

# Мукополісахаридози: клініко-епідеміологічна характеристика, кардіальні прояви, сучасні вектори верифікації та терапії

П.Ф. Дудка<sup>1,2</sup>, Д.В. Добрянський<sup>1,2</sup>, Д.І. Скорохода<sup>1</sup>, В.В. Вознюк<sup>1,2</sup>, І.П. Тарченко<sup>1,2</sup>, Л.І. Соколова<sup>1,2</sup>

1. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

2. КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3», м. Київ, Україна

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**РЕЗЮМЕ.** У статті проведено комплексний аналіз сучасної наукової літератури щодо мукополісахаридозів (МПС) – гетерогенної групи рідкісних спадкових лізосомних хвороб накопичення. Висвітлено актуальні дані епідеміологічних досліджень, представлено сучасні погляди на етіопатогенез і клінічний поліморфізм різних типів МПС.

Особливу увагу приділено систематизації загальних клінічних маркерів, що дає лікарю-практику змогу вчасно запідозрити патологію та провести диференційну діагностику з подібними станами. Детально проаналізовано інтегральні зв'язки між типами МПС і специфічними ураженнями серцево-судинної системи. Систематизовано найпоширеніші кардіальні прояви: набуті вади клапанного апарату (недостатність і стеноз мітрального й аортального клапанів), порушення ритму та провідності, кардіоміопатії, а також розвиток прогресивної серцевої недостатності.

Визначено алгоритм сучасної лабораторно-інструментальної діагностики, що ґрунтується на поєднанні методів візуалізації й обов'язкової верифікації діагнозу шляхом ферментативного та молекулярно-генетичного тестування. Розглянуто еволюцію терапевтичних стратегій МПС, зокрема ефективність ензимозамісної терапії, трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин і перспективні напрями генної інженерії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** мукополісахаридоз, МПС, лізосомні хвороби накопичення, глікозаміноглікани, вади серця, кардіоміопатія, гіпертрофія шлуночків, ферментативна діагностика, ензимотерапія.

## Mucopolysaccharidoses: clinical and epidemiological characteristics, cardiac manifestations, current approaches to diagnosis and treatment

P.F. Dudka<sup>1,2</sup>, D.V. Dobrianskyi<sup>1,2</sup>, D.I. Skorokhod<sup>1</sup>, V.V. Vozniuk<sup>1,2</sup>, I.P. Tarchenko<sup>1,2</sup>, L.I. Sokolova<sup>1,2</sup>

1. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

2. Kyiv City Clinical Hospital No. 3, Kyiv, Ukraine

**Conflict of interest:** none

**ABSTRACT.** This article presents a comprehensive analysis of the current scientific literature on mucopolysaccharidoses (MPS) – a heterogeneous group of rare inherited lysosomal storage disorders. It highlights current data from epidemiological studies and presents modern views on the etiopathogenesis and clinical polymorphism of various types of MPS.

Particular attention is paid to the systematization of general clinical markers, which allows the practicing physician to suspect the pathology in a timely manner and perform differential diagnosis with similar conditions. The integral links between types of MPS and specific lesions of the cardiovascular system are analyzed in detail. The authors have systematized the most common cardiac manifestations: acquired valvular defects (mitral and aortic valve insufficiency and stenosis), arrhythmias and conduction disturbances, cardiomyopathies, as well as the development of progressive heart failure.

An algorithm for modern laboratory and instrumental diagnostics has been established, based on a combination of imaging methods and mandatory verification of the diagnosis through enzymatic and molecular-genetic testing. The evolution of therapeutic strategies for MPS is reviewed, including the efficacy of enzyme replacement therapy, hematopoietic stem cell transplantation, and promising directions in gene engineering.

**KEY WORDS:** mucopolysaccharidosis, MPS, lysosomal storage diseases, glycosaminoglycans, heart defects, cardiomyopathy, ventricular hypertrophy, enzymatic diagnosis, enzyme therapy.

### Вступ

До групи мукополісахаридозів (МПС) входять рідкісні спадкові лізосомні хвороби накопичення. Основною причиною їх виникнення є дефіцит ферментів, що розщеплюють глікозаміноглікани, накопичення котрих у клітинах призводить до їхньої дисфункції та подальшої ініціації патологічних процесів в органах і системах. За характером ферментативного дефекту виділяють 7 типів МПС, усі вони мають для пацієнта несприятливий прогноз.

Зовнішній вигляд новонародженої дитини не має характерних клінічних ознак хвороби. Перші клінічні ознаки проявляються із часом у різні проміжки дитячого чи підліткового віку. Зокрема, при синдромі Гурлер маніфестація хвороби спостерігається на 1-му році життя, синдромі Шеє – після 5-річного віку, синдромі Санфіліппо – у віці 2-6 років.

Клінічна симптоматика кожного з типів МПС має певні характерні відмінності. Однак є загальні клінічні симптоми, які властиві різним типам МПС, а саме: непропорційно малий зріст, грубі риси обличчя (нависаючий лоб, великий язик, гіпертелоризм, викривлення зубів, деформація вух), виражений кіфоз грудного та поперекового відділів хребта, контрактура суглобів, гепатоспленомегалія, кили, зниження інтелекту, дифузна м'язова гіпотонія тощо. Порушення з боку серцево-судинної системи виникають за всіх типів МПС, але вираженіші виявляють у пацієнтів I, II, IV та VI типів. Найчастіше діагностують клапанні вади серця й кардіоміопатію. Більшість пацієнтів доживають до підліткового та дорослого віку завдяки сучасним методам лікування. Поширеною причиною летальних наслідків є декомпенсована серцева недостатність [1, 2].

Діагностика МПС ґрунтується на результатах дослідження – клінічного, генеалогічного, біохімічного, рентген-функціонального та молекулярно-генетичного. Лабораторна діагностика передбачає визначення рівнів глікозаміногліканів у сечі, специфічних ферментів, активності лізосомальних гідролаз. Сучасними загальновизнаними методами лікування МПС виступають: ензимотерапія (ларонідаза, ідурсульфаза, елосульфаза альфа, галсульфаза, вестронідаза альфа), трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), хірургічне втручання та генна терапія [2].

