

Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Н.Д. Вашакмадзе¹, А.К. Геворкян^{1, 2}, В.В. Алтунин¹, Л.М. Кузенкова^{1, 2}, Е.Г. Чернавина¹, М.А. Бабайкина¹, Т.В. Подклетнова¹, О.В. Кожевникова¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации

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

Синдром обструктивного апноэ во сне у детей с мукополисахаридозом II типа (синдромом Хантера)

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями НИИ ПП и ВЛ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (499) 134-08-15

Статья поступила: 17.04.2013 г., принята к печати: 18.11.2013 г.

С целью оценки распространенности и динамики изменений основных параметров синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) при мукополисахаридозе II типа 17 детям был проведен кардиореспираторный мониторинг. СОАС легкой степени [индекс апноэ/гипопное (ИАГ) 1,5–5] диагностирован у 4 пациентов (23,5%), средней тяжести (ИАГ 5–10) — у 4 (23,5%), тяжелый (ИАГ > 10) — у 2 (11,8%). Средний показатель ИАГ при синдроме Хантера составил $5,3 \pm 6,9/ч$. В группе детей младшего возраста (1–3 года) преобладал СОАС легкой степени (ИАГ $0,8 \pm 0,3/ч$), тогда как в подростковой группе — тяжелой степени (ИАГ $10,9 \pm 9,4/ч$); средний показатель насыщения крови кислородом (SpO_2) составил $87,5 \pm 10,6\%$, индекс десатурации — $10,4 \pm 13,3/ч$. В целом СОАС наблюдался у 58,8% детей и нарастал с увеличением степени тяжести болезни. Таким образом, проведение кардиореспираторного мониторинга является необходимым для выявления детей со среднетяжелым и тяжелым течением СОАС с последующей профилактикой жизнеугрожающих состояний, возникновение которых возможно при этом синдроме.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во сне, синдром Хантера, кардиореспираторный мониторинг, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6): 76–81)

ВВЕДЕНИЕ

Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАС) — довольно распространенная форма нарушения ночного дыхания у пациентов с мукополисахаридозами (группа лизосомальных болезней накопления, развивается вследствие врожденной недостаточности ферментов, катализирующих деградацию гликозаминогликанов). Мукополисахаридоз II типа (синд-

ром Хантера) является крайне редкой патологией (Х-сцепленный рецессивный тип наследования) с частотой встречаемости 0,3–0,71 на 100 000 живых новорожденных [1]. Врожденный дефицит лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы приводит к аккумуляции гликозаминогликанов (дерматан сульфат, гепаран сульфат) с прогрессирующим мультиорганным поражением.

L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, N.D. Vashakmadze¹, A.K. Gevorkyan^{1, 2}, V.V. Altunin¹, L.M. Kuzenkova^{1, 2}, E.G. Chernavina¹, M.A. Babaykina¹, T.V. Podkletnova¹, O.V. Kozhevnikova¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow

Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children with Type II Mucopolysaccharidosis (Hunter Syndrome)

17 children received cardiorespiratory monitoring in order to evaluate spread and dynamics of changes in the primary obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) parameters at type II mucopolysaccharidosis. Mild OSAS [apnea/hypopnea index (AHI) — 1.5–5] was diagnosed in 4 patients (23.5%), moderate OSAS (AHI — 5–10) — in 4 patients (23.5%), severe OSAS (AHI > 10) — in 2 patients (11.8%). Average AHI at Hunter syndrome was $5.3 \pm 6.9/\text{hour}$. Mild OSAS (AHI — $0.8 \pm 0.3/\text{hour}$) was prevalent in the group of younger children (1–3 years of age); severe OSAS was prevalent in the group of adolescents (AHI — $10.9 \pm 9.4/\text{hour}$); average blood oxygen saturation (SpO_2) was $87.5 \pm 10.6\%$, desaturation index — $10.4 \pm 13.3/\text{hour}$. In total, OSAS was observed in 58.8% of children and aggravated in direct proportion to aggravation of the disease course. Thus, cardiorespiratory monitoring is necessary to reveal children with moderate and severe OSAS course with subsequent prevention of life-threatening conditions, which may appear at this syndrome.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, Hunter syndrome, cardiorespiratory monitoring, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (6): 76–81)

