и обструктивного апноэ сна [4, 7]. Обструктивное апноэ сна вызывает эпизоды снижения сатурации кислорода, что часто нарушает структуру сна (препятствует наступлению 3-й и 4-й стадий) и влияет на поведение в дневное время [6]. Кроме того, обструктивное апноэ приводит к дневной сонливости и осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы [1], также представляет собой один из факторов, способствующих поражению центральной нервной системы [2]. Поражение дыхательных путей обуславливает высокий риск анестезии [5]. Обструкция дыхательных путей является основной причиной преждевременной смерти пациентов с МПС II [8].

Посиндромный подход к лечению патологии ЛОР-органов у пациентов с МПС включает тонзиллэктомию, аденотомию, установление тимпаностомических трубок, использование слуховых аппаратов [6, 7, 9]. Однако, учитывая прогрессирующее поражение ЛОР-органов, такой подход может способствовать лишь временному облегчению симптомов [10]. При наличии обструктивного апноэ сна применяют метод постоянного положительного давления в дыхательных путях (Constant positive airway pressure, CPAP) через носовые канюли и дополнительную оксигенацию [2]. Пациентам, плохо переносящим CPAP, проводят трахеостомию для обхода обструкции верхних дыхательных путей или поддержания просвета трахеи при значительном спадении на фоне трахеобронхомалации, однако процедура часто связана с возникновением

жизнеугрожающих осложнений [8]. Новый патогенетический метод лечения больных с МПС — ферментозаместительная терапия (ФЗТ), основанная на внутривенном введении рекомбинантных белков, — доступен в России для пациентов с МПС I и II с 2008 г., для пациентов с МПС VI — с 2009 г. [11].

Влияние ФЗТ на органы дыхания у детей с МПС в основном описано по результатам исследований функции внешнего дыхания и теста 6-минутной ходьбы. Последний не позволяет оценить функцию органов дыхания изолированно от функции сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем. S. Laraway и соавт. описана стабилизация показателей форсированной жизненной емкости легких и теста 6-минутной ходьбы у детей в возрасте младше 10 лет с легкой формой МПС I на фоне ФЗТ ларонидазой [12]. С. Alcalde-Martin и соавт. показано увеличение дистанции, проходимой за 6 мин в первые 6 мес терапии идурсульфазой у 3 пациентов с МПС II, начавших ФЗТ в возрасте до 5 лет [13]. P. Harmatz и соавт. и R. Giugliani и соавт. описывают улучшение показателей функции внешнего дыхания и увеличение проходимой за 6 мин дистанции на фоне терапии галсульфазой у детей с МПС VI [14, 15].

Эффект ФЗТ на показатели кардиореспираторного мониторинга и патологические проявления со стороны ЛОР-органов у детей с МПС описан в небольшом числе исследований. Так, J. Wraith и соавт. (2007) указывают на уменьшение индекса апноэ-гипопноэ на 8,5% на фоне 52 нед ФЗТ в группе пациентов с МПС I младше

Liliya A. Osipova¹, Ludmila M. Kuzenkova^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Anait K. Gevorkyan^{1, 2}, Tatiana V. Podkletnova¹, Viktor V. Altunin¹, Olga V. Kozhevnikova¹, Liya V. Toropchina^{4, 5}, Tatiana A. Polunina¹, Nato D. Vashakmadze^{1, 3}

¹ National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁵ Moscow Regional Consultative and Diagnostic Center for Children, Moscow, Russian Federation

The Impact of Enzyme-Replacement Therapy on Upper Airway Obstruction in Children with Mucopolysaccharidoses: Retrospective Cohort Study

Background. Data on the efficacy of enzyme replacement therapy (ERT) in relation to the pathology of ENT organs and respiratory performance in sleep in children with mucopolysaccharidosis (MPS) is poorly presented in the literature. **Our aim** was to assess the effect of ERT on the upper respiratory tract in children with MPS. **Methods.** According to the case histories, we studied treatment results of children with MPS type I and II who received ERT in the Research Center of Children's Health from January 2007 to November 2016. The severity of upper airway obstruction and its change during ERT was assessed according to indices of apnea-hypopnea and desaturation (SpO₂), average/minimal SpO₂, duration of SpO₂ episodes < 90%, and hypertrophy degree of palatine tonsils and adenoids. **Results.** The severity of the obstructive sleep apnea syndrome did not progress in children (n = 15) with MPS against the background of ERT with a median duration of 38 (23; 48) months: initially, the apnea-hypopnea index was 3 (1.3; 7.7), while the repeated study — 2.6 (0.9; 13.5) (p = 0.507). There was also no statistically significant change in cardiorespiratory monitoring values. **Conclusion.** Long-term ERT in children with MPS type I and II interferes with the progression of airway obstruction.