### Матеріали та методи

Це дослідження є комплексним оглядом наукової літератури з особливим фокусом на останні роки. Акцент здійснювався на частоту серцево-судинних порушень за різних типів МПС, їх діагностику та лікування. Опрацьовано джерела вільного доступу PubMed, Google Scholar.

### Основна частина

Згідно з проведеними епідеміологічними дослідженнями частота народження дітей з усіма типами МПС становила 1,53 на 100 000 новонароджених, з яких найпоширенішим був МПС II типу (близько 55 %) [4]. В огляді Celik і співавторів (2021) було проаналізовано близько 189 публікацій із 33 країн і встановлено, що частота виникнення хвороби в популяції коливається в межах 1,0-4,8 на 100 000 новонароджених і залежить від етносу та методу виявлення (реєстри, біохімічна діагностика, скринінг).

Ураження тканин серця відбувається при всіх типах МПС, але найвираженіші структурні зміни виявляються в пацієнтів I, II та VI типів. Накопичення саме дерматансульфату (ДС) при МПС I типу (спектр Гурлер – Шеє), МПС II типу (синдром Гантера) та МПС VI типу (синдром Марото – Ламі) проявляються найвираженішими ураженнями з боку серця [3]. На противагу їм, невиразні й легкі ураження серця спостерігаються при типах з накопиченням гепарансульфату (ГС), зокрема при МПС III типу (синдром Санфіліппо).

В італійському дослідженні (2022) визначено, що у 85,7 % пацієнтів з МПС VI типу, 68 % – з МПС II типу та 55 % – з МПС I типу спостерігалися найвираженіші ураження серцевої тканини, тоді як у разі МПС III та IV типів ураження серцево-судинної системи було незначним [1]. Інші наукові дослідження підтверджують, що найбільша частота уражень серця відзначається при МПС I, II та VI типів, найменша – при МПС III типу. У ході серії ехокардіологічних досліджень з використанням методу спекл-трекінгу виявлено найвираженіші ознаки гіпертрофії лівого шлуночка й ураження клапанів серця саме в пацієнтів з МПС I, II та VI типів, тоді як у пацієнтів з МПС III та IV типів встановлено порушення середнього чи легкого ступенів тяжкості [5]. Серед обстежених пацієнтів найчастіше діагностували ураження клапанів серця [3].

У ході тривалого динамічного спостереження за 60 пацієнтами з різними типами МПС найпоширенішим було ураження клапанів серця: на етапі первинної діагностики – у 53 %, під час подальшого спостереження – у 83 % обстежених. Мітральну недостатність на етапі первинної діагностики виявлено в 37 % пацієнтів, на етапах прогресування хвороби – в 60 %. Ураження аортального клапана відзначено в 13 % пацієнтів на етапі діагностики та в 43 % – за тривалого спостереження хвороби. Описано випадки поєднаних і комбінованих вад серця, а також поодинокі випадки вроджених вад серця [1, 6]. У пацієнтів молодшого віку часто діагностують гіпертрофію шлуночків (концентричну «псевдогіпертрофію»), проте серцева недостатність трапляється відносно рідко й зазвичай асоціюється з тяжким ураженням клапанних структур серця. Автори відзначають порушення серцевого ритму та провідності серця, а також поодинокі випадки вроджених вад серця [1, 6].

Ураження серцево-судинної системи є однією з причин передчасної смерті при МПС. Зокрема, згідно з даними аналізу Rinz і співавторів (2024) серед 1317 випадків смерті найчастіше спостерігалася летальність у пацієнтів з МПС I, II, VI типів, а безпосередньою її причиною була серцева чи серцево-легенева недостатність, тоді як у пацієнтів з МПС III типу основною причиною смерті були неврологічні дегенерації, а з МПС IV типу – респіраторні ускладнення [7].

Отримані епідеміологічні дані за останні роки підтверджують, що практично при всіх типах МПС спостерігається ураження структур серця, проте особливу увагу варто звертати на синдроми Гурлер, Гантера та Марото – Ламі, при яких у пацієнтів раннього віку існують високі ризики маніфестації серцевої патології.

### Класифікація МПС

У науковій літературі виділяють основні типи МПС, серед яких I, II, III, IV, VI, VII, IX. Своєю чергою, кожен тип містить

власні підтипи та категорії, які визначаються залежно від дефіциту відповідного ферменту, субстрату накопичення глікозаміногліканів і спадкового чинника. На сьогодні опубліковано дані щодо рідкісних форм (МПС X, МПС-плюс) [8].

Причиною МПС I типу (синдром Гурлер) є дефіцит  $\alpha$ -L-ідуронідази (ген IDUA), який спричиняє накопичення ДС і ГС. Успадковується автосомно-рецесивно, містить тяжкі (Гурлер) і слабкі (Шее) фенотипи [9].

Причиною МПС II типу (синдром Гантера) є дефіцит ідуронат-2-сульфатази (ген IDS), що зумовлює накопичення ДС і ГС. Він є X-зчепленим рецесивним, переважно вражає осіб чоловічої статі. Жінки є безсимптомними носіями, хворіють за нерівномірної інактивації X-хромосоми [3, 10].

МПС III типу (синдром Санфіліппо) включає чотири ферментативні підтипи, які спричиняють накопичення ГС. У кожному з них наявні дефектні ферменти: гепаран-N-сульфатаза (тип IIIA, ген SGSH),  $\alpha$ -N-ацетилглюкозамінідаза (IIIB, NAGLU), ацетил-КоА: $\alpha$ -глюкозамінідаза-ацетилтрансфераза (IIIC, HGSNAT) та N-ацетилглюкозамін-6-сульфатаза (IIID, GNS). Успадкування автосомно-рецесивне. Насамперед уражається центральна нервова система, виявляються соматичні та серцеві порушення [11].

За МПС IV типу (синдром Моркіо, підтипи А та В) основною речовиною накопичення виступає кератансульфат. У разі підтипу А спостерігається дефіцит N-ацетилгалактозамін-6-сульфатази (ген GALNS), підтипу В – дефіцит  $\beta$ -галактозидази (ген GLB1). Успадкування за автосомно-рецесивним типом [12].