Первые симптомы болезни манифестируют после первого года жизни и включают частые респираторные вирусные инфекции, рецидивирующие отиты, риниты, абдоминальные грыжи. В возрасте старше 2 лет появляются утолщение ноздрей, губ, макроглоссия, задержка роста. Частыми признаками болезни являются макроцефалия, короткие шея и туловище. Лицо ребенка приобретает грубые черты (гаргоилизм). В 3–4 года развиваются нарушения координации движений, изменяется поведение, появляется агрессивность. В более старшем возрасте возникают глухота, тугоподвижность суставов, контрактуры крупных и мелких суставов, обнаруживаются атипичный пигментный ретинит, помутнение роговицы [2–4]. Продолжающееся накопление гликозаминогликанов в клетках ведет к поражению жизненно важных органов и прогрессирующему ухудшению их функций: развитию вторичной кардиомиопатии, недостаточности митрального и аортального клапанов и/или их стенозу; гепатоспленомегалии; задержке психоречевого развития с последующей умственной отсталостью; возникновению обструктивных заболеваний дыхательных путей (в т. ч. синдрома обструктивного апноэ во сне, чему способствуют гипертрофия миндалин и аденоидов, сужение просвета трахеи, трахеомалация, утолщение голосовых связок, макроглоссия). Скорость и степень прогрессии варьируют [5–7].

Выделяют две формы болезни — легкую и тяжелую. При тяжелой форме выражены все симптомы с глубоким нарушением когнитивных и умственных функций; смерть наступает во второй декаде жизни. В случае легкой формы возможен поздний дебют болезни в подростковом возрасте, умственная отсталость выражена незначительно или отсутствует, больные нередко доживают до 30 лет.

До настоящего времени опубликованы немногочисленные данные о распространенности и тяжести СОАС при мукополисахаридозах [8]. Полисомнография рекомендована для оценки состояния пациентов с мукополисахаридозом I типа и включена в качестве основного критерия определения эффективности ферментозамещающей терапии (ФЗТ) при мукополисахаридозе I типа [9, 10]. Однако, распространенность и особенности течения СОАС у детей с мукополисахаридозом II типа до настоящего времени изучены крайне недостаточно. Тем не менее, накопленные за последние 10 лет данные свидетельствуют о том, что обструктивное апноэ сна увеличивает риск смертности от сердечно-сосудистых осложнений и может являться независимым фактором риска внезапной сердечной смерти у этой группы пациентов [11–13].

Целью нашего исследования было определение распространенности СОАС и динамики изменений его течения в зависимости от тяжести поражения различных органов у детей с мукополисахаридозом II типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 17 детей от 1,5 до 15 лет (мальчики; средний возраст $12,5 \pm 3,9$ года), проходивших плановое обследование и лечение в НИИ профилактической педиатрии и восстановительной медицины ФГБУ «НЦЗД» РАМН с 2009 по 2012 г. Синдром Хантера проявлялся легкой формой у 7 детей, тяжелой — у 10. Распределение по формам проводилось в соответствии с наличием или отсутствием сохранности интеллекта.

На момент исследования изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде недостаточности клапанного аппарата сердца были диагностированы у 5 из 7 детей с легкой формой [75% пациентов с недостаточностью кровообращения (НК) I], и у всех 10 детей с тяжелой формой болезни (60% пациентов с НКII). Отсутствие или легкая степень дыхательных расстройств

Таблица 1. Клиническая характеристика легкой и тяжелой форм синдрома Хантера у обследованных детей

Терапевтические параметры	Клинические формы	
	Легкая (n = 7)	Тяжелая (n = 10)
1–3 года	5	-
4–7 лет	1	6
> 7 лет	1	4
ИССС	5	10
НКО	-	-
НКI	4	4
НКII	1	6
Дыхательные расстройства	5	9
Отсутствие	2	1
Легкая	2	2
Средняя	3	3
Тяжелая	-	4
Гипертрофия аденоидов	4	5

Примечание. ИССС — изменения сердечно-сосудистой системы, НК — недостаточность кровообращения.

выявлены у равного числа больных (25 и 25%, соответственно) с легкой формой. При тяжелой форме установлено преобладание среднетяжелых и тяжелых дыхательных расстройств (33,3 и 44,4%, соответственно). Гипертрофия аденоидов определялась у каждого второго пациента как с тяжелой, так и легкой формой болезни.