Key words: children, mucopolysaccharidosis, enzyme replacement therapy, airway obstruction, apnea-hypopnea index, hypertrophy of palatine tonsils, hypertrophy of adenoids.

(For citation: Osipova Liliya A., Kuzenkova Ludmila M., Namazova-Baranova Leyla S., Gevorkyan Anait K., Podkletnova Tatiana V., Altunin V.V., Kozhevnikova O.V., Toropchina L.V., Polunina Tatyana A., Zelenkova I.V., Vashakmadze Nato D. The Effect of Enzyme Replacement Therapy on Upper Airway Obstruction in Children With Mucopolysaccharidosis: A Retrospective Cohort Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (2): 135–140. doi: 10.15690/pf.v15i2.1870)

5 лет, имевших клинически значимое повышение индекса апноэ-гиппноэ (≥ 10) до начала ФЗТ. Однако, в этом исследовании между первой и второй полисомнографией у 5 из 9 пациентов было проведено оперативное лечение — тонзиллэктомия и/или аденоидэктомия [16]. По данным R. Tomalin и соавт., состояние миндалин и аденоидов, а также показателей дыхания во сне у детей с МПС II в возрасте до 12 лет на фоне 3,5-летней ФЗТ не изменялось [17]. D. Horowitz и соавт. показали, что ФЗТ галсульфазой, начатая на первом году жизни, предотвращала и замедляла развитие нарушений дыхания во сне у детей с МПС VI [18]. В исследовании J. Lopes и соавт. продемонстрировано отсутствие изменений в показателях дыхания во сне у детей с МПС VI на фоне в среднем двухлетней ФЗТ галсульфазой [19]. Влияние ФЗТ на состояние верхних дыхательных путей у детей с МПС в России ранее не изучалось.

Цель исследования — оценить влияние ФЗТ на состояние верхних дыхательных путей у детей с МПС.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование было одноцентровым ретроспективным когортным. Материалы исследования, посвященные анализу динамики на фоне ФЗТ концентрации гликозаминогликанов мочи, активности печеночных трансаминаз, показателей эхокардиографии и ультразвуковых параметров брюшной полости, были опубликованы ранее [20].

Критерии соответствия

Критерии включения:

- дети в возрасте до 18 лет с МПС I и II типов;
- наличие данных о динамике показателей кардиореспираторного мониторинга до и на фоне ФЗТ или только на фоне ФЗТ;
- продолжительность ФЗТ не менее 3 мес на момент повторного исследования;
- непрерывная ФЗТ (пропуск не более 3 инфузий подряд).

Диагностические критерии

Диагноз МПС I типа устанавливали на основании подтвержденного дефицита альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах крови, МПС II типа — на основании дефицита идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах и/или плазме крови и результатов молекулярно-генетического исследования [2, 3].

Условия проведения

В исследование включали данные, полученные из медицинских карт стационарных больных с МПС I и II, госпитализированных в отделение психоневрологии и психосоматической патологии и отделение восстановительного лечения для детей с болезнями сердечно-сосудистой системы Научного центра здоровья детей Минздрава России (НЦЗД, в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва) в период с января 2007 по ноябрь 2016 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования: показатель индекса апноэ-гиппноэ (ИАГ) на фоне лечения.

Дополнительные исходы исследования: степень гипертрофии аденоидов и небных миндалин, показатели кардиореспираторного мониторинга — индекс десатура-

ции (SpO_2), средняя SpO_2 , минимальная SpO_2 , продолжительность эпизодов $SpO_2 < 90\%$.