Основною причиною МПС VI типу (синдром Марото – Ламі) є дефіцит арилсульфатази В (ген ARSB), за якого накопичується ДС. Успадковується автосомно-рецесивно [13].

За МПС VII типу (синдром Слая) виникає дефіцит  $\beta$ -глюкуронідази (ген GUSB) з накопиченням ДС, ГС і хондроїтинсульфату. Успадкування також автосомно-рецесивне. Цей тип є рідкісним, пацієнти мають комбіновані ураження органів, у тому числі серця [14].

МПС IX типу (синдром Натовича) є найрідкіснішою формою, етіологічним чинником виступає мутація гена HYAL1, що кодує гіалуронідазу [1]. Внаслідок дефіциту гіалуронідази відбувається накопичення гіалуронової кислоти. Хвороба успадковується за автосомно-рецесивним типом. Ураження серця є суперечливим [15].

МПС X типу етіологічно зумовлений біалельними мутаціями в *arylsulfatase K* (ARSK). В організмі накопичуються ДС, ГС, хондроїтин. Дані щодо уражень серця при цій патології практично відсутні [16].

МПС-плюс – синдром, в етіології якого провідна роль належить мутації в гені *VPS33A*, що бере участь у транспорті ендосом, а не лізосомальних ферментів. У пацієнтів спостерігається підвищення виведення глікозаміногліканів із сечею, а клінічні ознаки схожі на такі МПС [17].

### Патофізіологія

В основі патогенезу МПС лежить накопичення у вакуолях лізосом глікозаміногліканів, що призводить до клітинної дисфункції та порушення функціональної активності органів і систем [3]. Через дефіцит ферменту, який запускає розщеплення глікозаміногліканів, відбувається перепоповнення

ними лізосом. Своєю чергою, перевантажені лізосоми збільшуються в розмірі, їхні вакуолі зливаються між собою. При гістологічному дослідженні спостерігається ефект «пінистих» вакуолізованих клітин. Надалі порушуються автофагія та функція мітохондрій, оскільки через неможливість звичайного злиття лізосом з автосомами накопичуються дефектні органели. Унаслідок цього відбувається ініціація оксидативного стресу з наступною дисфункцією електротранспортного ланцюга, що призводить до пригнічення механізмів енергозабезпечення міокарда. Через хронічне накопичення глікозаміногліканів і вторинних субстратів порушується функціональна активність ендоплазматичного ретикулуму й комплексу Гольджі, які впливають на синтез і модифікацію колагену, еластину та протеогліканів. Як результат, активуються апоптоз і фенотипове перепрограмування клітин у активовані фібробласти (чи міофібробласти), які продукують патологічний матрикс [21].

Зазвичай глікозаміноглікани відкладаються в клапанах серця (в губчастому шарі стулок), ендокарді, інтимальному та медіальному шарах коронарних артерій і кардіоміоцитах [1]. Унаслідок накопичення глікозаміногліканів відбуваються потовщення та деформація клапанів серця, вакуолізація кардіоміоцитів, дифузне потовщення міоїнтими в коронарних артеріях [18]. За надлишку глікозаміногліканів ініціюється активація прозапальних медіаторів. Фрагменти ГС можуть стимулювати Toll-подібний рецептор-4 (TLR4) й ініціювати хронічну запальну реакцію. Вивільнення при цьому цитокінів і активація матрицевих металопротеїназ спричиняють ремоделювання тканин, фіброз і кальцифікацію структурних одиниць серця, що проявляється дисфункцією клапанів серця [9, 19].

Найчастіше спостерігаються ураження мітрального й аортального клапанів, стенозування тристулкового клапана та клапана легеневої артерії. Найбільший ступінь стенозування відзначається при МПС I та II типів. Із часом тривале накопичення глікозаміногліканів і формування вторинного фіброзу супроводжуються тяжким комбінованим ураженням клапанів серця [1]. Наслідком такого накопичення глікозаміногліканів у кардіоміоцитах та інтерстиціальних клітинах є гіпертрофія стінок серця, котру називають «серцевою псевдогіпертрофією». Внаслідок концентричного потовщення стінки шлуночка зі зниженням її еластичності розвивається діастолічна дисфункція. При накопиченні глікозаміногліканів у ділянці провідної системи серця розвиваються аритмії або атріовентрикулярні блокади серця [20].

Локалізація накопичення глікозаміноглікану залежить від типу МПС. Зокрема, ДС, який відкладається при МПС I, II та VI типів, входить до складу серцевих клапанів і судинної сполучної тканини. Тому при його накопиченні відбуваються потовщення та дисфункція мітрального й аортального клапанів. Відкладання глікозаміногліканів можливе в аорті та коронарних артеріях. При цьому відзначають потовщення міоїнтими та звуження коронарних артерій [9]. Під час автопсії пацієнтів з нелікованим синдромом Гурлер констатують стенозування коронарних артерій, а в інтимі виявляють накопичення глікозаміногліканів. Відкладання глікозаміногліканів в аорті спричиняє потовщення медії та зниження її еластичності. При МПС II та VI типів

відзначають розширення кореня аорти. У групі пацієнтів із синдромом Гантера в 46 % обстежених діаметр кореня аорти перевищував нормальний діапазон для розміру тіла ( $Z > 2$ ) [19]. Така аортопатія може спричинити виникнення аортальної регургітації через розтягнення кілець і потребувати хірургічного втручання.

Отже, накопичення глікозаміногліканів у серцево-судинній системі проявляється такою тріадою: ураження клапанів серця, кардіоміопатія, потовщення аорти та коронарних артерій. Ці процеси розпочинаються з дитячого віку й із часом прогресують.

### Клініка

Ураження серця тією чи іншою мірою спостерігається при всіх типах МПС. Найчастіше діагностується недостатність або стеноз мітрального й аортального клапанів. Згідно з даними наукових досліджень майже кожний другий пацієнт з МПС мав ураження клапанів серця, ступінь вираженості яких посилювався з прогресуванням хвороби. Найчастіше виявляють регургітацію мітрального клапана, причинами якої є потовщення та погіршення кооптації його стулок. Із часом стулки набувають більшої жорсткості, розвивається підклапанний фіброз, який фіналізується стенозом мітрального клапана [1].