Клиническая характеристика легкой и тяжелой форм мукополисахаридоза II типа у обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Помимо общепринятых методов исследования (включая ЭКГ, ЭХО-КГ, консультацию ЛОР-врача) всем детям проводился кардиореспираторный мониторинг дневного и ночного сна с использованием полисомнографического комплекса Embla N7000, а также портативного кардиореспираторного прибора ApneaLink и пульсоксиметра MIROxi.

Основные кардиореспираторные показатели

Для оценки тяжести дыхательных нарушений в течение сна нами использовались следующие основные понятия мониторинга ночного сна:

- 1) апноэ — остановка дыхания с полным прекращением потока воздуха в дыхательных путях не менее 10 с;
- 2) гипопноэ — уменьшение потока дыхания на 50% или более, сопровождающееся понижением насыщения крови кислородом на 4% и более;
- 3) индекс апноэ/гипопноэ — число эпизодов значимого апноэ/гипопноэ в течение 1 ч сна;
- 4) индекс десатурации — число эпизодов снижения насыщения оксигемоглобина крови кислородом более чем на 4%, связанных с эпизодами расстройств дыхания за 1 ч сна.

Степень тяжести СОАС оценивалась по индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ). Выделялись три степени тяжести СОАС: легкая форма при ИАГ 1,5–5/ч, умеренная форма при ИАГ 5–10/ч и тяжелая форма при ИАГ более 10/ч [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели ИАГ, насыщения крови кислородом (SpO_2), индекса десатурации (ИД) были изучены у 17 детей с мукополисахаридозом II типа (синдром Хантера). Синдром

обструктивного апноэ во сне (ИАГ > 1,5) диагностирован в 10 случаях (58,8%): легкой степени (ИАГ 1,5–5) — у 4 пациентов (23,5%), средней тяжести (ИАГ 5–10) — у 4 (23,5%), тяжелой (ИАГ > 10) — у 2 (11,8%). Средний показатель ИАГ при синдроме Хантера составил $5,3 \pm 6,9$ /ч. СОАС отсутствовал у 7 детей (41,2%). Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) — $19,6 \pm 3,6$ кг/м² (12,9–28,2). Средний показатель насыщения крови кислородом (SpO₂) составил $87,5 \pm 10,6\%$, ИД — $10,4 \pm 13,3$ /ч; число пациентов с SpO₂ < 95% — 76,4% (13 детей).

У детей в возрасте от 1 года до 3 лет СОАС отсутствовал. В группе детей от 4 до 7 лет преобладали пациенты с легкой степенью СОАС (43%, 3 из 7). В группе детей старше 7 лет средняя тяжесть СОАС выявлена в 60% (у 3 из 5), тяжелая степень — в 40% случаев (у 2 из 5; табл. 2).

Средние значения ИАГ в группе детей старше 7 лет — $10,9 \pm 9,4$ /ч — достоверно превысили ($p < 0,05$) средний показатель ИАГ младшей возрастной группы (1–3 года) — $0,8 \pm 0,3$ /ч. В дошкольной группе (4–7 лет) средний показатель ИАГ составил $4,3 \pm 4,8$ /ч (см. табл. 2).

Не было найдено достоверных различий между средними значениями SpO₂ и средним числом эпизодов снижения насыщения оксигемоглобина крови кислородом, ИД в данных возрастных группах (табл. 3). При этом средние показатели SpO₂ во всех возрастных группах

были ниже 95% (1–3 года — $92,0 \pm 5,4\%$; 4–7 лет — $89,2 \pm 4,7\%$; > 7 лет — $80,6 \pm 17,3\%$).

Средние показатели ИАГ у детей с легкой и тяжелой формами синдрома Хантера составили $1,9 \pm 1,9$ /ч и $7,6 \pm 8,1$ /ч, без достоверных различий между группами ($p > 0,05$; табл. 4). Тем не менее необходимо отметить, что в группе детей с легкой формой болезни преобладали пациенты с отсутствием СОАС (57,1%; 4 из 7), а при тяжелой форме пациенты с СОАС средней и тяжелой степени (30%, 3 из 10; 40%, 4 из 10, соответственно; см. табл. 4).

