

А.И. Рыкунова^{1,3}, Н.Д. Вашакмадзе^{1,2},
Н.В. Журкова^{1,3}, Г.А. Каркашадзе¹, Е.Ю. Захарова³,
А.И. Фирумянц^{1,4}, А.Н. Сурков^{1,2}



¹Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

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

³Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁴Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Структурные параметры головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами мукополисахаридозов по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга

Обоснование. Мукополисахаридозы — заболевания из группы лизосомных болезней накопления, имеющие прогрессирующее течение. Поражение центральной нервной системы является одним из основных факторов развития тяжелых жизнеугрожающих осложнений.

Цель исследования — оценка структурных изменений головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами мукополисахаридозов. **Методы.** В исследование было включено 136 детей в возрасте от 11 мес до 17 лет. 81 пациент с различными типами мукополисахаридозов: МПС I — 15 человек, МПС II — 37, МПС IIIA — 10, МПС IIIB — 4, МПС IIIC — 2, МПС IVA — 6, VI — 7 человек. Группа контроля включала 56 детей без неврологических, психиатрических и тяжелых соматических заболеваний.

Результаты. Для мукополисахаридозов I, II, III и VI типов наиболее характерными структурными изменениями на магнитно-резонансной томографии головного мозга являются поражения белого вещества, преимущественно локализованные перивентрикулярно: расширения периваскулярных пространств (70%), атрофии больших полушарий (42%), гиппокампа, (31%), вентрикуломегалия (6,2%), стенозы шейного отдела позвоночника (64%), гидроцефалия, расширения ликворных пространств задней черепной ямки, арахноидальные кисты. **Заключение.** Результаты анализа полученных данных позволили выявить макроструктурную специфику нарушений головного мозга и шейного отдела позвоночника при различных типах мукополисахаридозов, а также их прогностическую значимость.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, магнитно-резонансная томография, головной мозг, гидроцефалия, гиперостоз

Для цитирования: Рыкунова А.И., Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Каркашадзе Г.А., Захарова Е.Ю., Фирумянц А.И., Сурков А.Н. Структурные параметры головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами мукополисахаридозов по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга. *Вестник РАМН.* 2023;78(5):431–440. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11613>

431

Обоснование

Мукополисахаридозы (МПС) — группа редких наследственных заболеваний, относящихся к лизосомным болезням накопления [1].

Поражение головного мозга при различных типах МПС обусловлено отложением гликозаминогликанов в клетках головного мозга и прилежащих структур: перикарионах нейронов, астроглии, олигодендроглии, частично миелинизированных аксонах и дендритах, сером и белом веществе, сосудах, оболочках [2, 3]. Отложение гликозаминогликанов вызывает также нейровоспаление, окислительный стресс, вторичное накопление ганглиозидов и других субстратов, нарушение нейротрансмиссии, что приводит к нейродегенерации и глиозу [2, 3]. Накопление гликозаминогликанов происходит также в эндотелиальных клетках и перицитах, что влияет на функционирование гематоэнцефалического барьера [4]. Глиоз относится к типичным изменениям ткани мозга при МПС [6–8]. Следует отметить, что признаки общего воспаления в головном мозге, включая активацию астроцитов, микроглии и продукции цитокинов, обнаружены у больных с МПС уже в раннем возрасте [9].

Первые нейрорадиологические исследования при МПС были проведены с использованием компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в середине 1980-х годов. У двух пациентов с синдромом Гурлер были описаны снижение контрастности между серым и белым веществом, недостаточная миелинизация, усиление сигнала перивентрикулярно в белом веществе, увеличение желудочков и кортикальных борозд [10–12]. С 2007 г. появились первые количественные оценки изображений с помощью дополнительных усовершенствованных компьютеризированных программ.

Изменение интенсивности сигнала в белом веществе головного мозга — один из частых МРТ-признаков, выявляемых у пациентов с МПС I, II и III типов [13], реже — при МПС VI и крайне редко — при МПС IVA [14–16]. Такие изменения могут носить как очаговый, так и диффузный характер и в основном локализованы в перивентрикулярных областях [13, 17, 18]. С возрастом интенсивность очаговых изменений усиливается, что описано у пациентов с МПС II типа, отмечается связь данных изменений с когнитивными нарушениями [19, 20].

В результате отложения гликозаминогликанов вокруг сосудов головного мозга происходит расширение периваскулярных пространств (ПВП) Вихрова–Робина [4, 19, 21]. Кистозные расширения ПВП образуются в большинстве отделов мозга, но наиболее часто встречаются перивентрикулярно, далее в мозолистом теле, базальных ганглиях, в подкорковом белом веществе, в таламусе, стволе головного мозга [22, 23].

Атрофии головного мозга также часто выявляются при различных типах МПС [24] — в основном при МПС II [24, 25] и МПС IIIВ [23, 24], реже — при МПС I [24], МПС IIIА [26], МПС IIIД [26], МПС VI [24]. В качестве наиболее очевидных причин атрофий определяются нейрональная гибель и глиоз [23]. Атрофии, как правило, имеют распространённый и симметричный характер, охватывая преимущественно большие полушария головного мозга, но в некоторых случаях они бывают и асимметричными [25]. Помимо атрофий больших полушарий при МПС также описаны атрофии мозолистого тела и мозжечка [23, 27].

Сообщающаяся гидроцефалия, вентрикуломегалия и расширение субарахноидальных пространств описаны при МПС I и II типов [22, 24, 25], несколько реже — при МПС III и VI типов [23]. Патогенез и влияние на заболвание вентрикуломегалии и расширения желудочков остаются неуточнёнными [28].

У пациентов с МПС выявляются расширения ликворных пространств задней черепной ямки [29]: при МПС II — 87%; МПС IIIА — 67%; МПС I — 54% случаев, реже при МПС VI — 33% и при МПС IV — 10% [24, 29]. Чаще всего расширения ликворных пространств задней черепной ямки диагностируются у пациентов с тяжёлыми неврологическими проявлениями [29].

Неврологические отклонения у пациентов с МПС могут быть обусловлены также аномалиями со стороны костной системы — стенозом шейного отдела позвоночника с признаками компрессионной миелопатии или без нее. Чаще всего он встречается при МПС IV, VI и I типов [19, 24, 29]. Основной локализацией стеноза шейного отдела позвоночника является атлантоокципитальное сочленение (краниоцервикальный переход) [30]. Компрессия шейных сегментов спинного мозга приводит к тяжёлым клиническим проявлениям, таким как нарушения чувствительности и парезы, расстройства тазовых функций, апноэ и дыхательная недостаточность [30]. Данные изменения в сочетании с особенностями строения верхних дыхательных путей могут приводить к высокой летальности при проведении интубации [29]. У пациентов с МПС часто встречаются утолщение губчатого слоя черепа, макроцефалия [29], описаны единичные случаи синингомиелии, изменённого сигнала в боковых канатиках шейных сегментов спинного мозга, а также гемиатрофии спинного мозга [31].