Приблизно в кожного п'ятого-шостого пацієнта діагностується недостатність аортального клапана. При тривалому перебігу МПС лише в 13 % дорослих і в 4 % дітей було діагностовано стеноз аортального клапана [1, 20]. У дитячому віці частіше виявляється клапанна регургітація, тоді як у дорослих найчастіше діагностується стенозування мітрального й аортального клапанів. Ураження тристулкового клапана найчастіше проявляється його недостатністю. Однак виражений ступінь регургітації тристулкового клапана виявляється нечасто й лише в пацієнтів із тривалим і тяжким перебігом хвороби [18]. Відомі також випадки одночасного ураження декількох клапанів серця. Зокрема, при МПС II типу можливе формування мітральної, аортальної чи трикуспідальної недостатності [1]. МПС VI типу (синдром Марото – Ламі) часто проявляється поєднаним ураженням мітрального й аортального клапанів [22].

Варто наголосити, що на початковому етапі ураження клапанного апарату фізична симптоматика може не відрізнятися від норми. При прогресуванні хвороби в пацієнтів дитячого віку першою аускультативною ознакою може бути голосистолічний шум над верхівкою при мітральній регургітації або ранній діастолічний шум при аортальній регургітації. У разі прогресування хвороби розвивається серцева недостатність. Часто виявляється порушення серцевого ритму [23].

Ступінь вираженості недостатності та стенозу клапанів серця корелює з віком пацієнта. Зокрема, при синдромі Гантера (МПС II типу) ступінь регургітації та стенозу збільшується з кожними наступними десятима роками життя [19]. За відсутності лікування МПС I, II типів у дітей формується помірна недостатність мітрального й аортального клапанів, яка може стрімко прогресувати в підлітковому віці.

При всіх типах МПС спостерігається збільшення в розмірі серця. Інфільтративно-гіпертрофічна кардіоміопатія, котра є концентричною, візуалізаційно характеризується

потовщенням стінки шлуночків і збільшенням камери лівого шлуночка [19]. При цьому стінки серця стають жорсткішими, розвивається рання діастолічна дисфункція. Найвираженіші клінічні прояви виникають у разі накопичення в міокарді ДС. У дитячому віці кардіопатія клінічно може не проявлятися навіть за умови значного потовщення стінок лівого шлуночка – це так званий тихий перебіг хвороби [18, 23].

У підлітковому чи дорослому віці найчастішими скаргами можуть бути задишка, швидка втомлюваність і зниження толерантності до фізичних навантажень. У таких пацієнтів часто виявляють діастолічну дисфункцію лівого шлуночка [20].

При тривалому перебігу МПС у пацієнтів дорослого віку відзначають виражену інфільтрацію міокарда глікозаміногліканами, що клінічно проявляється задишкою в нічний час, ортопное, периферичними набряками, а також гепатомегалічним синдромом і застійними явищами в малому колі кровообігу [19, 20].

Ураження провідної системи серця проявляється синусовою брадикардією, надшлуночковими тахікардіями, атріовентрикулярними блокадами I-III ступеня. У цьому випадку може виникнути потреба в імплантації кардіостимулятора [18].

При МПС виявляють низку інших характерних клінічних симптомів: збільшення в розмірі язика, звуження прохідності дихальних шляхів, трахеомаліацію, які є основними причинами обструктивного апное уві сні, а також гіповентиляцію та легенеvu вазоконстрикцію. Внаслідок ремоделювання легеневиx судин підвищується тиск у системі легеневої артерії. Своєю чергою, патологія лівих відділів серця (мітральна регургітація, діастолічна дисфункція лівого шлуночка) призводить до венозного застою в легенях і підвищення тиску в системі легеневої артерії. Часто в пацієнтів з МПС розвивається комбінована пост-і прекапілярна легенева гіпертензія [20, 23, 24]. Клінічно вона проявляється задишкою, синкопальними станами та болем у грудях.

При аортопатії відзначається збільшення діаметру кільця, синотубулярного з'єднання та синусів Вальсальви. Унаслідок накопичення глікозаміногліканів у медії аорти зменшення при цьому еластичності волокон і підвищення жорсткості стінки аорти можна розглядати з позиції порушення еластогенезу та вторинної деградації еластину. Аортальна дилатація повільно прогресує й зазвичай закінчується ексцентричною аортальною регургітацією. На цьому етапі пацієнт відповідних скарг може не мати, така патологія виявляється випадково [18, 19]. Посилення вираженості аортальної регургітації клінічно проявляється появою задишки при навантаженні, відчуттям пульсації в голові та шиї, серцебиттям і втомлюваністю [23].

На рівні коронарних артерій визначаються дифузна міоінтимальна гіперплазія й відкладення глікозаміногліканів у стінці судини, що супроводжується звуженням її просвіту. Наслідками є виникнення інфаркту міокарда та раптова смерть у дитячому віці, що підтверджувалися патологоанатомічно оклюзією коронарних артерій за відсутності атеросклеротичних бляшок [25].

### Діагностика

Перші ознаки генетично детермінованих лізосомних хвороб накопичення можуть проявлятися в різні проміжки

дитячого чи підліткового віку. Досить рідко пацієнти доживають до 30-40 років і тільки за умови доброякісного перебігу МПС. Варто пам'ятати, що характер клінічної симптоматики певною мірою залежить від відповідного типу МПС.

Під час загального огляду пацієнта дуже важливо звернути особливу увагу на загальні симптоми, які спостерігаються при різних типах МПС: грубі риси обличчя (нависаючий лоб, деформація вух, збільшення в розмірі язика, викривлення зубів), помутніння рогівок, зниження гостроти слуху, деформація грудної клітки, кіфоз грудного та поперекового відділів хребта, контрактура суглобів, кили, гепатоспленомегалія, дифузна м'язова гіпотонія, зниження інтелекту тощо.

Потрібно зауважити, що пацієнти з першими чотирма типами МПС мають найтяжчу клінічну симптоматику. Хвороба часто супроводжується поліорганністю та полісистемністю. При цьому до патологічного процесу зазвичай залучаються центральна й периферична нервові системи, опорно-руховий апарат, серцево-судинна, дихальна та травна системи.

