

**Скелетные проявления при мукополисахаридозах различных типов****Н.В. Бучинская<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>1</sup>, И.А. Чикова<sup>1</sup>, Е.А. Исупова<sup>1</sup>, О.В. Калашникова<sup>1</sup>, В.Г. Часнык<sup>1</sup>,  
А.В. Губин<sup>2</sup>, С.О. Рябых<sup>2</sup>, П.В. Очирова<sup>2</sup>*****Skeletal manifestations for mucopolysaccharidoses of different types*****N.V. Buchinskaia<sup>1</sup>, M.M. Kostik<sup>1</sup>, I.A. Chikova<sup>1</sup>, E.A. Isupova<sup>1</sup>, O.V. Kalashnikova<sup>1</sup>, V.G. Chasnyk<sup>1</sup>,  
A.V. Gubin<sup>2</sup>, S.O. Riabykh<sup>2</sup>, P.V. Ochirova<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр«Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(директор – д.м.н. А.В. Губин)

Представлен анализ публикаций, посвященных оценке клинических проявлений мукополисахаридоза. Описаны патологические состояния и синдромы, характеризующие изменения различных органов и систем при нарушении деградации гликозаминогликанов, типы мукополисахаридоза, план обследования пациентов, диагностика и особенности лечения.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз, синдром Гурлера, синдром Гурлера-Шейе, синдром Шейе, болезнь Хантера, синдром Санфилиппо, синдром Моркио, синдром Марото-Лами, дефицит гиалуронидазы.

The review deals with the analysis of the publications related to the evaluation of mucopolysaccharidosis clinical manifestations. The pathological conditions and syndromes characterizing the changes in different organs and systems for glycosaminoglycan degradation disorder described, as well as mucopolysaccharidosis types, the plan of the patients' examination, the diagnostics and the details of treatment.

**Keywords:** mucopolysaccharidosis, the Hurler syndrome, the Hurler-Scheie syndrome, the Scheie syndrome, the Hunter disease, the Sanfilippo syndrome, the Morquio syndrome, the Maroteaux-Lamy syndrome, gyaluronidase deficit.

Мукополисахаридоз (МПС) – тяжелое прогрессирующее полисистемное заболевание, в основе которого лежит нарушение деградации гликозаминогликанов (ГАГ) [19]. В зависимости от молекулярного дефекта в генах, отвечающих за синтез и активность ферментов, расщепляющих ГАГ, выделяют несколько форм МПС. В большинстве случаев существует связь между генотипом и фенотипом заболевания. Известны мутации, типичные как для тяжелых, так и для легких форм заболевания. Генетическое типирование позволяет проводить пренатальную диагностику заболевания, выявлять носителей мутаций.

Для мукополисахаридозов характерно вовлечение всех органов и систем, включая центральную нервную систему, внутренние органы, опорно-двигательную и сердечно-сосудистую системы. Часто заболевание сопровождается задержкой психомоторного развития. Ключевым моментом, определяющим судьбу пациента с МПС, является ранняя диагностика, позволяющая вовремя начать фермент-заместительную терапию (ФЗТ) и решить вопрос о возможности трансплантации стволовых клеток до полного развертывания клиники заболевания. Раннее терапевтическое вмешательство позволяет отсрочить и уменьшить степень необратимого поражения органов и систем, степень функциональных нарушений, улучшить качество жизни ребенка и семьи в целом, а также увеличить продолжительность жизни пациента до второго-третьего десятилетия при тяжелых формах МПС [29]. При грубых поражениях скелета, особенно деформациях позвоночника, показана ортопедическая коррекция. Клинико-генетическая характеристика МПС представлена в таблице 1.