При МПС I описано большинство структурных изменений, характерных для МПС [32], помимо этого выявляются относительно невысокие частоты гидроцефалии (17,9%) и компрессии шейного отдела спинного мозга (20,9%) [32]. Количественное исследование показало значительные изменения объёмов серого вещества коры и подкорковых ядер, белого вещества, мозолистого тела, желудочков и сосудистого сплетения при нейропатических формах МПС I по сравнению с данными МРТ здоровых детей [32]. Возрастные различия наблюдались как при тяжёлых формах МПС I с поражением центральной нервной системы (ЦНС), так и при мягких фенотипах, но наиболее выраженными изменениями были при нейропатических

432

A.V. Rykunova¹, N.D. Vashakmadze^{1, 2}, N.V. Zhurkova^{1, 3}, G.A. Karkashadze¹, E.Yu. Zakharova³, A.I. Firumyants^{1, 4}, A.N. Surkov^{1, 2}

¹Research Institute of Pediatrics and Children’s Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

³Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴National Medical Research Center for Children’s Health, Moscow, Russian Federation

Structural Parameters of the Brain and Bone Structures of the Head and Neck in Patients with Various Types of Mucopolysaccharidoses According to Magnetic Resonance Imaging of the Brain

Background. Mucopolysaccharidoses are diseases from the group of lysosomal storage diseases that have a progressive course. CNS damage is one of the main factors in the development of severe, life-threatening complications. **Aims** — assessment of structural changes in the brain and bones of the head and neck in patients with various types of mucopolysaccharidoses. **Methods.** The research included 136 children aged from 11 months to 17 years, 81 patients of which showed various types of mucopolysaccharidoses: MPS I — 15 people, MPS II — 37, MPS III A — 10, MPS III B — 4, MPS III C — 2, MPS IV A — 6, VI — 7 people. The control group included 56 children without neurological, psychiatric and severe somatic illnesses. **Results.** For mucopolysaccharidoses types I, II, III and VI, the most characteristic structural changes on the brain MRI were white matter lesions, mainly periventricular: expansion of the perivascular spaces (70%), atrophy of the cerebral hemispheres (42%), hippocampus, (31%), ventriculomegaly (6.2%), stenosis of the cervical spine (64%), hydrocephalus, expansion of the cerebrospinal fluid spaces of the posterior cranial fossa, arachnoid cysts. **Conclusions.** The results of the obtained data analysis made it possible to identify the macrostructural specifics of the brain disorders and cervical spine in various types of MPS, as well as their prognostic significance.

Keywords: mucopolysaccharidosis, magnetic resonance imaging scan, brain, hydrocephalus, hyperostosis

For citation: Rykunova AV, Vashakmadze ND, Zhurkova NV, Karkashadze GA, Zakharova EYu, Firumyants AI, Surkov AN. Structural Parameters of the Brain and Bone Structures of the Head and Neck in Patients with Various Types of Mucopolysaccharidoses According to Magnetic Resonance Imaging of the Brain. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2023;78(5):431–440. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11613>

формах (синдром Гурлер), особенно поражении серого вещества коры головного мозга [32].

При МПС II структурные изменения включают: изменения белого вещества головного мозга — 97% случаев, увеличение периваскулярных пространств — 89, увеличение субарахноидального пространства — 83, дилатация III желудочка — 100, аномалии турецкого седла — 80, краниальный гиперостоз — 19, увеличенная цистерна magna — 39–60, стеноз шейного отдела позвоночника — 43–46% [19, 32].

При МПС III происходит накопление гепарансульфата, что приводит к тяжелому поражению ЦНС [1, 2]. У пациентов с МПС типа IIIA отмечаются атрофия головного мозга, изменения в белом веществе и расширение ПВП [24]. При МПС IIIB описаны атрофия коры больших полушарий, увеличение желудочков, гиперостоз и атрофия мозолистого тела, вовлечение в патологический процесс базальных ганглиев, изменения мозжечка и расширение венозных синусов у одного пациента [23].

При МПС IVA наиболее часто выявляется стеноз шейного отдела позвоночника [33]. Однако в редких случаях при данном заболевании описаны изменение белого вещества и арахноидальные кисты [33].

При МПС VI наиболее часто диагностируются расширение ПВП, поражения белого вещества головного мозга [14], истончение коры мозжечка, стеноз шейного отдела позвоночника, вентрикуломегалия [34]. Стеноз шейного отдела позвоночника встречается у 75% пациентов с МПС VI [14, 34].

Следует отметить, что проведенные ранее исследования описывают характер изменений данных МРТ головного мозга малых групп пациентов, часть из них проведена в начале 2000-х годов, когда технические возможности метода были существенно ограничены.

В связи с редкостью данной группы заболеваний, развитием технологий, способствующих более точной визуализации изменений головного мозга и шейного отдела позвоночника, а также разработкой новых методов патогенетической терапии возникла необходимость более углубленного изучения структурных изменений головного мозга у пациентов с различными типами МПС, а также выявления нарушений, которые прогностически наиболее неблагоприятны и могут свидетельствовать о возможном тяжелом поражении ЦНС. Группа пациентов с МПС, которые были включены нами в исследование, — одна из самых больших в Российской Федерации и одна из значимых в мире, что дает возможность более углубленно изучить структурные изменения головного мозга и костных структур головы и шеи при различных типах МПС.

Цель исследования — оценка структурных изменений головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами МПС.

Дизайн исследования

Всем пациентам с различными типами МПС, диагнозом которым был установлен на основании данных клинической картины и лабораторного обследования, проводились оценка данных МРТ головного мозга и сопоставление полученных результатов с данными клинической картины.

Критерии соответствия

Диагноз МПС устанавливался на основании клинического осмотра, данных инструментальных и лабораторных исследований, энзимодиагностики — определения активности лизосомных ферментов в высушенных пятнах

крови, количественного определения гликозаминогликанов в моче, результатов молекулярно-генетических исследований на базе ФГБНУ МГНЦ им. Н.П. Бочкова (патогенные варианты в генах *IDS*, *ARSB*, *GALNS*, *IDUA*, *HGSNAT*, *SGSH*, *NAGLU*).