Із практичного погляду вкрай важливо на підставі відповідних клінічних симптомів учасно запідозрити МПС. Варто пам'ятати, що кожний з типів МПС має свої характерні клінічні ознаки, які потрібно враховувати при верифікації відповідного синдрому.

Зокрема, при МПС I типу (синдром Гурлер) спостерігається рання маніфестація хвороби. Перші клінічні ознаки з'являються на 1-му році життя, а в деяких випадках – уже від народження. Хвороба характеризується огрубінням рис обличчя, порушенням когнітивного розвитку, низьким зростом, гепатоспленомегалією, помутнінням рогівок, килами, кіфозом поперекового відділу хребта, скутістю суглобів, хронічними отитами. Із прогресуванням хвороби спостерігається залучення до патологічного процесу внутрішніх органів, зокрема серцево-судинної системи. Часто діагностують недостатність і стеноз мітрального й аортального клапанів. При анатомічній секції виявляють оклюзію коронарних артерій унаслідок інфільтрації глікозаміногліканів. Пацієнти з МПС I типу в переважній більшості не доживають до зрілого віку через прогресування серцевої або дихальної недостатності.

Синдром Гурлер – Шеє характеризується такими симптомами, як дизостоз, огрубіння рис обличчя, зниження гостроти слуху, помутніння рогівок і ураження клапанів серця. Однак порушення розумової функції не спостерігається. Зазначені клінічні симптоми зазвичай з'являються у віці 3-8 років. Тривалість життя здебільшого становить 20-30 років.

Серед найхарактерніших клінічних ознак синдрому Шеє, який проявляється переважно після 5-річного віку, – негнучкість суглобів, помутніння рогівок, гепатоспленомегалія, вади клапанів серця. Пацієнти зазвичай доживають до зрілого віку.

При МПС II типу (синдром Гантера) хвороба може мати як сприятливий, так і несприятливий перебіг. У першому випадку виявляють мінімальні порушення з боку опорно-рухового апарату та центральної нервової системи. Часто пацієнти доживають до 30-50 років. У другому випадку частими клінічними симптомами є дисфункція верхніх

дихальних шляхів, апное уві сні, скутість суглобів, дисплазія таза, гепатоспленомегалія, атрофія зорового нерва, серцева патологія, пігментні ретинопатії, зниження гостроти слуху. Зазвичай пацієнти помирають у підлітковому віці через низьку серцево-судинних ускладнень.

Перші характерні клінічні ознаки МПС III типу (синдром Санфіліппо) з'являються переважно у віці 2-6 років. Найбільш ранніми симптомами хвороби виступають когнітивні та неврологічні порушення. Відзначаються затримка чи повна втрата мовленнєвого розвитку, регрес набутих навичок, розумова відсталість, аутистичні риси характеру, формування агресивної поведінки та гіперреактивність. Можливі порушення з боку дихальної, серцево-судинної систем і органів зору.

При МПС IV типу (синдром Моркіо) перші клінічні ознаки виявляються в 3-річному віці. Це виражена деформація скелета та ступень, грубі риси обличчя, зниження гостроти зору та слуху. Найчастішою причиною смерті таких пацієнтів є серцева недостатність.

МПС VI та VII типів (синдром Марото – Ламі, синдром Слая) трапляються рідше, ніж попередні чотири. Синдром Марото – Ламі вперше проявляється після 2 років життя. Соматичні ураження схожі на ті, що спостерігаються в пацієнтів з МПС I типу, але інтелект залишається нормальним. Відзначається відставання у фізичному розвитку. Характерними ознаками є грубі риси обличчя, малі розміри верхньої щелепи, бочкоподібна грудна клітка, контрактура суглобів, функціональні порушення на рівні органів черевної порожнини. Важливим компонентом цього синдрому є порушення з боку серцево-судинної системи, що є основною причиною смерті. Синдром Слая є одним з рідкісних захворювань. Клінічно проявляється комбінованим ураженням внутрішніх органів.

Структурно-функціональні порушення з боку серцево-судинної системи спостерігаються при I, II, IV, VI типах МПС, серед яких часті набуті клапанні вади серця (недостатність і стеноз мітрального й аортального клапанів, недостатність трикуспідального клапана), ураження аорти та коронарних артерій, концентричне потовщення стінок шлуночків, порушення синоатріальної й атріовентрикулярної провідності й аритмії серця. Однією з найчастіших причин летальних наслідків у пацієнтів із цими типами МПС є серцева недостатність.

З метою підтвердження чи спростування виявлених фізичних відхилень з боку серцево-судинної системи доцільно провести інструментальну діагностику, зокрема:

- електрокардіографічне (ЕКГ) дослідження, що дає змогу виявити аномалію реполяризації, гіпертрофію шлуночків, порушення серцевого ритму та провідності серця [20];
- ехокардіографію, що є золотим стандартом діагностики патології серця. На сьогодні оптимальним є вибір двовимірної доплер-ехокардіографії в М-режимі із застосуванням спекл-трекінгу [23]. Визначають розміри камер серця, товщину стінки лівого шлуночка, фракцію викиду та показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, а також оцінюють функціональний стан клапанів серця, наявність регургітації чи стенозу, рівень тиску в легеневій артерії [26];

## ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

- добове ЕКГ-монітування, що дає можливість виявити ішемію міокарда, порушення серцевого ритму та провідності серця;
- магнітно-резонансну томографію для оцінювання функції та структури серця за недостатньої інформативності даних при ехокардіографічному дослідженні;
- коронарну ангіографію за підозри на інфільтрацію глікозаміногліканами коронарних артерій із клінічними ознаками ішемії міокарда, а також для виключення коронаросклерозу в пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією. Серед показників лабораторної діагностики для підтвердження МПС необхідно визначити:
- рівні глікозаміногліканів у сечі, концентрація котрих підвищується при всіх типах МПС. Варто зазначити, що в деяких пацієнтів з типовою клінічною симптоматикою МПС рівні глікозаміногліканів можуть бути нормальними;
- активність специфічних ферментів у лейкоцитах, плазмі та сироватці крові чи у фібробластах шкіри;
- рівень натрійуретичного пептиду типу В (BNP) з метою ранньої діагностики серцевої недостатності в пацієнтів з МПС.