Все пациенты с МПС при рождении мало отличаются от своих сверстников. Первые клинические проявления, позволяющие диагностировать тяжелые формы МПС, появляются только к концу первого – началу второго года жизни ребенка. Промежуточные и легкие формы диагностируются в еще более старшем возрасте. Средний воз-

раст постановки диагноза при легких формах синдрома Хантера (МПС II типа) составляет 4,3 года [37], синдроме Гурлер – 0,8 года, Гурлер-Шейе – 3,8 года, Шейе – 9,4 года (варианты МПС I типа) [5]. Основным симптом, позволяющий заподозрить МПС – это типичный лицевой дисморфизм, однако этот признак не является достаточно надежным в ранней диагностике, так как степень лицевых изменений может варьировать даже в группе пациентов с достаточно тяжелым течением МПС. Наряду с лицевым дисморфизмом, поражение опорно-двигательного аппарата у ребенка первых лет жизни может натолкнуть врача на мысль о возможном наличии МПС, особенно у пациента без признаков грубого поражения ЦНС. По данным литературы, роль врача-ортопеда в предварительной диагностике МПС достаточно велика, так как все мукополисахаридозы характеризуются поражением скелета. В большей степени это относится к легким формам МПС, когда ортопедические изменения становятся самым манифестным симптомом заболевания [12]. Клинически поражение опорно-двигательного аппарата у пациентов с МПС достаточно полиморфно и представлено задержкой линейного роста, формированием деформаций позвоночника, суставов, контрактурами и анкилозами без признаков предшествующего артрита, развитием деформаций конечностей, позвоночника и суставов. Степень проявлений и возраст манифестации изменений опорно-двигательного аппарата разнятся в зависимости от типов МПС. Так, для МПС I, II, VI и VII ортопедические проявления включают контрактуры суставов, множественный дизостоз. Поражение костно-мышечной системы при МПС III схожи, но обычно более мягкие и манифестируют после регресса умственного развития и нарушения поведения. МПС IV характеризуется выраженной задержкой линейного роста, тяжелой дисплазией скелета, жизнеугрожающей дисплазией зубовидного отростка аксиса и гипермобильностью суставов без признаков значимого

поражения ЦНС. Пациенты с некоторыми типами МПС, такими как синдром Шейе, Моркио, Марото-Лами вообще являются преимущественно «ортопедическими», так как у них поражение опорно-двигательного аппарата является наиболее манифестным и зачастую основным. Степень поражения других органов и систем при этих типах МПС выражено в меньшей степени, чем при других. Наиболее выраженное поражение скелета характерно для тяжелых форм МПС IV типа. Типичные изменения: вальгусная деформация нижних конечностей, различные деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная, комбинированные деформации по типу синдрома Курро-рино-Сильвермана), кифоз или кифосколиоз, деформа-

ции костей, иногда причудливые, с формированием выступов и отростков, гипоплазия зуба С2 и нестабильность атланта-окципитального сочленения. Последнее может привести к внезапной смерти в результате смещения в суставе и повреждения ствола мозга.

Несмотря на успехи ФЗТ, широко применяемой при некоторых формах МПС, многие пациенты продолжают нуждаться в хирургической коррекции ортопедических изменений [34]. Приводим описание основных типов поражения опорно-двигательного аппарата, при наличии которых можно заподозрить наличие МПС у пациента. Основные клинические синдромы и симптомы, характерные для разных типов МПС, представлены в таблице 3.