Условия проведения

Исследование проводилось в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ № 2 ФГБНУ РНЦХ им. Б.В. Петровского Минобрнауки России (директор — академик РАН К.В. Котенко). Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза осуществлялось в ФГБНУ МГНЦ им. Н.И. Бочкова Минобрнауки России (директор — академик РАН С.И. Куцев).

Методы регистрации исходов

В качестве визуализации структурных изменений головного мозга применялась МРТ головного мозга на сканерах с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тесла производителя GE (GE Healthcare, Wisconsin, US) в стандартных импульсных последовательностях T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-изображения, а также: 1) T1-взвешенные градиентные 3D-импульсные последовательности с толщиной среза до 1,2 мм (аксиальная плоскость сканирования, NEX = 1, время сканирования ~5 мин) для проведения корковой морфометрии; 2) диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) или МРТ-трактография для визуализации проводящих путей и их оценки при различных состояниях (аксиальная плоскость сканирования, 32 диффузионных направления, $b = 1000$ с/мм²).

Сравнительную оценку структур головного мозга и костных образований головы и шеи проводили методом регистрации наличия патологических коррелятов при обзорной оценке МРТ-изображений. К данным изменениям были отнесены: дисплазия коры головного мозга, атрофия коры больших полушарий мозга, атрофия гиппокампа, атрофия зрительных нервов, выраженность и локализация очаговых изменений, гидроцефалия, размеры и степень увеличения желудочков, степень расширения ПВП Вирхова–Роберта, арахноидальные кисты, гипоплазия червя мозжечка, стеноз шейного отдела позвоночника, дисплазия клиновидной кости, гиперостоз костей черепа.

Формирование базы пациентов с различными типами МПС было поэтапно проведено с помощью стандартного программного обеспечения Microsoft Office Excel, Microsoft 2023.

Этическая экспертиза

Экспертиза была проведена этическим комитетом в рамках Ученого совета ФГБНУ «МГНЦ», протокол заседания № 9 от 28 ноября 2016 г., приказ № 64-ВД от 21 декабря 2016 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Статистический анализ был выполнен с использованием R, версия 4.1.3. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при $n < 50$). Во всех случаях распределение отличалось от нормального. Описание количественных признаков выполнено с указанием медианы и интерквартильного размаха Median (IQR). Сравнение количественных признаков независимых групп проводили при помощи критерия Манна–Уитни (в случае сравнения двух групп) или критерия Краскела–Уоллиса (три группы)

и более). Для сравнения категориальных признаков использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера (при числе наблюдений в одной из ячеек таблицы $2 \times 2 \leq 5$). False discovery rate (FDR) был рассчитан для корректировки множественной проверки гипотез, и на результаты FDR следует ориентироваться, выявляя значимые различия при сравнении более двух групп. Различия $p < 0,05$ учитывались как статистически значимые.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование было включено 137 детей в возрасте от 11 мес до 17 лет. 81 пациент с различными типами МПС: МПС I — 15 человек, МПС II — 37, МПС IIIA — 10, МПС IIIB — 4, МПС IIIC — 2, МПС IVA — 6, VI — 7 человек. Группа контроля включала 56 детей без неврологических, психиатрических и тяжелых соматических заболеваний.

От родителей или законных представителей всех пациентов, а также от самих детей старше 15 лет получено письменное согласие на участие в исследовании, проведение различных обследований и обработку персональных данных.

434 Основные результаты исследования

Структурные изменения, выявленные у пациентов с различными типами МПС, представлены в табл. 1.

Сравнительная характеристика структурных изменений головного мозга у пациентов с различными типами МПС приведена на рис. 1.

Наиболее частыми патологическими структурными изменениями практически при всех типах МПС являют-

ся очаговые изменения головного мозга. У большинства пациентов с МПС I, II, IIIA, IIIB и VI типов структурные изменения были сходны и представлены: расширением желудочков и стенозом шейного отдела позвоночника — у 45–80%; расширением периваскулярных пространств — у 40–92%; атрофиями больших полушарий или гиппокампа — у 20–60% пациентов. При МПС IVA типа отмечаются другая структура изменений: на фоне частых стенозов шейного отдела позвоночника очаговые изменения и расширение периваскулярных пространств выявлены лишь в единичных случаях.

Очаговые изменения представляют собой разнокалиберные участки гиперинтенсивного сигнала на T2- и FLAIR-взвешенных изображениях и гипоинтенсивного сигнала на T1-ВИ. Данные изменения диагностированы у 62 (77%) из 81 пациента с МПС различных типов. Во всех случаях очаговые изменения были локализованы в больших полушариях мозга (рис. 2).

Очаговые изменения в большинстве случаев были локализованы перивентрикулярно (96,7%), глубинно в белом веществе и субкортикально — в 34,5%. Кортикальный уровень выявлялся крайне редко — лишь в 2 случаях из 62. Вовлечение в процесс глубинных и/или подкорковых зон белого вещества свидетельствует о расширении патологического процесса, лежащего в основе очаговых изменений. Наиболее часто субкортикальный уровень вовлекается в очаговые изменения у пациентов с МПС II. Очаговые изменения у детей с МПС IIIA отмечались в 90% случаев, более часто, чем при других типах МПС. Однако субкортикальный уровень поражения при МПС IIIA выявлялся реже — в 11% случаев, чем при МПС II и I типов (47 и 30% соответственно). Расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робина

Таблица 1. Структурные изменения головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами МПС

Структурные изменения	Тип МПС, %							p-value ²	q-value ³
	I (N = 15) ¹	II (N = 37) ¹	IIIA (N = 10) ¹	IIIB (N = 4) ¹	IIIC (N = 2) ¹	IVA (N = 6) ¹	VI (N = 7) ¹		
Атрофия коры больших полушарий	20	43	90	75	0	0	43	< 0,001	0,003
Атрофия гиппокампа	33	27	60	50	0	0	29	0,201	0,369
Атрофия зрительного нерва	0	14	20	0	0	0	0	0,547	0,684
Очаговые изменения	73	86	90	75	100	17	57	0,006	0,015
Гидроцефалия	13	5,4	0	0	0	0	14	0,699	0,806
Расширение желудочков	47	51	80	75	50	0	43	0,053	0,196
Асимметрия желудочков	13	19	40	25	0	0	0	0,366	0,504
Расширение периваскулярных пространств	60	91,9	40	75	50	17	71	<0,001	0,003
Арахноидальная киста	20	0	0	0	0	0	29	0,023	0,044
Гипоплазия червя мозжечка	6,7	11	10	0	0	0	0	> 0,999	> 0,999
Аномалии задней черепной ямки	6,7	27	0	0	0	33	14	0,306	0,438
Стеноз шейного отдела позвоночника	73	68	10	50	50	100	86	0,002	0,006
Дисплазия клиновидной кости	40	35	20	25	0	17	29	0,902	0,992
Гиперостоз костей черепа	6,7	14	50	50	0	0	0	0,031	0,056

¹ n / N (%).