Проведення молекулярно-генетичного дослідження доцільне для ідентифікації генотипу з метою прогнозування фенотипу та, в деяких випадках, прийняття відповідних терапевтичних рішень.

Генетичне та ферментне тестування необхідне для діагностики МПС і визначення його типу, проте не є специфічним для діагностики ураження серця. Генотип не дає можливості точно передбачити тяжкість ураження серця, але дає клініцисту змогу віднести хворого до групи високого ризику, зокрема в разі МПС I, II та IV типів, і запровадити відповідний діагностичний алгоритм [30].

Наступним важливим кроком у діагностичному пошуку є проведення диференційної діагностики між різними типами МПС і групою захворювань, за яких виявляються аналогічні зміни з боку серцевого м'яза, клапанів серця та коронарних артерій. У цьому випадку потрібно спростувати патологію клапанів серця ревматичного, вродженого та дегенеративного характеру, аортопатію, ішемічну хворобу серця тощо. Складності можуть виникнути при проведенні диференційної діагностики з ревматизмом, оскільки пацієнти з МПС дуже схильні до частих загострень хронічних тонзилітів і фарингітів – основного джерела стрептококової інфекції. На цьому етапі діагностичного пошуку потрібно зіставити дані об'єктивного обстеження пацієнта з результатами інструментальної та лабораторної діагностики (якісне й кількісне визначення глікозаміногліканів у сечі, оцінювання активності відповідних ферментів у лейкоцитах, плазмі або сироватці крові й у фібробластах шкіри), а також доцільним є молекулярно-генетичне дослідження з метою виявлення мутації відповідного дефектного гена.

### Лікування

З огляду на те що МПС характеризується полісистемністю та поліорганністю уражень, під час призначення адекватного лікування обов'язковим є залучення різних спеціалістів залежно від клінічних проявів.

Окрім паліативної терапії, в лікувальному процесі застосовуються ферментна замісна терапія (ФЗТ) та ТГСК.

Використання рекомбінантних ензимів сприяє посиленню катаболізму накопичених глікозаміногліканів. Проведені клінічні дослідження продемонстрували необхідність дотримання диференційного підходу щодо призначення ФЗТ. Зокрема, при МПС I типу позитивний клінічний ефект отримано в разі використання ларонідази, МПС II типу – ідурсульфазі, МПС типу IVA – елосульфазі альфа, МПС VI типу – галсульфазі, МПС VII типу – вестронідазі альфа.

Застосування ФЗТ засвідчило її позитивний вплив на лікування хворих з кардіоміопатіями, проте практично не відзначено гальмування процесу формування вад серця [20]. Результати проведеного тайванського дослідження продемонстрували клінічну ефективність ФЗТ у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка [19].

Використання ФЗТ у пацієнтів з МПС I типу сприяло покращенню показників серцевого викиду та зменшенню маси серця при кардіомегалії. Науково підтверджено, що ФЗТ здатна сповільнювати прогресування потовщення клапанів серця, але практично не впливає на гальмування фібротизації та кальцифікації клапанних структур. Підтвердженням цього є посилення мітральної й аортальної регургітації при тривалому спостереженні за пацієнтами з МПС, які отримували ФЗТ [27].

Після курсової терапії ларонідазою в усіх пацієнтів було відзначено зменшення розмірів печінки, частоти апное увісні, збільшення зросту й маси тіла, підвищення функціонального класу серця (за NYHA) та покращення показника форсованої життєвої ємності легенів. Однак відсутність даних щодо здатності ларонідази перетинати гематоенцефалічний бар'єр може слугувати підставою її недостатньої ефективності при неврологічних порушеннях.

ТГСК, як-от алогенна трансплантація кісткового мозку чи пуповинної крові, є загально визнаним методом лікування МПС I типу (синдром Гурлер) і застосовується при інших типах МПС, зокрема II, VI та VII [1].

Як відомо, ТГСК забезпечує донора джерелом клітин, які виробляють відсутній фермент і перехресно діють на тканини з накопиченим ферментом. Тобто донорські клітини мігрують до уражених органів, одним з яких є серце, і секретують недостатній фермент, що розщеплює глікозаміноглікани. Трансплантація кісткового мозку рекомендована на ранніх стадіях синдрому Гурлер (перші 1-2 роки життя), оскільки вона сприяє гальмуванню процесу прогресування МПС і збільшенню тривалості та якості життя пацієнта. Згідно з даними наукових досліджень ТГСК сприяє запобіганню розвитку кардіоміопатії, а в деяких випадках впливає на ремоделювання гіпертрофованого лівого шлуночка. При проведенні ТГСК у пацієнтів з МПС I типу порівняно з контрольною групою відзначено покращення перфузії на рівні коронарних артерій. Однак ТГСК неспроможна повністю загальмувати процес відкладання глікозаміногліканів. Із часом потовщення мітрального й аортального клапанів зростає, що спричиняє посилення регургітації. Доведено, що в деяких пацієнтів з МПС I типу не спостерігався регрес ураження клапанних структур навіть після проведення ТГСК.

ТГСК застосовується переважно при МПС I типу, зрідка при МПС VII типу. Для інших типів МПС застосування ТГСК пов'язане з високим ризиком смерті [27].

Більшість пацієнтів з МПС, які доживають до дорослого віку, потребують кардіохірургічних утручань на клапанах серця. Оперативне втручання розглядають за тяжких порушень функцій мітрального й аортального клапанів. Проводиться імплантація механічних або біопротезних клапанів. Існують припущення, що при тривалому відкладанні глікозаміногліканів може прискоритися дегенерація біопротезного клапана та тканин навколо механічних клапанів (лінії швів). При оперативних втручаннях ці пацієнти потребують особливої уваги. Проведення анестезії ускладнюється проблемами на рівні дихальних шляхів (вузька трахея, жорстка шия, великий язик). Такі пацієнти схильні до крихкості атлантаксіальних суглобів і кровотеч [28].