Таблица 1

Общая характеристика типов мукополисахаридозов

Тип мукополисахаридоза	Локализация гена	Частые мутации	Фермент	Накапливаемые гликозаминогликаны	Частота заболевания
Мукополисахаридоз I типа: Синдром Гурлер	4p16.3 Gene: [04p163/IDUA] [31]	Q70X, W402X, A327P, L490P, Y202X, L218P [32]	α-L-идуронидаза	Дерматан сульфат, гепаран сульфат	1:100 000
Синдром Гурлер-Шейе		P533R, A36E, Q380R			
Синдром Шейе		Чаще компаунд гетерозиготы W402X и различных делеций			
Мукополисахаридоз II типа, болезнь Хантера	Xq27/28 [33]	G374sp, R468Q, P266H, S71R, A82E, A85T, R88C, R468W, E521V, alphaR95, 383delAT, 596delAACA, 1148delC, and 1216delCT [34]	Идуронат-2-сульфатаза	Дерматан сульфат, гепаран сульфат	1:110 000 – 1:132,5 000
Мукополисахаридоз III типа, Сан Филиппо	12q14	R74C and R245H [35] G191R, D235N, R377C, E447K, R233X[36] 1091delC	heparanN-sulfatase (A), αN-acetylglucosaminidase (B), acetylCoA: α-glucosaminideacetyltransferase (C) и N-acetylglucosamine 6-sulfatase (D)	Гепаран сульфат	1:100 000 – 1:200 000
Мукополисахаридоз IV типа, синдром Моркио	16q24.3 (A), 3p21.33 (B)	A тип: IVS1+1G>A, G66R and A85T B тип: R148C	N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (тип A) или β-галактозидазы (тип B)	кератан сульфата, хондритин сульфат (A), кератан сульфат (B)	1:76 000 – 1:216 400 (A), тип B очень редкий
Мукополисахаридоз VI типа, синдром Марото-Лами	5q13-q14	1533del23	Арилсульфатаза B	Дерматан сульфат	1:43,261 – 1:1,505,160
Мукополисахаридоз VII, Слая	7q11.21-7q11.22	R110X, F361delta9, 1270 + 1G-->A, S52F and 1480delta4, L176F, R216W, R357X, R382C, W507X, and W627C	β-глюкуронидаза	Дерматан сульфат, хондритин сульфат, гепаран сульфат	Очень редкий
Мукополисахаридоз IX типа	3p21.3	Описано несколько мутаций: 1412G --> A, 1361del37ins14, c.104delT, p.Val35AlafsX25	гиалуронидаза	Гиалуроновая кислота	Очень редкий

Таблица 2

План обследования пациентов в мукополисахаридозами

Вид лучевого обследования	Первичное обследование пациента	Ежегодно	Комментарии
<b>Шейный отдел позвоночника</b>			
– боковые снимки в положении максимального сгибания/разгибания	+	–	Осмотр невролога ежегодно, повтор рентгенограмм каждые 3-5 лет
– МРТ	+	+	
<b>Груднопоясничный отдел позвоночника</b>			
– рентген, ПП	+	+	Частота рентгенологического обследования зависит от темпов роста. Повтор МРТ при изменении в неврологическом статусе. КТ проводят перед оперативным вмешательством.
– МРТ	+	–	
– КТ	–	–	
Таз/тазобедренные суставы, рентген ПП	+	+	
Нижние конечности, ПП стоя	+	–	По необходимости
<b>Другие рентгенологические исследования скелета:</b>			
– черепа в 2-х проекциях	+	–	По необходимости
– позвоночника в 2-х проекциях	+	–	
– таза, ПП	+	–	
– предплечья, ПП	+	–	
– кисти рук, ПП	+	–	
– стопы, ПП	+	–	
– шейного отдела позвоночника, БП	+	–	

Примечание: ПП – прямая проекция, БП – боковая проекция.

Клиническая характеристика мукополисахаридозов

Тип МПС	Название	Гипертрофическая кардиомиопатия, миксоматозное изменения клапанов	Патология ЛОР-органов	Поражение ЦНС	Гепатоспленомегалия	Помутнение роговицы	Патология скелета	Особенности
I H	Гурлер	+++	+++	+++	+++	++	++	Продолжительность жизни без терапии 8-10 лет
I H/S	Гурлер-Шейе	++	++	—	++	++	++	
I S	Шейе	++	++/+	—	+	+	+	
II	Болезнь Хантера	+++ / +++	+++ / +++	++ / -	++	—	++	
III	Санфилиппо А	++ / +	++	+++	+	—	+	
	Санфилиппо В	++ / +	++	+++	+	—	+	
	Санфилиппо С	++ / +	++	+++	+	—	+	
	Санфилиппо D	++ / +	++	+++	+	—	+	
IV	Моркио А	++ / +	++ / +	—	+	+ / —	+ / +++ / +++	Поражение суставов сочетается с гипермобильностью. Высокий риск внезапной смерти в результате смещения в атлanto-окципитальном сочленении с повреждением ствола мозга
	Моркио В	++ / +	++	—	+	+ / —	+ / +++ / +++	
VI	Марото-Лами	+++ / +++ / +	++ / +	—	+	+	++	
VII	Слая	+++ / +++	++	+ / —	++	++	++	Очень редкий
IX	Дефицит гиалуронидазы	-	-	—	—	—	+	Требует дифференциальной диагностики с ЮРА