Методы регистрации исходов

Для определения значений ИАГ (показатель, соответствующий количеству эпизодов апноэ и гиппноэ за 1 час сна), а также средней/минимальной SpO_2 и продолжительности эпизодов $SpO_2 < 90\%$ использовали результаты кардиореспираторного мониторинга. Последний проводился в отделении инструментальной и лабораторной диагностики консультативно-диагностического центра НЦЗД (проводил и описывал мониторинг В.В. Алтунин). Использовался полисомнограф Embla N 7000 (Weinmann, Германия). Регистрация выполнялась по 5 каналам: дыхательные движения грудной и брюшной стенки методом индукционной плетизмографии, давление назального потока с помощью пневмотахометрической носовой канюли, насыщение крови кислородом, частота сердечных сокращений методом пульсовой оксиметрии, электрокардиограмма (модифицированное I или II отведение). ИАГ ≤ 1 считался нормальным, $1 < \text{ИАГ} \leq 5$ указывал на наличие синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) легкой степени, $5 < \text{ИАГ} \leq 10$ — СОАС средней степени, ИАГ > 10 — СОАС тяжелой степени [21]. ФЗТ считали эффективной при уменьшении или отсутствии нарастания ИАГ и продолжительности эпизодов $SpO_2 < 90\%$, при нарастании или отсутствии уменьшения средней и минимальной SpO_2 .

Степень гипертрофии аденоидов и небных миндалин устанавливали по заключению оториноларинголога (отделение восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области НЦЗД, отделение оториноларингологии НИИ педиатрии НЦЗД), учитывающему результаты диагностической эндоскопии носоглотки. При диагностировании промежуточной степени гипертрофии аденоидов или небных миндалин для расчетов использовались средние арифметические значения. Результаты осмотра оториноларингологом, полученные на фоне острых респираторных инфекций, были исключены из анализа. ФЗТ считали эффективной при уменьшении или отсутствии нарастания степени гипертрофии небных миндалин и аденоидов.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом НЦЗД (протокол № 11 совместного заседания Ученого совета и локального независимого этического комитета от 17 декабря 2013).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с применением пакета статистических программ Statistica v. 10 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных показателей использовали значения медианы (25-й; 75-й процентиля). Сравнение двух связанных групп по количественным и качественным (порядковым) признакам проводили с помощью критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

В исследование включены 15 детей с подтвержденными диагнозами МПС I и II типов, из них 1 с синдромом Гурлера–Шейе (МПС IГ/Ш), 12 — с тяжелой формой МПС II, 2 — с легкой формой МПС II. Возраст на момент начала наблюдения в НЦЗД варьировал от 1 года 7 мес до 11 лет

4 мес, медиана 4 года 1 мес (2 года 7 мес; 6 лет 10 мес). Возраст начала ФЗТ (у 2 пациентов — до первой госпитализации в НЦЗД, в остальных случаях — после первого обследования в НЦЗД) варьировал от 20 до 168 мес, медиана 54 (42; 95) мес. Пациенты с МПС I получали ФЗТ препаратом ларонидаза в дозе 0,58 мг/кг еженедельно внутривенно, пациенты с МПС II — препаратом идурсульфаза в дозе 0,5 мг/кг еженедельно внутривенно.

Основные результаты исследования

Динамика показателей кардиореспираторного мониторинга

ИАГ в динамике был определен у 13 из 15 больных. На момент первого обследования ФЗТ не получали 2 пациента с тяжелой формой МПС II (у одного пациента ФЗТ была начата через 7, у другого — через 8 мес после первого мониторинга), 1 пациенту с тяжелой формой МПС I первая регистрация параметров выполнена после 1-й инфузии идурсульфазы, 1 пациенту с тяжелой формой МПС II — после 2-й инфузии идурсульфазы, 1 пациенту с тяжелой формой МПС II — после 3-й инфузии идурсульфазы. Остальным пациентам первый мониторинг осуществлен через ≥ 6 мес от начала ФЗТ.

У 4 пациентов степень тяжести СОАС при втором исследовании оставалась прежней: у 1 пациента сохранялся нормальный показатель ИАГ, у 1 — свидетельствовал о СОАС легкой степени, у 1 — средней степени тяжести, у 1 — тяжелой степени. У 4 отмечалось уменьшение степени тяжести СОАС: ИАГ при первом исследовании указывал