Останніми роками з'являються повідомлення щодо застосування транскатетерних утручань у пацієнтів, для котрих відкрита заміна клапана є ризикованою. Зокрема, 2021 року опубліковано перший випадок застосування транскатетерної заміни аортального клапана (ТЗАК) у пацієнта з МПС і критичним аортальним стенозом. ТЗАК була успішно виконана й показала позитивні середньострокові результати. Цей приклад свідчить про перспективність використання малоінвазивних методик у пацієнтів з МПС [29].

Серед нових перспективних методів лікування пацієнтів із серцевими проявами МПС є генна терапія.

Її метою є забезпечення постійного джерела відсутнього ферменту шляхом доставлення функціонального гена до клітин пацієнта. Наразі розробляються підходи *ex vivo* й *in vivo*. Терапія *ex vivo* передбачає трансплантацію аутологічних стовбурових клітин з виправленим геном, тоді як *in vivo* використовують фактори аденоасоційованого вірусу. Експериментальні дослідження на тваринах продемонстрували хороші результати: генна терапія новонароджених мишей з МПС I типу запобігала розвитку серцевих захворювань шляхом нормалізації розміру та функції серця [27].

### Висновки

МПС – це група рідкісних генетичних захворювань (орфаних хвороб), які відносять до хвороб накопичення. Вони потребують високого рівня обізнаності лікарів для їх своєчасної діагностики, оскільки затримання з початком специфічної терапії може привести до розвитку незворотних змін.

Розглянуто сучасні лабораторні й інструментальні методи дослідження, котрі застосовують у діагностиці МПС і виявленні порушень з боку структурних одиниць серця. Для визначення типу МПС необхідне проведення ферментного та генетичного тестування.

Визначено сучасні методи лікування різних типів МПС, зокрема застосування рекомбінантних ензимів, ТГСК, хірургічних утручань і проведення генної терапії.

### Література/References

1. Sestito S., Rinninella G., Rampazzo A., D'Avanzo F., Zampini L., et al. Cardiac involvement in MPS patients: incidence and response to therapy in an Italian multicentre study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022 Jun 29; 17 (1): 251.
2. Stepien K.M., Braunlin E.A. Unmet cardiac clinical needs in adult mucopolysaccharidoses. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022 Jun 10; 9. DOI: 10.3389/fcvm.2022.907175.
3. Lipiński P., Rózdzyńska-Świątkowska A., Wiśniewska K., Rusecka J., Ługowska A., et al. Mucopolysaccharidoses – what clinicians need to know: a clinical, biochemical, and molecular overview. *Biomolecules*. 2025 Oct 14; 15 (10): 1448. DOI: 10.3390/biom15101448.
4. Khan S.A., Peracha H., Ballhausen D., Wiesbauer A., Rohrbach M., et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017 Jul; 121 (3): 227-240. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016.
5. Lin H.-Y., Chuang C.-K., Lee C.-L., Chen M.-R., Sung K.-T., et al. Cardiac evaluation using two-dimensional speckle-tracking echocardiography and conventional echocardiography in Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. *Diagnostics*. 2020 Jan 23; 10 (2): 62. DOI: 10.3390/diagnostics10020062.
6. Zanetti A., D'Avanzo F., Rigon L., Rampazzo A., Concolino D., et al. Molecular diagnosis of patients affected by mucopolysaccharidosis: a multicenter study. *Eur. J. Pediatr*. 2019; 178 (5): 759-753.
7. Rintz E., Banacki M., Ziemián M., Kobus B., Wegrzyn G. Causes of death in mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab*. 2024 Jul; 142 (3): 108507. DOI: 10.1016/j.ymgme.2024.108507.
8. Khan S.A., Nidhi F., Leal A.F., Celik B., Herreño-Pachón A.M., et al. Glycosaminoglycans in mucopolysaccharidoses and other disorders. *Adv. Clin. Chem*. 2024; 122: 1-52.
9. Ago Y., Rintz E., Musini K.S., Ma Z., Tomatsu S. Molecular mechanisms in pathophysiology of mucopolysaccharidosis and prospects for innovative therapy. *Int. J. Mol. Sci*. 2024 Jan; 25 (2): 1113. DOI: 10.3390/ijms2502111317.
10. Jurecka A., Krumina Z., Žuber Z., Rózdzyńska-Świątkowska A., Kłoska A., et al. Mucopolysaccharidosis type II in females and response to enzyme replacement therapy. *Am. J. Med. Genet. A*. 2012; 158A: 450-454.
11. Wagner V.F., Heon-Roberts R., Grabowski G.A. Mucopolysaccharidosis type III. *GeneReviews*. 2019.
12. Yuskiv N., Higaki K., Stockler-Ipsiroglu S. Morquio B disease. Disease characteristics and treatment options of a distinct GLB1-related dysostosis multiplex. *Int. J. Mol. Sci*. 2020 Nov 30; 21 (23): 9121. DOI: 10.3390/ijms21239121.
13. Harmatz P., Shediach R. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2017 Jan 1; 22 (3): 385-406. DOI: 10.2741/4490.
14. Sun A., Wang R. Mucopolysaccharidosis type VII. *GeneReviews*. 2024.
15. Natowicz M.R., Short M.P., Wang Y., Dickersin G.R., Gebhardt M.C., et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *N. Engl. J. Med*. 1996 Oct 3; 335 (14): 1029-1033. DOI: 10.1056/NEJM199610033351405.
16. Verheyen S., Blatterer J., Speicher M.R., Bhavani G.S., Boons G.-J., et al. Novel subtype of mucopolysaccharidosis caused by arylsulfatase K (ARSK) deficiency. *Journal of Medical Genetics*. 2022 Oct; 59 (10): 957-964. DOI: 10.1136/jmedgenet-2021-108061.
17. Kondo H., Maksimova N., Otomo T., Kato H., Imai A., et al. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum. Mol. Genet*. 2017 Jan 1; 26 (1): 173-183. DOI: 10.1093/hmg/ddw377.
18. Braunlin E.A., Harmatz P.R., Scarpa M., Furlanetto B., Kampmann C., et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J. Inher. Metab. Dis*. 2011 Dec; 34 (6): 1183-1197.
19. Lin H.-Y., Chen M.-R., Lee C.-L., Lin S.-M., Hung C.-L., et al. Natural progression of cardiac features and long-term effects of enzyme replacement therapy in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis II. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021; 16: 99.
20. Poswar F.O., Santos H.S., Santos A.B.S., Berger S.V., de Souza C.F.M., et al. Progression of cardiovascular manifestations in adults and children with mucopolysaccharidoses with and without enzyme replacement therapy. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022 Jan 12; 8: 801147.
21. Leal A.F., Benincore-Flórez E., Rintz E., Herreño-Pachón A.M., Celik B., et al. Mucopolysaccharidoses: cellular consequences of glycosaminoglycans accumulation and potential targets. *Int. J. Mol. Sci*. 2022 Dec 28; 24 (1): 477. DOI: 10.3390/ijms24010477.
22. Torre S., Scarpelli M., Salviati A., Buffone E., Faggian G., Luciani G.B. Aortic and mitral valve involvement in Maroteaux-Lamy syndrome VI: surgical implications in the enzyme replacement therapy era. *Ann. Thorac. Surg*. 2016 Jul; 102 (1): e23-5. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.11.062.
23. Boffi L., Russo P., Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. *Ital. J. Pediatr*. 2018 Nov 16; 44 (Suppl. 2): 122.
24. Berger K.I., Fagondes S.C., Giugliani R., Hardy K.A., Lee K.S., et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J. Inher. Metab. Dis*. 2012 Nov 15; 36 (2): 201-210. DOI: 10.1007/s10545-012-9555-1.