### Множественный дизостоз

Множественный дизостоз – рентгенологический термин, отражающий совокупность изменений, характерных для мукополисахаридоза, возникающих в результате нарушения роста хряща. Патогенез таких изменений изучен недостаточно. При электронной микроскопии зоны роста широкие, клетки увеличены в размерах, цитоплазма вакуолизована. В зонах гипертрофии отмечается гиперклеточность и дезорганизация. Нарушен физиологический процесс оссификации хрящевой ткани с формированием островков хряща и дезорганизацией кортикального слоя кости. С возрастом эти процессы становятся более выраженными и приводят к дисплазии скелета [17]. Типичными изменениями черепа являются увеличение его размеров, утолщение свода черепа, J-образная форма турецкого седла, возможно наличие «пальцевых вдавлений» как косвенных признаков внутричерепной гипертензии (рис. 1). На рентгенограммах грудной клетки отмечают укорочение и утолщение ключиц и ребер. При осмотре обращают внимание на крупные грубые черты лица (высокий лоб, широкие брови, западающая переносица, гипертелоризм, толстые губы), макроглоссию, низкое расположение ушных раковин, укорочение шеи.

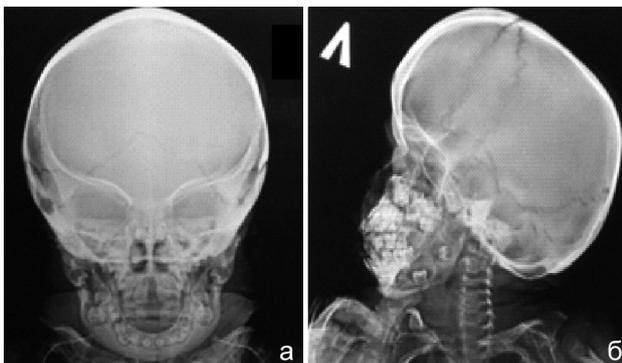


Рис. 1. Рентгенограммы черепа, прямая (а) и боковая (б) проекции ребенка (девочки) 7,5 лет с синдромом Гурлера (МПС I типа)

### Поражение верхних конечностей

Типичные изменения костей верхних конечностей включают гипоплазию эпифизов и утолщение диафизов. Лучевая кость изогнута в сторону локтевой, формируя так называемую деформацию Маделунга, кости пясти короткие и широкие с проксимальными булавовидными расширениями (рис. 2, 3) [11]. За счет деформации Маделунга у пациентов ограничивается пронация и супинация в кистевом суставе. Считается, что данная деформация наиболее типична для МПС II типа. Для устранения такой деформации мы применяем коррекционные лонгеты.



Рис. 2. Внешний вид кистей ребенка (девочки) 17 лет с синдромом Марото-Лами (МПС VI типа)



Рис. 3. Рентгенограммы кистей ребенка (девочки) 14 лет с синдромом Марото-Лами (МПС VI типа), прямая проекция. Изменения эпифизов костей кисти

Типичным симптомом МПС является появление тугоподвижности в суставах и контрактур без признаков воспаления. При артроскопии основной макроскопической картиной является расслоение хряща. Гистологический и биохимический анализ биоптатов, полученных при артроскопии у пациентов с МПС VI типа и на основании животных моделей МПС, показал уменьшение количества протеогликанов и коллагена в хрящевой ткани сустава. Это может быть результатом апоптоза хондроцитов, вызванного высвобождением оксида азота (NO) и TNF- $\alpha$  в результате накопления дерматан сульфата [25]. ФЗТ при МПС увеличивает объем движений, особенно в локтевых и плечевых суставах, о чем свидетельствует как мировой, так и наш опыт применения ФЗТ [8, 13]. Увеличение объема движений происходит постепенно и зависит от возраста пациента, а также сроков начала ФЗТ. Если ФЗТ стартовала в детском возрасте, то достаточно 1-2 месяцев терапии для получения положительного результата. При начале терапии в старшем возрасте (младшем школьном или подростковом) процесс может занять несколько лет.