на СОАС легкой степени у 3, при повторном — отсутствовал (ИАГ < 1 /час); у 1 пациента наблюдалось уменьшение степени тяжести СОАС с тяжелой до средней. У 5 пациентов отмечено нарастание степени тяжести СОАС: у 1 с отсутствием синдрома при первом исследовании до проявлений легкой степени при повторном мониторинге, у 2 произошло нарастание СОАС с легкой до тяжелой степени, у 1 — со средней степени до тяжелой. Изменений средних значений ИАГ на фоне ФЗТ не обнаружено: исходно — 3 (1,3; 7,7), при повторном определении — 2,6 (0,9; 13,5) ($p=0,507$). У одного пациента с легкой формой МПС II в интервале между кардиореспираторными мониторингами была проведена аденотомия, другие пациенты за период наблюдения не получали оперативного лечения. Показатели средней, минимальной SpO_2 , индекса десатурации и продолжительности эпизодов $SpO_2 < 90\%$ на фоне ФЗТ оставались стабильными (табл. 1).

Дополнительные результаты исследования

Динамика гипертрофии аденоидов и небных миндалин

Статистический анализ не выявил значимых различий в степени гипертрофии аденоидов у 10 детей с МПС (у 1 с МПС IГ/Ш, у 2 с легкой формой МПС II, у 7 с тяжелой формой МПС II) до и на фоне ФЗТ, продолжительность которой между первым и повторным наблюдением составила от 4 до 51 мес, медиана 36 (22; 41) мес (табл. 2). Не выявлено изменений и в степени гипертрофии небных миндалин у 12 детей с МПС (у 1 с МПС IГ/Ш,

Таблица 1. Динамика показателей КРМ у пациентов с мукополисахаридозом, min–max

Table 1. Dynamics of CRM indices in patients with mucopolysaccharidosis, min–max

Число пациентов, n	Показатели	Первый КРМ	Повторный КРМ	p
15	Возраст на момент проведения КРМ, мес	70 (42; 106) 30–177	114 (85; 138) 59–196	0,001
15	Продолжительность ФЗТ на момент КРМ, мес	8 (0; 13)	44 (26; 63)	0,001
13	Индекс апноэ-гипопноэ*	3 (1,3; 7,7)	2,6 (0,9; 13,5)	0,507
15	Продолжительность сна во время КРМ, мин	412 (204; 500)	406 (227; 493)	0,865
13	Индекс десатурации	2 (1,3; 7,6)	2 (1; 13)	0,675
14	Средняя SpO_2 , %	97,8 (96,5; 98,5)	97,2 (95; 98)	0,100
15	Минимальная SpO_2 , %	90 (77; 92)	90 (83; 92)	1,000
15	Продолжительность эпизодов $SpO_2 < 90\%$, % от времени сна	0 (0; 2,7)	0 (0; 1,5)	0,879

Примечание. * — индекс центрального апноэ ни у кого из пациентов не превышал 0,5 событий в час. КРМ — кардиореспираторный мониторинг.

Note. * — the index of central apnoea in none of the patients exceeded 0.5 events per hour. CRM — cardiorespiratory monitoring.

Таблица 2. Динамика степени гипертрофии аденоидов у детей с мукополисахаридозом на фоне ФЗТ, min–max

Table 2. Dynamics of adenoid hypertrophy degree in children with mucopolysaccharidosis during ERT, min–max

Показатели	Первое обследование n=10	Последнее обследование на фоне ФЗТ n=10	p
Продолжительность ФЗТ на момент обследования, мес	1 (0; 9) 0–24*	40 (24; 51) 4–64	0,005
Возраст на момент обследования, мес	59 (54; 101) 11–133	99 (72; 136) 57–175	0,005
Степень гипертрофии аденоидов	2 (1,5; 2,5) 0–2,5	2,5 (2,5; 2,5) 0–3	0,237

Примечание. * — 5 из 10 пациентов на момент первого обследования ЛОР-врачом ФЗТ не получали, медиана времени до начала ФЗТ у данных пациентов на момент обследования — 9 (8; 11) мес. ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

Note. * — 5 out of 10 patients did not receive ERT at the time of the first examination by an ENT doctor, the median time before the start of ERT in these patients at the time of the survey was 9 (8; 11) months. ERT — enzyme replacement therapy.