Средние показатели SpO₂ (легкая форма — $91,2 \pm 4,7\%$, тяжелая форма — $89,2 \pm 4,7\%$) и ИД (легкая форма — $4,3 \pm 3,9$ /ч, тяжелая форма — $89,2 \pm 4,7$ /ч) также достоверно не различались между группами детей с легкими и тяжелыми формами синдрома Хантера (табл. 5). Подавляющее число пациентов обеих групп показывали SpO₂ ниже 95% (легкая форма у 71,4%, 5 из 7; тяжелая форма у 80%, 8 из 10).

Мы определили средние показатели ИАГ, SpO₂, ИД у детей с различным поражением трахеобронхиального дерева (табл. 6, 7). СОАС отсутствовал у всех детей без дыхательных расстройств. В группе детей с легкой степенью дыхательных расстройств отмечалось равное количество пациентов с отсутствием СОАС (50%, 2 из 4) и легкой степенью СОАС (50%, 2 из 4). В группе детей с дыхательными

Таблица 2. Уровни индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) у детей разных возрастных групп с мукополисахаридозом II типа

Значение ИАГ	1–3 года (n = 5)	4–7 лет (n = 7)	> 7 лет (n = 5)	p
Среднее	$0,8 \pm 0,3$ (0,6–1,3)	$4,3 \pm 4,8$ (0,0–13,3)	$10,9 \pm 9,4$ (4,4–27,5)	$p_A > 0,05$ $p_B < 0,05$ $p_C > 0,05$
Норма, %	100	29,0	-	-
Незначительно выше нормы, %	-	43,0	20,0	-
Умеренно выше нормы, %	-	14,0	60,0	-
Значительно выше нормы, %	-	14,0	20,0	-

Примечание. А — значения p при сравнении пациентов младшей возрастной группы с пациентами дошкольной группы; В — значения p при сравнении пациентов младшей возрастной группы с пациентами старше 7 лет; С — значения p при сравнении пациентов дошкольной группы с пациентами старше 7 лет.

Таблица 3. Уровни SpO₂ (%), индекса десатурации (ИД) у детей разных возрастных групп с мукополисахаридозом II типа

Среднее значение	1–3 года (n = 5)	4–7 лет (n = 7)	> 7 лет (n = 5)	p
SpO ₂	$92,0 \pm 5,4$ (84,0–97,6)	$89,2 \pm 4,7$ (85,5–97,0)	$80,6 \pm 17,3$ (51,0–92,0)	$p_A > 0,05$ $p_B > 0,05$ $p_C > 0,05$
ИД	$5,0 \pm 4,5$ (0,1–10,5)	$13,8 \pm 18,2$ (0,0–43,0)	$10,8 \pm 11,4$ (3,0–30,7)	$p_A > 0,05$ $p_B > 0,05$ $p_C > 0,05$

Примечание. А — значения p при сравнении пациентов младшей возрастной группы с пациентами дошкольной группы; В — значения p при сравнении пациентов младшей возрастной группы с пациентами старше 7 лет; С — значения p при сравнении пациентов дошкольной группы с пациентами старше 7 лет.

Таблица 4. Уровни индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) у детей с легкой и тяжелой формами мукополисахаридоза II типа

Значение ИАГ	Легкая форма (n = 7)	p	Тяжелая форма (n = 10)
Среднее	$1,9 \pm 1,9$ (0,4–5,8)	> 0,05	$7,6 \pm 8,1$ (0,0–27,5)
Норма, %	57,2	-	20,0
Незначительно выше нормы, %	23,5	-	10,0
Умеренно выше нормы, %	14,3	-	30,0
Значительно выше нормы, %	28,5	-	40,0

расстройствами средней тяжести 50% детей выявляли умеренную степень СОАС (50%, 3 из 6), тогда как среди детей с тяжелыми дыхательными расстройствами наблюдалось 50% пациентов (2 из 4) с СОАС легкой степени.

Средние показатели SpO_2 около 95% наблюдались лишь в группе детей с отсутствием дыхательных расстройств ($95,2 \pm 3,6\%$), в остальных группах они составили $91,5 \pm 2,9$; $88,7 \pm 4,7$; $76,0 \pm 17,1\%$ (легкая, средняя и тяжелая степень дыхательных расстройств, соответственно; см. табл. 7). Средние значения ИД повышались по мере нарастания степени тяжести дыхательных расстройств (см. табл. 7).