² Fisher's Exact Test.

³ False discovery rate correction for multiple testing.

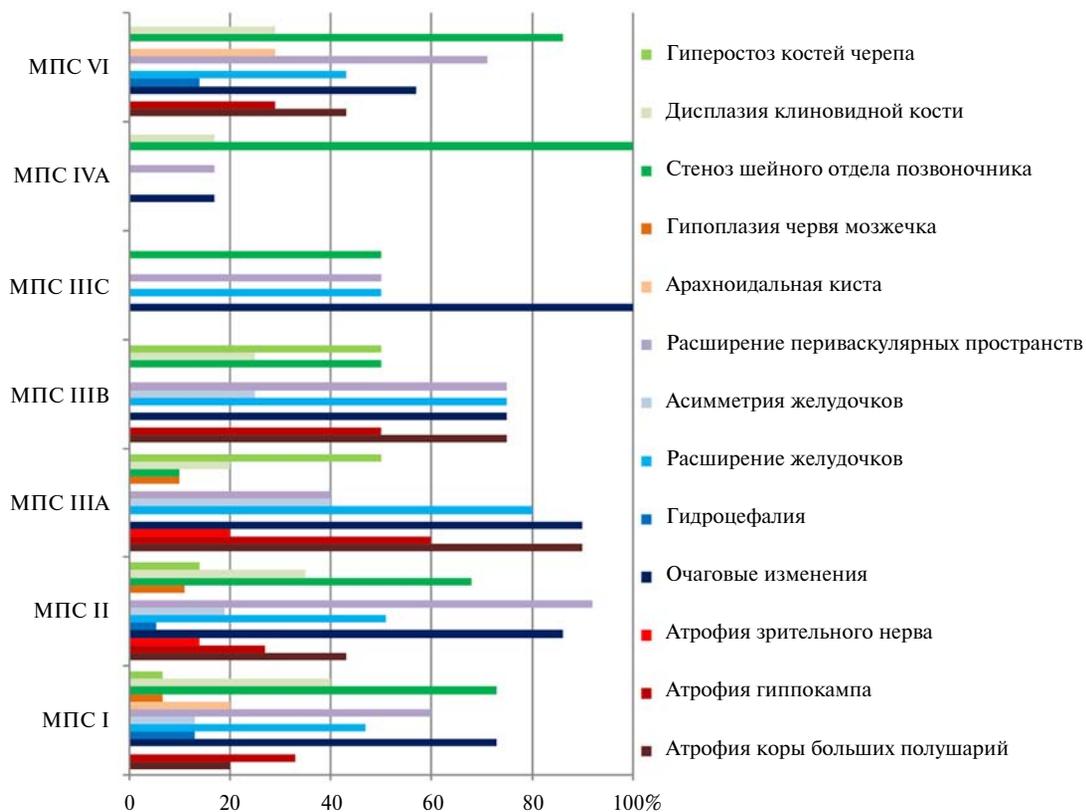


Рис. 1. Сравнительная характеристика структурных изменений головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами мукополисахаридоза

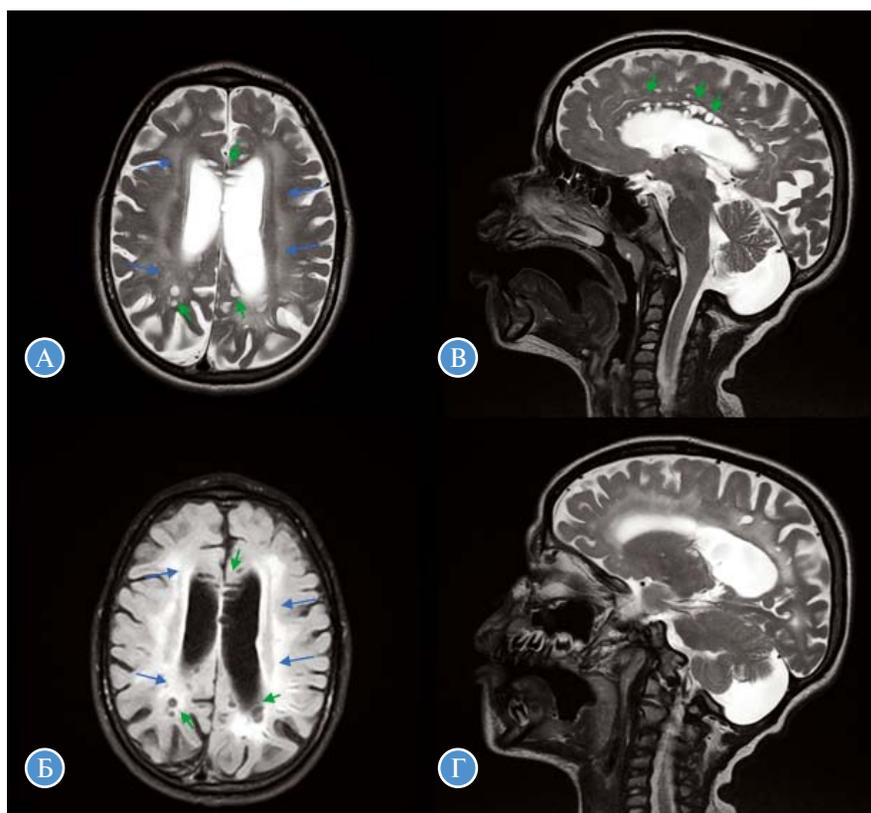


Рис. 2. Очаговые изменения белого вещества и расширение периваскулярных пространств. На аксиальных изображениях в режиме T2-ВИ (А) и FLAIR (Б) и сагитальных изображениях в режиме T2-ВИ (В, Г) — поражение белого вещества больших полушарий в виде зон гиперинтенсивного сигнала (синие стрелки), расширение периваскулярных пространств (короткие зеленые стрелки) в пери- и интракаллезных отделах, в перивентрикулярном белом веществе

Источник: собственные данные авторов.