Таблица 3. Динамика степени гипертрофии небных миндалин у детей с мукополисахаридозом на фоне ФЗТ, min–max
Table 3. Dynamics of the degree of hypertrophy of palatine tonsils in children with mucopolysaccharidosis during ERT, min–max

Показатели	Первое обследование n=12	Последнее обследование на фоне ФЗТ n=12	p
Продолжительность ФЗТ на момент обследования, мес	5 (2; 12) 0–29*	46 (32; 71) 4–90	0,002
Возраст пациентов на момент обследования, мес	60 (53; 101) 20–159	113 (90; 137) 59–200	0,002
Степень гипертрофии небных миндалин	2 (1,75; 2,25) 0–3	2 (1,75; 2,5) 1–3	0,374

Примечание. * — 2 пациентам из 12 первое обследование было выполнено до начала ФЗТ — за 2 дня и 8 мес соответственно. ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

Note. * — In 2 of 12 patients, the first examination was performed before the start of the ERT — 2 days and 8 months prior, respectively. ERT — enzyme replacement therapy.

у 2 с легкой формой МПС II, у 9 с тяжелой формой МПС II) до и на фоне ФЗТ, продолжительность которой между первым и повторным наблюдением составила от 4 до 88 мес, медиана 42 (20; 61) мес (табл. 3). Никому из пациентов в интервале между кардиореспираторными мониторингами ни тонзилло-, ни аденотомия не проводилась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Длительная ФЗТ у детей с МПС препятствует прогрессированию нарушений дыхания во сне, а также нарастанию степени гипертрофии миндалин и аденоидов.

Обсуждение основного результата исследования

В представленном исследовании по результатам двух кардиореспираторных мониторингов (второе исследование проведено через 38 (23; 48) мес ФЗТ) медианы показателя ИАГ соответствовали легкой степени синдрома обструктивного апноэ сна, медианы индекса десатурации были минимально повышены, медианы средних показателей SpO₂ соответствовали нормальным значениям, а медианы минимальных значений SpO₂ были незначительно снижены. Ни для одного показателя не выявлено статистически значимых различий между исследованиями, что с учетом подробно описанного в литературе прогрессирующего естественного течения заболевания свидетельствует о стабилизации показателей дыхания во сне у детей с МПС на фоне терапии. Данные ранее проведенных исследований о влиянии ФЗТ на характеристики дыхания во время сна у пациентов с МПС детского и взрослого возраста также указывают на улучшение или стабилизацию показателей ИАГ, уменьшение продолжительности времени десатурации, индекса десатурации, минимальной и средней SpO₂ на фоне терапии у пациентов с МПС I [22–24], МПС II [25] и МПС VI [19, 26].

Данные относительно возможности ФЗТ уменьшать или предотвращать гипертрофию миндалин и аденоидов в литературе немногочисленны. Согласно R. Tomanin и соавт., в группах пациентов с МПС II различных возрастных групп, в том числе у детей младше 5 лет, которым не была проведена аденотонзиллотомия, статистически значимого улучшения в отношении гипертрофии аденоидов и миндалин на фоне ФЗТ не получено [17].

В сообщении A. Dualibi и соавт. об эффектах ларонидазы в отношении оториноларингологических проявлений у 7 пациентов с МПС I, большая часть которых относилась к синдрому Гурлер, показано отсутствие влияния ФЗТ, проводимой в течение 16–22 мес, на гипертрофию небных и глоточной миндалин [22]. Несмотря на более длительный период наблюдения, в нашем исследовании также не продемонстрировано статистически значимой динамики в состоянии лимфоидного кольца носоглотки у детей с МПС на фоне ФЗТ, что, с одной стороны, можно рассматривать как стабилизацию гипертрофии аденоидов и небных миндалин, с другой, учитывая сохранение высоких значений медиан, как невозможность обратного развития патологических проявлений. Последнее позволяет сделать вывод о том, что ФЗТ нельзя рассматривать в качестве единственного метода терапии гипертрофии аденоидов и небных миндалин, и при наличии показаний она должна сочетаться с оперативным лечением.

Ограничения исследования

Ограничением исследования являются его ретроспективный характер и малое число пациентов, включенных в анализ показателей исходов исследования. Кроме того, в анализ были включены пациенты с различными типами МПС, что не позволяет оценить эффективность препаратов для ФЗТ изолированно для каждого типа МПС. Большинство пациентов первое обследование у оториноларинголога и первый кардиореспираторный мониторинг были проведены уже на фоне ФЗТ, что, возможно, привело к нивелированию положительной динамики показателей дыхательной функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании показаны стабилизация показателей дыхания во сне на фоне длительной ФЗТ у детей с МПС, а также невозможность ликвидации гипертрофии аденоидов и небных миндалин в группе детей с МПС на фоне ФЗТ. Последнее диктует необходимость оперативных вмешательств — тонзилло- и аденотомии — при наличии показаний у пациентов, получающих патогенетическое лечение.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Еuroре В. V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармастьятикал Рисерч Ассошиэйтс СИАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Л.М. Кузенкова, А.К. Геворкян, Т.В. Подклетнова, Н.Д. Вашакмадзе читают лекции для компаний «Санофи Джензайм», «Шайер», «Биомарин».