25. Braunlin E., Orchard P.J., Whitley C.B., Schroeder L., Reed R.C., Manivel J.C. Unexpected coronary artery findings in mucopolysaccharidosis. Report of four cases and literature review. *Cardiovasc. Pathol.* 2014 May-Jun; 23 (3): 145-151. DOI: 10.1016/j.carpath.2014.01.001.
26. Braunlin E.A., Harmatz P.R., Scarpa M., Furlanetto B., Kampmann C., et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34: 1183-1197.
27. Hampe C.S., Wesley J., Lund T.C., Orchard P.J., Polgreen L.E., et al. Mucopolysaccharidosis type I: current treatments, limitations, and prospects for improvement. *Biomolecules.* 2021 Jan 29; 11 (2): 189. DOI: 10.3390/biom11020189.
28. Rosser B.A., Chan C., Hoschitzky A. Surgical management of valvular heart disease in mucopolysaccharidoses: a review of literature. *Biomedicines.* 2022 Feb 4; 10 (2): 375. DOI: 10.3390/biomedicines10020375.
29. Sugiyama Y., Miyashita H., Laine M. Medium-term outcome of transcatheter aortic valve replacement in mucopolysaccharidosis type I-HS (Hurler-Scheie syndrome). *J. Cardiol. Cases.* 2023 Jan 7; 27 (4): 196-198. DOI: 10.1016/j.jccase.2022.12.015.
30. Stepien K.M., Braunlin E.A. Editorial: cardiac issues in adults with mucopolysaccharidosis. *Sec. Cardiovascular Genetics and Systems Medicine.* 2022 Aug 23; 9. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1016386.

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

#### **Дудка Петро Федорович**

Професор кафедри внутрішньої медицини з курсом кардіології та ревматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Д-р мед. наук, професор.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-6286-0178](https://orcid.org/0000-0001-6286-0178)

#### **Добрянський Дмитро Вікторович**

Доцент кафедри внутрішньої медицини з курсом кардіології та ревматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Канд. мед. наук, доцент.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-9513-9966](https://orcid.org/0000-0002-9513-9966)

#### **Скорохода Д.І.**

Студентка 6-го курсу Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

34, просп. Берестейський, м. Київ, 03057, Україна.

#### **Вознюк Віталій Васильович**

Асистент кафедри внутрішньої медицини з курсом кардіології та ревматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Канд. мед. наук.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-0471-9237](https://orcid.org/0000-0002-0471-9237)

#### **Тарченко Інна Петрівна**

Асистентка кафедри внутрішньої медицини з курсом кардіології та ревматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Канд. мед. наук.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-2955-0201](https://orcid.org/0000-0003-2955-0201)

#### **Соколова Лариса Іванівна**

Асистентка кафедри внутрішньої медицини з курсом кардіології та ревматології Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця; КНП «Київська міська клінічна лікарня № 3».

Канд. мед. наук.

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-4564-2296](https://orcid.org/0000-0003-4564-2296)

#### **Dudka Petro Fedorovich**

Professor of the Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

MD, Professor.

26, Chornykh Zaporozhtsiv st., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-6286-0178](https://orcid.org/0000-0001-6286-0178)

#### **Dobrianskyi Dmytro Victorovich**

Associate Professor of the Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

PhD in Medicine, Associate Professor.

26, Chornykh Zaporozhtsiv st., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-9513-9966](https://orcid.org/0000-0002-9513-9966)

#### **Skorokhoda D.I.**

A student of the 6th year, Bogomolets National Medical University.

34, Beresteiskiy ave., Kyiv, 03057, Ukraine.

#### **Vozniuk Vitalii Vasylovych**

Assistant of the Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

PhD in Medicine.

26, Chornykh Zaporozhtsiv st., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-0471-9237](https://orcid.org/0000-0002-0471-9237)

#### **Tarchenko Inna Petrivna**

Assistant of the Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

PhD in Medicine.

26, Chornykh Zaporozhtsiv st., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-2955-0201](https://orcid.org/0000-0003-2955-0201)

#### **Sokolova Larysa Ivanivna**

Assistant of the Department of Internal Medicine with a Course in Cardiology and Rheumatology, Bogomolets National Medical University; Kyiv City Clinical Hospital No. 3.

PhD in Medicine.

26, Chornykh Zaporozhtsiv st., Kyiv, 02125, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-4564-2296](https://orcid.org/0000-0003-4564-2296)

### КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

#### **Дудка Петро Федорович**

26, вул. Чорних Запорозжців, м. Київ, 02125, Україна.

E-mail: [dpf48@ukr.net](mailto:dpf48@ukr.net)