Таблица 2. Выраженность расширения периваскулярных пространств при мукополисахаридозах

Выраженность расширения периваскулярных пространств	Тип мукополисахаридоза, число пациентов (% от общего числа в группе)				
	I (N = 9) ¹	II ² (N = 34) ¹	IIIА (N = 4) ¹	IIIВ (N = 3)	VI (N = 5)
Минимальная	7/9 (77,8)	5/34 (14,8)	2/4 (50)	1/3 (33,3)	3/5 (60)
Умеренная и высокая	2/9 (22,2)	29/34 (85,2)	2/4 (50)	2/3 (66,7)	2/5 (40)
Всего	100	100	100	100	100

¹ *p*-values: I vs. II — < 0,001; IIIА vs. II — 0,147.

² Fisher's exact test.

(см. рис. 2) отмечалось у 70% детей с МПС (табл. 2). Наиболее часто данные изменения встречались у пациентов с МПС II (91,9%), реже — с МПС VI (71%) и I (60%) типов и с МПС IIIА (40%) и МПС IV (17%) типов (*p* < 0,001). При МПС II типа преобладают умеренные и высоковыраженные расширения, при МПС I типа — минимально выраженные (*p* < 0,001) (рис. 3).

Расширение желудочков отмечалось в 51% случаев. Наиболее часто данные изменения были выявлены при МПС IIIА типа (80%) и при МПС IIIВ (75%), МПС II (51%), МПС I (47%), МПС VI (43%) и отсутствовали при МПС IV типа (*p* < 0,05), при этом асимметрия желудочков отмечалась в 50% случаев у пациентов с МПС IIIА, в 36,8% — с МПС II типа, в 14,3% — с МПС I типа.

Атрофии больших полушарий отмечались у 42% детей с различными типами МПС: МПС IIIА типа — 90% случаев, МПС IIIВ — 75%, МПС II — 43%, МПС VI — 43%, МПС I — 20% и отсутствовали при МПС IV типа (*p* < 0,001). При атрофии больших полушарий расширение желудочков диагностировано в большинстве случаев — 79,4%. Известно, что атрофии больших полушарий и расширение желудочков могут быть взаимосвязанными процессами, когда расширение желудочков происходит вторично за счет отсутствия роста мозговой ткани.

Атрофии гиппокампа отмечались у 31% пациентов, за исключением одного случая их локализация была двусторонней. При этом атрофия гиппокампа не всегда сочеталась с атрофией больших полушарий, в 28% она развивалась изолированно. Часто атрофия гиппокампа выявлялась в сочетании с атрофией больших полуша-

рий: расширение желудочков отмечалось в 24 случаях из 25 атрофий гиппокампа (т.е. в 96% случаев против 79% при атрофиях больших полушарий). Атрофии гиппокампа чаще отмечались при МПС IIIА и IIIВ типов (60 и 40% соответственно) и реже — при МПС I, VI, II типов (33; 29; 27% соответственно), отсутствуя при МПС IVА типа.

Таким образом, атрофии гиппокампа, больших полушарий и расширение желудочков представляют связанные между собой процессы и одинаково представлены среди различных типов МПС, преобладая при МПС IIIА и IIIВ типов. Часто атрофии гиппокампа сочетаются с расширением желудочков и могут развиваться без сопутствующей атрофии больших полушарий.

Расширение ликворных пространств задней черепной ямки отмечалось у 17,3% детей с МПС (у 33% детей — с МПС IVА типа; 27% детей — с МПС II типа; 14% детей — с МПС VI типа; всего — у 6,7% детей с МПС I типа) и не регистрировалась при МПС III типа. Результаты схожи с представленной ниже структурой стенозов шейного отдела позвоночника, поэтому можно предположить, что расширение ликворных пространств задней черепной ямки связано с костными изменениями.

Атрофии зрительных нервов отмечались у 8,6% пациентов с различными типами МПС, из них: МПС IIIА — в 20% случаев, МПС II — в 14%. Большинство случаев атрофии зрительных нервов сочеталось с атрофией больших полушарий (71,4%) и дисплазией клиновидной кости (57,1%), которая располагается в хиазм-селлярной области рядом со зрительными нервами.

436

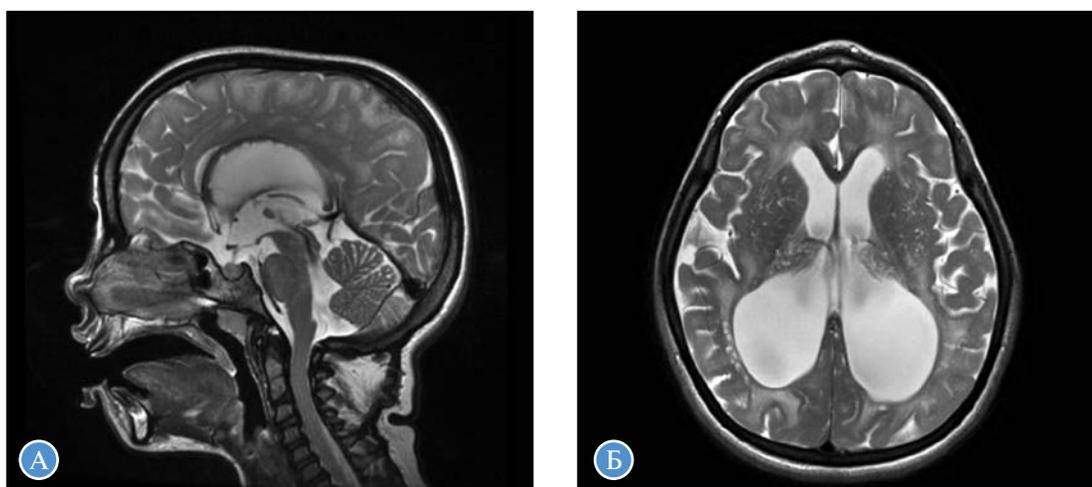


Рис. 3. Расширение пространств Вирхова–Роберта у пациента с МПС II (высокая степень), также представлены очаговые изменения — перивентрикулярно, глубинно, субкортикально, стеноз шейного отдела позвоночника, расширение желудочков. А — сагиттальная проекция, В — аксиальная проекция.

Источник: собственные данные авторов.

Гидроцефалии представляют собой выраженное расширение желудочковой системы и/или наружных ликворных пространств. У пациентов с МПС, включенных в исследование, гидроцефалия встречалась достаточно редко — у 6,2% пациентов. Гипоплазия червя мозжечка отмечалась также достаточно редко — в 7,4% случаев.