Наши исследования показали достоверные различия ($p < 0,05$; табл. 8):

- между показателями ИАГ, SpO_2 в группах детей с отсутствием и средней тяжестью дыхательных расстройств;
- между показателями ИД в группах детей с отсутствием и легкой степенью дыхательных расстройств, отсутствием и средней тяжестью дыхательных расстройств, отсутствием и тяжелой степенью дыхательных расстройств (среднее значение ИД $0,6 \pm 0,8/ч$; $2,5 \pm 1,2/ч$; $7,3 \pm 2,9/ч$; $30,2 \pm 14,2/ч$, соответственно).

Таблица 5. Уровни SpO_2 (%) у детей с легкой и тяжелой формами мукополисахаридоза II типа

Среднее значение	Легкая форма (n = 7)	p	Тяжелая форма (n = 10)
SpO_2	$91,2 \pm 4,7$ (84,0–97,6)	$> 0,05$	$85,0 \pm 13,0$ (51,0–97,0)
ИД	$4,3 \pm 3,9$ (0,1–10,5)	$> 0,05$	$14,6 \pm 16,0$ (0,0–43,0)

Таблица 6. Уровни индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) в зависимости от степени тяжести дыхательных расстройств и при их отсутствии у детей с мукополисахаридозом II типа

Значение ИАГ	Норма (n = 3)	Легкая (n = 4)	Средняя (n = 6)	Тяжелая (n = 4)
Среднее	$0,9 \pm 0,3$ (0,6–1,3)	$2,1 \pm 2,0$ (0,0–4,4)	$6,2 \pm 4,8$ (0,4–13,3)	$10,4 \pm 11,9$ (2,2–27,5)
Норма, %	100	50	33,3	-
Незначительно выше нормы, %	-	50	-	50
Умеренно выше нормы, %	-	-	50,0	25
Значительно выше нормы, %	-	-	16,7	25

Таблица 7. Уровни SpO_2 (%), индекса десатурации (ИД) в зависимости от степени тяжести дыхательных расстройств и при их отсутствии у детей с мукополисахаридозом II типа

Среднее значение	Норма (n = 3)	Легкая (n = 4)	Средняя (n = 6)	Тяжелая (n = 4)
SpO_2	$95,2 \pm 3,6$ (91,0–97,6)	$91,5 \pm 2,9$ (88,0–95,0)	$88,7 \pm 4,7$ (84,0–96,6)	$76,0 \pm 17,1$ (51,0–88,0)
ИД	$0,6 \pm 0,8$ (0,0–1,6)	$2,5 \pm 1,2$ (1,4–95,0)	$7,3 \pm 2,9$ (3,2–10,5)	$30,2 \pm 14,2$ (10,2–43,0)

Таблица 8. Сравнение показателей индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), SpO_2 (%), индекса десатурации (ИД) в зависимости от степени тяжести дыхательных расстройств и при их отсутствии у детей с мукополисахаридозом II типа

Показатель	Норма	Легкая	Средняя	Тяжелая	p
ИАГ	$0,9 \pm 0,3$	$2,1 \pm 2,0$	$6,2 \pm 4,8$	$10,4 \pm 11,9$	$p_A > 0,05$ $p_B < 0,05$ $p_C > 0,05$ $p_D > 0,05$ $p_E > 0,05$ $p_F > 0,05$
SpO_2	$95,2 \pm 3,6$	$91,5 \pm 2,9$	$88,7 \pm 4,7$	$76,0 \pm 17,1$	$p_A > 0,05$ $p_B < 0,05$ $p_C > 0,05$ $p_D > 0,05$ $p_E > 0,05$ $p_F > 0,05$
ИД	$0,6 \pm 0,8$	$2,5 \pm 1,2$	$7,3 \pm 2,9$	$30,2 \pm 14,2$	$p_A < 0,05$ $p_B < 0,05$ $p_C < 0,05$ $p_D > 0,05$ $p_E > 0,05$ $p_F > 0,05$

Примечание. А — значения p при сравнении групп пациентов с отсутствием и легкой степенью дыхательных расстройств; В — значения p при сравнении групп пациентов с отсутствием и средней степенью дыхательных расстройств; С — значения p при сравнении групп пациентов с отсутствием и тяжелой степенью дыхательных расстройств; D — значения p при сравнении групп пациентов с легкой и средней степенью дыхательных расстройств; E — значения p при сравнении групп пациентов с легкой и тяжелой степенью дыхательных расстройств; F — значения p при сравнении групп пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью дыхательных расстройств.