Остальные авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(2):201–210. doi: 10.1007/s10545-012-9555-1.
- Barranger JA, Cabrera-Salazar MA, editors. *Lysosomal storage disorders*. Berlin: Springer; 2007.
- Neufeld E, Muenzer J. *The mucopolysaccharidosis*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 3421–3452.
- Clarke LA. *Mucopolysaccharidosis Type I*. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993–2018. 2002 Oct 31 [updated 2016 Feb 11; cited 2018 Jan 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>.
- Wraith JE, 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(3):267–277. doi: 10.1007/s00431-007-0635-4.
- Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1228–1239. doi: 10.1542/peds.2008-0999.
- Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM. *Neurology of hereditary metabolic disease of children*. 3rd ed. McGraw-Hill; 2006.
- Scarpa M, Almasy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:72. doi: 10.1186/1750-1172-6-72.
- Краснопольская К.Д. *Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей*. — М.; 2005. [Krasnopolskaya KD. *Nasledstvennyye bolezni obmena veshchestv. Spravochnoe posobie dlya vrachei*. Moscow; 2005. (In Russ).]
- Keilmann A, Nakarat T, Bruce IA, et al. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: data from HOS - the Hunter Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(2):343–353. doi: 10.1007/s10545-011-9378-5.
- Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. (In Russ).] Доступно по: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 01.03.2018.
- Laraway S, Mercer J, Jameson E, et al. Outcomes of long-term treatment with laronidase in patients with mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr*. 2016;178:219–226. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.033.
- Alcalde-Martin C, Muro-Tudelilla JM, Cancho-Candela R, 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(6):371–377. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.07.013.
- Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, 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(1):51–60. doi: 10.1007/s10545-009-9007-8.

ORCID

Л.А. Осипова

<https://orcid.org/0000-0002-6545-4121>

Л.М. Кузенкова

<https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

Л.С. Намазова-Баранова

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

А.К. Геворкян

<https://orcid.org/0000-0002-2731-1349>

О.В. Кожевникова

<https://orcid.org/0000-0001-5011-1081>

Н.Д. Вашакмадзе

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

- Giugliani R, Lampe C, Guffon N, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) 10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(8):1953–1964. doi: 10.1002/ajmg.a.36584.
- Wraith JE, Beck M, Lane R, 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(1):e37–46. doi: 10.1542/peds.2006-2156.
- Tomanin R, Zanetti A, D'Avanzo F, et al. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:129. doi: 10.1186/s13023-014-0129-1.
- Horovitz DDG, Acosta AX, de Rosso Giuliani L, Ribeiro EM. Mucopolysaccharidosis type VI on enzyme replacement therapy since infancy: Six years follow-up of four children. *Mol Genet Metab Rep*. 2015;5:19–25. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.09.002.
- deCarvalho Lopes J, Acosta AX, Terse-Ramos R. Polysomnographic characteristics of patients with mucopolysaccharidosis VI undergoing enzyme replacement therapy. *J Sleep Med Disord*. 2015;2(2):1016.
- Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., и др. Эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов: одно-центровое когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т.17. — №1 — С. 76–84. [Osipova LA, Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy in children with mucopolysaccharidosis type I, II, and VI: a single-center cohort study. *Current pediatrics*. 2018;17(1):76–84. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v17i1.1858.
- Dehlink E, Tan HL. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2016;8(2):224–235. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.04.
- Dualibi AP, Martins AM, Moreira GA, et al. The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(5):522–528. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.09.006.
- Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009;123(1):229–240. doi: 10.1542/peds.2007-3847.
- Sifuentes M, Doroshow 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.
- Muenzer J, Guccavas-Calikoglu M, McCandless SE, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007;90(3):329–337. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001.
- Brands MM, Oussoren E, Ruijter GJ, et al. Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):70–76. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.02.013.