Арахноидальные кисты выявлены в 6,2% случаев, причем наиболее часто при МПС VI — 29% и МПС II — 20% ($p < 0,05$). Во всех случаях арахноидальные кисты сочетались с расширением желудочков. В 4,9% случаев отмечалась дисплазия участков коры головного мозга. У части пациентов отмечались субдуральные гематомы (МПС IIIA), субдуральные гигромы (МПС I), аномалия Киари I с сирингомиелией у пациента с МПС II и подозрение на синдром Мoya-Moya у пациентки с синдромом Шейе.

Выраженный стеноз шейного отдела позвоночника диагностирован у 64% детей с МПС (МПС IVA типа — 100%; МПС VI типа — 86%; МПС I — 73%; МПС II — 68%). Наиболее редко стеноз шейного отдела позвоночника наблюдался у пациентов с МПС IIIA — в 10% случаев ($p < 0,001$). Дисплазия клиновидной кости регистрировалась у 69% детей, существенных различий при различных типах МПС не наблюдалось. Гиперостоз костей черепа выявлялся у 16% детей с МПС, наиболее часто — при МПС IIIA типа (50%, $p < 0,05$).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Для пациентов с МПС I, II, III и VI типов характерны следующие структурные изменения головного мозга: со стороны белого вещества — перивентрикулярное поражение белого вещества (70%), расширение периваскулярных пространств, атрофии больших полушарий (42%), гиппокампа (31%), вентрикуломегалия (6,2%); стенозы шейного отдела позвоночника (64%), гидроцефалия, расширения ликворных пространств задней черепной ямки, арахноидальные кисты. Данные изменения на МРТ головного мозга встречаются у пациентов с МПС с различной частотой, что и обуславливает различный спектр неврологических проявлений для каждого типа МПС.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты исследования показывают, что при МПС I, II, IIIA, IIIB, IIIC и VI типов отмечаются изменения структур головного мозга при меньшей частоте костных изменений, выявляемых с помощью МРТ головного мозга. При МПС IVA типа у всех пациентов отмечаются костные изменения, приводящие к стенозу шейного отдела позвоночника, а изменение структур головного мозга отмечается редко, что согласуется с литературными данными [24, 29].

Наиболее часто (81%) у пациентов с МПС, за исключением МПС IVA типа, встречались очаговые изменения белого вещества головного мозга. Предполагается, что эти изменения возникают вследствие глиоза и демиелинизации при отложении фрагментов гликозаминогликанов в белом веществе головного мозга [26, 28, 30]. Анализ полученных нами данных показывает, что во всех случаях (96,7%) очаговые изменения охватывают перивентрикулярную область и лишь в 34,5% случаев выходят за ее пределы, вовлекая глубокий и субкортикальный уровни белого вещества. К другим

распространенным структурным изменениям головного мозга при МПС относятся: расширения периваскулярных пространств, атрофии больших полушарий, атрофия гиппокампа и вентрикуломегалии.

Расширение периваскулярных пространств в целом встречается у 70% детей с МПС, очень часто у детей с МПС II (91%), часто — при МПС VI и I типов (71 и 60% соответственно), более редко — при МПС IIIA (40%) и редко при МПС IVA типа (17%). Причем расширение периваскулярных пространств при МПС II является не только более частым, но и более выраженным. Известно, что в мезенхимальной сосудистой ткани и мозговых оболочках откладывается преимущественно дерматансульфат [2]. Это хорошо объясняет невысокую частоту расширенных периваскулярных пространств при МПС III, для которого характерно более тяжелое, прогрессирующее поражение ЦНС.

Расширение желудочков отмечалось примерно у половины больных МПС. Вентрикуломегалия существенно чаще встречалась при МПС IIIA (80%) и МПС IIIB (75%), в половине случаев — при МПС II (51%), I (47%), VI (43%) и отсутствовала при МПС IVA типа. Атрофия больших полушарий отмечалась чуть реже — в 42% случаев, атрофии гиппокампа — в 31%, распределение данных изменений у пациентов с различными типами МПС было сходным с вентрикуломегалиями, что свидетельствует о взаимосвязи указанных процессов и вторичности вентрикуломегалии по отношению к атрофии. Двусторонняя атрофия гиппокампа связана с расширением желудочков и может развиваться без сопутствующей атрофии больших полушарий. Данный факт требует дальнейшего изучения в связи с более выраженной корреляцией атрофии гиппокампа с тяжелой клинической симптоматикой, а также возможностью выявления механизмов формирования атрофий гиппокампа. В перспективе двустороннюю атрофию гиппокампа можно рассматривать в качестве достоверного нейровизуализационного маркера клинической тяжести течения заболевания.

Впервые при МПС I и МПС VI была показана высокая частота арахноидальных кист височных долей — 20 и 29% соответственно, что значительно превышает их распространенность в популяции (0,75%) [35], при других типах МПС данных изменений не выявлено. Арахноидальные кисты во всех случаях сочетались с вентрикуломегалией и диагностированы соответственно в 47 и 43% случаев. Вероятно, причиной возникновения арахноидальных кист являются не атрофические процессы височной доли, а повышенное давление ликвора. Данное предположение подтверждается результатами проведенного нами исследования: в 80% случаев наличие арахноидальных кист сочеталось с выраженными стенозами шейного отдела позвоночника, которые также считаются одной из причин нарушения ликвородинамики и вентрикуломегалии. В этом контексте следует отметить более высокую частоту стенозов шейного отдела позвоночника и арахноидальных кист при МПС I и МПС VI в сравнении с МПС II.

Выраженный стеноз шейного отдела позвоночника отмечался у 64% детей с МПС. Частота стенозов шейного отдела позвоночника также прямо коррелирует с отложением дерматансульфата при различных типах: при МПС VI типа — 86%, при МПС I — 73%, при МПС II — 68%, а при МПС IIIA типа — 10%. Гидроцефалии, равно как и вентрикуломегалии, примерно в 2 раза чаще диагностировались при стенозах шейного

отдела позвоночника как изолированно, так и в структуре аномалий основания черепа и являются значимыми причинами возникновения вентрикуломегалии и гидроцефалии, а также арахноидальных кист.