Нами изучено влияние гипертрофии аденоидов на показатели ИАГ, SpO₂, ИД у детей с синдромом Хантера. СОАС выявлен в 5 из 9 случаев (55,6%) у детей с гипертрофией аденоидов: легкой степени — у 2 пациентов (22,2%), средней тяжести — у 2 (22,2%), тяжелый — у 1 (11,1%) (табл. 9). СОАС отсутствовал у 4 из 9 детей с гипертрофией аденоидов (44,5%). Средний показатель ИАГ в группе составил $6,7 \pm 9,0/ч$ (см. табл. 9).

СОАС отсутствовал у 37,5% детей (3 из 8) без гипертрофии аденоидов; равное число детей (по 25%, по 2 из 8) имели легкую и среднюю тяжесть СОАС; средний показатель ИАГ в этой группе — $3,9 \pm 4,4/ч$ (см. табл. 9). Также были определены средние значения SpO₂, ИД в каждой группе: $89,3 \pm 4,8\%$ и $13,4 \pm 14,5/ч$; $85,6 \pm 15,0\%$ и $7,0 \pm 10,1/ч$ (с/без гипертрофии аденоидов, соответственно; табл. 10).

Сравнение средних показателей ИАГ, SpO₂, ИД не выявило влияние гипертрофии аденоидов на степень выраженности СОАС (приблизительно равный процент

легкой, средней и тяжелой степени СОАС между группами), достоверных различий показателей SpO₂ и ИД между группами также не найдено ($p > 0,05$; см. табл. 10).

Наличие НКІ или ІІА (при сопутствующей терапии) не приводило к нарастанию тяжести СОАС (среднее значение ИАГ при НКІ — $6,2 \pm 9,2/ч$, при НКІІА — $4,6 \pm 4,7/ч$), снижению SpO₂ (среднее значение SpO₂ при НКІ — $84,5 \pm 14,6\%$, при НКІІА — $89,3 \pm 4,3\%$), повышению ИД (среднее значение ИД при НКІ — $9,3 \pm 9,2/ч$, НКІІА — $13,8 \pm 18,2/ч$) у детей со вторичной кардиомиопатией (табл. 11, 12).

На момент первого исследования четверо детей с синдромом Хантера получали ферментозаместительную терапию в течение 7–12 мес, (препарат Элапраза, Shire Human Genetic Therapies, Inc., США), у 13 детей первое исследование проводилось до начала ФЗТ: достоверных различий ИАГ, SpO₂, ИД между группами не получено ($p > 0,05$), что можно объяснить недостаточной длительностью ФЗТ (табл. 13).

Таблица 9. Уровни индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии аденоидов у детей с мукополисахаридозом II типа

Значение ИАГ	Отсутствие гипертрофии (n = 8)	p	Гипертрофия 2–3-й степени (n = 9)
Среднее	$3,9 \pm 4,4$ (0,0–27,5)	$> 0,05$	$6,7 \pm 9,0$ (0,4–13,3)
Норма, %	37,5	-	44,5
Незначительно выше нормы, %	25,0	-	22,2
Умеренно выше нормы, %	25,0	-	22,2
Значительно выше нормы, %	12,5	-	11,1

Таблица 10. Уровни SpO₂ (%), индекса десатурации (ИД) в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии аденоидов у детей с мукополисахаридозом II типа

Среднее значение	Отсутствие гипертрофии (n = 8)	p	Гипертрофия 2–3-й степени (n = 9)
SpO ₂	$85,6 \pm 15,0$ (51,0–97,6)	$> 0,05$	$89,3 \pm 4,8$ (84,0–97,0)
ИД	$7,0 \pm 10,1$ (0,1–30,7)	$> 0,05$	$13,4 \pm 14,5$ (0,0–43,0)

Таблица 11. Уровни индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) при наличии вторичной кардиомиопатии у детей с мукополисахаридозом II типа

Значение ИАГ	НКІ (n = 8)	НКІІА (n = 7)
Среднее	$6,2 \pm 9,2$ (0,0–27,5)	$4,6 \pm 4,7$ (0,6–13,3)
Норма, %	50,0	28,6
Незначительно выше нормы, %	12,5	42,8
Умеренно выше нормы, %	25,0	14,3
Значительно выше нормы, %	12,5	14,3

Примечание. НК — недостаточность кровообращения.