Отличительной особенностью МПС II типа являются расширения периваскулярных пространств (91,2%), которые в сочетании с очаговыми нарушениями (86%) преобладают при данном типе. Стенозы шейного отдела позвоночника при МПС II диагностированы в 68%, вентрикуломегалия — в 51%, атрофия больших полушарий — в 43%, а атрофии гиппокампа и расширения ликворных пространств задней черепной ямки — в 27% случаев. Наша выборка МПС II ($n = 37$) практически идентична по размеру наиболее крупной ранее описанной в литературе выборке пациентов с МПС II ($n = 36$), в которой проводился анализ структурных изменений по результатам МРТ головного мозга [22]. При сравнении полученные данные расширения периваскулярных пространств и очаговые изменения белого вещества в проведенном нами исследовании согласуются с литературными данными, в то время как стенозы шейного отдела позвоночника в нашем исследовании выявляются чаще (68 против 43%), а расширения ликворных пространств задней черепной ямки — чуть реже (27 против 39%). Данные МРТ головного мозга, полученные у пациентов с МПС IIIA, также согласуются с ранее описанными литературными данными: атрофия больших полушарий (90%), особенно в сочетании с очаговыми изменениями белого вещества, атрофия гиппокампа (60%), вентрикуломегалия (80%) и минимальная частота стенозов шейного отдела позвоночника. Основной спектр изменений при МПС IIIB сходен с МПС IIIA, однако имеется тенденция к большому количеству очагов минимальных и максимальных размеров по данным полуколичественного анализа при МПС IIIB. Кроме того, при МПС IIIB чаще отмечаются расширения периваскулярных пространств (75 против 40%) и стенозы шейного отдела позвоночника (50 против 10%). Однако оценка затруднена в связи с малым количеством пациентов. У пациентов данных групп не выявлены атрофии больших полушарий и гиппокампа.

Отдельной оценке подлежит группа пациентов с МПС IVA, при котором происходит накопление кератансульфата, в связи с чем у больных преобладают костные изменения, а поражение ЦНС встречается редко. У большинства пациентов отмечался стеноз шейного отдела позвоночника, клинически дети имели различные костные аномалии, контрактуры крупных суставов.

Ограничения исследования

Редкость различных типов МПС обуславливает достаточно небольшие выборки пациентов, которые представлены в современных исследованиях, однако начатую работу следует продолжать, поскольку данные исследования перспективны для изучения патогенеза поражения ЦНС у пациентов с различными типами МПС и создания новых методов патогенетической терапии.

Заключение

Для МПС I, II, III и VI типов наиболее характерными структурными изменениями на МРТ головного мозга являются поражения белого вещества, преимущественно перивентрикулярно — расширения периваскулярных пространств (70%), атрофии больших полушарий (42%), гиппокампа (31%), вентрикуломегалия (6,2%), гидроцефалия, расширения ликворных пространств задней черепной ямки, арахноидальные кисты. Расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робина выявлено у 70% детей с МПС. Наиболее часто данные изменения встречались у пациентов с МПС II (91,9%), МПС VI (71%), МПС I (60%), реже — при МПС IIIA (40%) и редко — при МПС IV типа (17%). Со стороны костной системы у пациентов наиболее часто отмечались стеноз шейного отдела позвоночника (64%), дисплазия клиновидной кости, гиперостоз костей черепа. В результате проведенной работы выявлено, что расширение зон поражения белого вещества, прогрессирование атрофий больших полушарий, вентрикуломегалии, возникновение атрофий гиппокампа свидетельствуют о прогрессировании нейродегенеративных процессов у пациентов с различными типами МПС и являются важными прогностическими факторами развития тяжелого нейрорпатического фенотипа заболевания, а также позволяют оптимизировать тактику ведения и терапии пациентов с различными типами МПС.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Финансирование работы осуществлено за счет бюджетных средств организаций по месту работы авторов.

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

Участие авторов. А.И. Рыкунова — непосредственное участие в проведении исследования, написании текста рукописи; Н.Д. Вашакмадзе — организация и проведение исследования, поисково-аналитическая работа, редактирование окончательного варианта статьи для публикации; Н.В. Журкова — участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа, участие в написании текста рукописи; Г.А. Каркашадзе — участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа, участие в написании текста рукописи; Е.Ю. Захарова — участие в проведении исследования, поисково-аналитическая работа; А.И. Фирумянц — участие в проведении исследования; Л.С. Намазова-Баранова — планирование и организация проведения исследования, редактирование и утверждение окончательного варианта статьи для публикации. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227–240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
2. Kakkis E, Marsden D. Urinary glycosaminoglycans as a potential biomarker for evaluating treatment efficacy in subjects with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2020;130(1):7–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.02.006>
3. Constantopoulos G, Iqbal K, Dekaban AS. Mucopolysaccharidosis types IH, IS, II, and IIIA: glycosaminoglycans and lipids of isolated brain cells and other fractions from

- autopsied tissues. *J Neurochem.* 1980;34(6):1399–1411. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1980.tb11220.x>
4. Bigger BW, Begley DJ, Virgintino D, et al. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab.* 2018;125(4):322–331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.08.003>
 5. Dekaban AS, Constantopoulos G. Mucopolysaccharidosis type I, II, IIIA and V. Pathological and biochemical abnormalities in the neural and mesenchymal elements of the brain. *Acta Neuropathol.* 1977;39(1):1–7. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00690379>
 6. Parsons VJ, Hughes DG, Wraith JE. Magnetic resonance imaging of the brain, neck and cervical spine in mild Hunter's syndrome (mucopolysaccharidosis type II). *Clin Radiol.* 1996;51(1):719–723. doi: [https://doi.org/10.1016/s0009-9260\(96\)80246-7](https://doi.org/10.1016/s0009-9260(96)80246-7)
 7. Shapiro EG, Nestrail I, Delaney KA, et al. A prospective natural history study of mucopolysaccharidosis type IIIA. *J Pediatr.* 2016;170:278–287.
 8. Martins C, Hulková H, Dridi L, et al. Neuroinflammation, mitochondrial defects and neurodegeneration in mucopolysaccharidosis III type C mouse model. *Brain.* 2015;138:336–355.
 9. Wilkinson FL, Holley RJ, Langford-Smith KJ, et al. Neuropathology in mouse models of mucopolysaccharidosis type I, IIIA and IIIB. *PLoS One.* 2012;7():e35787. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035787>
 10. Winner LK, Marshall NR, Jolly RD, et al. Evaluation of disease lesions in the developing canine MPS IIIA brain. *JIMD Rep.* 2019;43:91–101. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2018_110
 11. Vitry S, Ausseil J, Hocquemiller M, et al. Enhanced degradation of synaptophysin by the proteasome in mucopolysaccharidosis type IIIB. *Mol Cell Neurosci.* 2009;41(1):8–18. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2009.01.001>
 12. Aragao de C, Bruno L, Han C, G. et al. Synaptic dysfunction in Sanfilippo syndrome type C. *Mol Genet Metab.* 2016;117:39.
 13. Fusar Poli E, Zalfa C, D'Avanzo F, et al. Murine neural stem cells model Hunter disease in vitro: glial cell-mediated neurodegeneration as a possible mechanism involved. *Cell Death Dis.* 2013;4(11):e906. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.430>
 14. Azevedo ACM, Artigalás O, Vedolin L, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mucopolysaccharidosis VI. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):357–362. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9559-x>
 15. Borlot F, Arantes PR, Quaio CR, et al. New insights in mucopolysaccharidosis type VI: neurological perspective. *Brain Dev.* 2014;36(7):585–592. doi: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.07.016>
 16. Alqahtani E, Huisman TA, Boltshauser E, et al. Mucopolysaccharidosis type I and II: new neuroimaging findings in the cerebellum. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014;18(2):211–217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.11.014>
 17. Heon-Roberts R, Nguyen ALA, Pshezhetsky AV, et al. Molecular Bases of Neurodegeneration and Cognitive Decline, the Major Burden of Sanfilippo Disease. *J Clin Med.* 2020;9(2):344. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9020344>
 18. Jones MZ, Alroy J, Rutledge JC, et al. Human mucopolysaccharidosis IIID: clinical, biochemical, morphological and immunohistochemical characteristics. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997;56(10):1158–1167.
 19. Manara R, Priante E, Grimaldi M, et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(3):763–780. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9317-5>
 20. Vedolin L, Schwartz IVD, Komlos M, et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in mucopolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(6):1029–1033. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0510>
 21. Fan Z, Styner M, Muenzer J, et al. Correlation of automated volumetric analysis of brain MR imaging with cognitive impairment in a natural history study of mu-copolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(7):1319–1323. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2032>
 22. Jones MZ, Alroy J, Downs-Kelly E, et al. Caprine mucopolysaccharidosis IIID: fetal and neonatal brain and liver glycosaminoglycan and morphological perturbations. *J Mol Neurosci.* 2004;24(2):277–291. doi: <https://doi.org/10.1385/JMN:24:2:277>
 23. Zafeiriou DI, Savvopoulou-Augoustidou PA, Sewell A, et al. Serial magnetic resonance imaging findings in mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo's syndrome B). *Brain Dev.* 2001;23(6):385–389. doi: [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(01\)00242-x](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(01)00242-x)
 24. Seto T, Kono K, Morimoto K, et al. Brain magnetic resonance imaging in 23 patients with mucopolysaccharidosis and the effect of bone marrow transplantation. *Ann Neurol.* 2001;50(1):79–92. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.1098>
 25. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, et al. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology.* 2004;46(8):666–672. doi: <https://doi.org/10.1007/s00234-004-1215-1>
 26. Ozand PT, Thompson JN, Gascon GG, et al. Sanfilippo type D presenting with acquired language disorder but without features of mucopolysaccharidosis. *J Child Neurol.* 1994;9(4):408–411. doi: <https://doi.org/10.1177/088307389400900415>
 27. Verhoeven WM, Csepán R, Marcelis CL, et al. Sanfilippo B in an elderly female psychiatric patient: a rare but relevant diagnosis in presenile dementia. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122(2):162–165. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01521.x>
 28. Nestrail I, Vedolin L. Quantitative neuroimaging in mucopolysaccharidosis clinical trials. *Mol Genet Metab.* 2017;122S:17–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.09.006>
 29. Reichert R, Pérez JA, Dalla-Corte A, et al. Magnetic resonance imaging findings of the posterior fossa in 47 patients with mucopolysaccharidosis: A cross-sectional analysis. *JIMD Rep.* 2021;60(1):32–41. doi: <https://doi.org/10.1002/jmd2.12212>
 30. Žuber Z, Jurecka A, Jurkiewicz E, et al. Cervical spine MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis type II. *Pediatr Neurosurg.* 2015;50(1):26–30. doi: <https://doi.org/10.1159/000371658>
 31. Samia P, Wieselthaler N, van der Watt GF, et al. Hemiatrophy of the spinal cord in a patient with mucopolysaccharidosis type IIIB. *J Child Neurol.* 2010;25(10):1288–1291. doi: <https://doi.org/10.1177/0883073809360416>
 32. Kovac V, Shapiro EG, Rudser KD, et al. Quantitative brain MRI morphology in severe and attenuated forms of mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab.* 2022;135(2):122–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.01.001>
 33. Borlot F, Arantes PR, Quaio CR, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: evidence of primary and secondary central nervous system involvement. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(5):1162–1169. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36424>
 34. Ebbink BJ, Brands MMG, van den Hout JMP, et al. Long-term cognitive follow-up in children treated for Maroteaux-Lamy syndrome. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(2):285–292. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9895-8>
 35. Pradilla G, Jallo G. Arachnoid cysts: case series and review of the literature. *Neuro-surg Focus.* 2007;22(2):E7. doi: <https://doi.org/10.3171/foc.2007.22.2.7>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Рыкунова Анастасия Ивановна, младший научный сотрудник [*Anastasia V. Rykunova*, Junior Research Assistant];
адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1 [address: 10 bldn 1, Fotieva str., 119333, Moscow, Russia];
e-mail: anarykunova@gmail.com, SPIN-код: 7873-9284, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2458-4891>

Вашакмадзе Нато Джумберовна, д.м.н. [*Nato D. Vashakmadze*, MD, PhD]; e-mail: nato-nato@yandex.ru,
SPIN-код: 2906-9190, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Журкова Наталия Вячеславовна, к.м.н. [*Natalia V. Zhurkova*, MD, PhD]; e-mail: n1972z@yandex.ru,
SPIN-код: 4768 -6310, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Каркашадзе Георгий Арчилович, к.м.н. [*Georgiy A. Karkashadze*, MD, PhD]; e-mail: karkga@mail.ru,
SPIN-код: 6248-0970, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н. [*Ekaterina Yu. Zakharova*, MD, PhD]; e-mail: doctor.zakharova@gmail.com,
SPIN-код: 7296-6097, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Фирумянц Алексей Игоревич [*Alexey I. Firumyants*, MD]; e-mail: alexfirum@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5282-6504>

Сурков Андрей Николаевич, д.м.н. [*Andrej N. Surkov*, MD, PhD]; e-mail: surkov@gastrockb.ru,
SPIN-код: 4363-0200, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>