Таблица 12. Уровни SpO₂ (%), индекса десатурации (ИД) при наличии вторичной кардиомиопатии у детей с мукополисахаридозом II типа

Среднее значение	НКІ (n = 8)	НКІІА (n = 7)
SpO ₂	$84,5 \pm 14,6$ (51,0–96,6)	$89,3 \pm 4,3$ (85,6–97,0)
ИД	$9,3 \pm 9,2$ (1,0–30,7)	$13,8 \pm 18,2$ (0,1–43,0)

Таблица 13. Сравнение показателей индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), SpO₂, индекса десатурации (ИД; $M \pm \sigma$) у пациентов с болезнью Хантера при наличии или отсутствии ферментозаместительной терапии на момент первого исследования

Терапия	ИАГ	SpO ₂	ИД
Терапия «+», n = 13	$6,2 \pm 7,5$	$85,7 \pm 11,5$	$12,4 \pm 14,5$
p	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
Терапия «+», n = 4 (7–12 мес)	$2,2 \pm 1,6$	$93,4 \pm 4,2$	$3,90 \pm 3,9$

Двум детям с тяжелой формой синдрома Хантера было проведено повторное исследование спустя два года от начала ФЗТ. Первый пациент (9 лет на начало исследования, в 11 лет — повторное исследование) показал значительную положительную динамику изменений показателей ИАГ, SpO_2 , ИД (до начала терапии ИАГ 4,4, SpO_2 88%; через 2 года — ИАГ 0,6, SpO_2 95,6%), у второго пациента (6; 8 лет, соответственно) динамика не наблюдалась вследствие отсутствия СОАС до/на фоне ФЗТ (до начала терапии ИАГ 0,8, SpO_2 97%; через 2 года — ИАГ 0,0, SpO_2 95%).

Положительный эффект ферментозаместительной терапии был продемонстрирован при проведении теста 6-минутной ходьбы, а также при оценке легочной функции. Улучшение переносимости физических нагрузок частично связано с улучшением дыхательной функции.

Лечение дыхательных нарушений при наличии респираторной инфекции включает применение стероидных средств для уменьшения степени воспаления. Достаточно часто требуется проведение адено- и/или тонзиллэктомии. В тяжелых случаях проведение этих операций невозможно из-за потенциальных осложнений после анестезии и хирургического вмешательства [15].

Нарушение дыхания во сне тяжелой степени можно лечить путем применения постоянного положительного давления (continuous positive airway pressure, CPAP), при котором воздух подается под высоким давлением, с использованием маски, при этом предотвращается коллапс дыхательных путей во время вдоха, улучшается качество сна, уменьшается одышка и нормализуется концентрация газов крови [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром обструктивного апноэ во время сна выявлен более чем у половины пациентов (58,8%) с мукополисахаридозом II типа с равным количеством детей, имеющих легкое и среднетяжелое течение СОАС (23,5%), ИАГ $5,3 \pm 6,9$ /ч. Наши данные в большинстве точек согласуются с данными ранее опубликованных исследований S.E. Leighton и соавт. [11], которые наблюдали более тяжелое течение СОАС среди пациентов с мукополисахаридозом I типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Martin R., Beck M., Eng C., Giurliani R., Harmatz P. et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008; 121: e377–e386.
2. Muenzer J., Beck M., Eng C.M. et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med*. 2011; 13:95–101.
3. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatol*. 2011; 50 (Suppl. 5): v4–v12.
4. Muenzer J., Beck M., Eng C. et al. Multidisciplinary management of hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009; 124 (6): 1228–1239.
5. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Кузенкова Л.М., Христовский А.Д., Высоцкая Л.М., Дадашев А.С. Мукополисахаридоз II типа. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (3): 66–68.
6. Shih S.L., Lee Y.J., Lin S.P., Sheu C.Y., Blickman J.G. Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. *Acta Radiol*. 2002; 43: 40–43.
7. Namazova-Baranova L., Gevorgyan A., Polunina T., Vashakmadze N., Toropchina L., Gubanova S., Zelenkova I. The condition of hearing in patients with varying types of mucopolysaccharidosis (MPS). Abstracts for the Lysosomal Disease Network's WORLD Symposium Molecular Genetics and Metabolism. 108 (2013). S. 60.
8. Leboulanger N., Louis B., Vialle R. et al. Analysis of the upper airway by the acoustic reflection method in children with mucopolysaccharidosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46: 587–594.

В группе детей младшего возраста (1–3 года) преобладал СОАС легкой степени (ИАГ $0,8 \pm 0,3$ /ч), тогда как в подростковой группе — тяжелой (ИАГ $10,9 \pm 9,4$ /ч). Ухудшение течения СОАС с возрастом, возможно, связано с прогрессированием самой болезни, которое может быть обусловлено большим количеством факторов, включая распространение отложения депозитов гликозаминогликанов в слизистой оболочке трахеобронхиального дерева.

Степень тяжести СОАС также зависела:

- от формы болезни (при легкой форме преобладали пациенты с отсутствием СОАС — 57,2%, при тяжелой выявлялся СОАС средней и тяжелой степени — 30 и 40%, соответственно);
- тяжести дыхательных расстройств (при их отсутствии СОАС не определялся, ИАГ $0,9 \pm 0,3$ /ч, при среднетяжелых расстройствах выявлялся СОАС средней тяжести, ИАГ $6,2 \pm 4,8$ /ч; $p < 0,05$).

Показатель SpO_2 у детей с мукополисахаридозом II типа составил $87,5 \pm 10,6\%$ (число пациентов с $SpO_2 < 95\%$ — 76,4%), лишь в группе детей с отсутствием дыхательных расстройств его среднее значение было нормальным — $95,2 \pm 3,6\%$. В этой же группе определялись минимальные значения ИД — $0,6 \pm 0,8$ /ч, достоверно различаясь с ИД в группах пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью дыхательных расстройств (ИД $2,5 \pm 1,2$ /ч; $7,3 \pm 2,9$ /ч; $30,2 \pm 14,2$ /ч).

В нашем исследовании прогрессия недостаточности кровообращения у детей со вторичной кардиомиопатией вела к уменьшению числа детей с отсутствием апноэ (ИАГ $< 1,5$ при НКI — в 50% случаев, при НКIIA — в 28,6% случаев), но не определяла различий по частоте тяжелой степени СОАС (ИАГ > 10 при НКI — в 12,5% случаев, при НКIIA — в 14,3% случаев).

Таким образом, высокая частота респираторных нарушений у пациентов с мукополисахаридозом, степень их тяжести и проявление в начале основного заболевания доказывает важность своевременной оценки и последующего наблюдения. Проведение кардиореспираторного мониторинга является необходимым для выявления детей со среднетяжелым и тяжелым течением СОАС с последующей профилактикой жизнеугрожающих состояний, возникновение которых возможно при этом расстройстве.

9. Kamin W. Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome. *Acta Paediatr*. 2008; 97 (Suppl.): 57–60.
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Краснов В.М., Кузенкова Л.М., Каркашадзе Г.А., Вашакмадзе Н.Д., Подклетнова Т.В. Опыт внедрения в российскую педиатрическую практику новой технологии лечения детей, страдающих мукополисахаридозами. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (5): 5–12.
11. Leighton S.E.J., Papsin B., Vellodi A., Dinwiddie R., Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001; 58: 127–138.
12. Lin H.Y., Chen M.R., Lin C.C. et al. Polysomnographic characteristics in patients with mucopolysaccharidoses. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 1205–1212.
13. Kamin W. Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome. *Acta Paediatr*. 2008; 97 (Suppl.): 57–60.
14. Dempsey J.A., Veasey S.C., Morgan B.J., O'Donnell C.P. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010; 90: 47–112.
15. Jeong H.S., Cho D.Y., Ahn K.M., Jin D.K. Complications of tracheotomy in patients with mucopolysaccharidoses type II (Hunter syndrome). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70: 1765–1769.
16. Ginzburg A.S., Onal E., Aronson R.M., Schild J.A., Mafee M.F., Lopata M. Successful use of nasal-CPAP for obstructive sleep apnea in Hunter syndrome with diffuse airway involvement. *Chest*. 1990; 97: 1496–1498.
17. Yeung A.H., Cowan M.J., Horn B., Rosbe K.W. Airway management in children with mucopolysaccharidoses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 135: 73–79.