При МПС описан карпальный туннельный синдром, обусловленный нейропатией первичного или вторичного характера (вследствие теносиновиальной аккумуляции гликозаминогликанов). Данный синдром чаще встречается при МПС II типа с вариативностью 30-90 % [7, 10]. Часто нейропатия срединного нерва не диагностируется у детей с задержкой умственного развития, что приводит к потере функций срединного нерва. Заподозрить карпальный туннельный синдром у ребенка можно при наличии моторной неловкости в кистях рук, неправильном захвате предметов, избегании ребенком использования рук в игре. Поздние симптомы нейропатии: формирование необратимой контрактуры дистальных межфаланговых суставов, дизестезия и гипостезия I-III пальцев кисти, парез мышц тенора и снижение функций кисти.

Для предотвращения потери функций срединного нерва проводят хирургическую декомпрессию путем рассечения утолщенной поперечной связки кисти [31].

#### Кифоз

Один из самых типичных симптомов мукополисахаридоза – тораколумбальный кифоз, исторически игравший основную роль в постановке диагноза [32]. Эта деформация возникает у всех детей с тяжелой формой МПС I типа (рис. 4) и часто при других типах МПС (рис. 5). Кифоз формируется вследствие медленного роста позвонков в передне-верхнем направлении за счет дисплазии передних апофизов тел позвонков. В результате появляется передняя клиновидность тел с формированием кифоза. Кифоз имеет склонность к прогрессированию, а при величине дуги более 40° в сагиттальной плоскости бурно нарастает с величиной от 3° до 10° в год, вызывая вторичную компрессию дурального мешка и спинного мозга на уровне поясничного утолщения. Хирургическая стабилизация для коррекции прекращения прогрессирования кифоза необходима при МПС I и VI типа, даже после трансплантации костного мозга [6, 30]. Формирование сколиоза описано при МПС I, II, III, но реже требует хирургической коррекции [32]. Корсетирование при МПС не обосновано. При использовании корсета ребенок испытывает дискомфорт, особенно плохо его переносят дети младшего возраста, в связи с особенностями

телосложения и внутрибрюшного давления. Использование корсета у маленьких детей возможно только при быстро прогрессирующем кифозе и невозможности хирургической коррекции по каким-либо причинам. Обычно локальный кифоз более 10° и сколиоз более 40° являются показанием для оперативного вмешательства, также как и наличие миелопатии [32]. Относительным противопоказанием к операции может быть тяжелое общее состояние пациента в связи с необходимостью в анестезиологическом пособии. Методикой выбора является задняя инструментальная фиксация области кифоза и смежных сегментов с послеоперационным корсетированием в течение 3-6 месяцев. Терапия сколиоза не имеет каких-либо специфических для МПС особенностей, поэтому используются традиционные методики.



Рис. 4. Рентгенограмма позвоночника ребенка, 1 год, с синдромом Гурлера (МПС I типа), боковая проекция. Кифоз на уровне груднопоясничного перехода – 40°



Рис. 5. Рентгенограмма позвоночника ребенка (девочки) 14 лет с синдромом Марото-Лами (МПС VI типа), боковая проекция. Изменения эпифизов позвонков

В отделении вертебродологии и нейрохирургии РНЦ «ВТО» им. Г.А. Илизарова поступил мальчик 3 лет 5 месяцев с жалобами на прогрессирование кифотической деформации позвоночника и нарастание слабости в ногах. Из анамнеза известно, что ребенок болен с рождения. Диагноз МПС I типа (синдром Гурлера) поставлен в 10 месяцев. В возрасте 1 года 8 месяцев перенес операцию аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, после чего развилось осложнение – реакция «трансплантат против хозяина» в виде мукозида полости рта. В настоящее время по этому поводу ребенок получает цитостатическую, противовирусную, противомикробную и противогрибковую терапию. Поставлен основной диагноз: мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлера). Прогрессирующий кифоз груднопоясничного отдела позвоночника тяжелой степени. Умеренный нижний парапарез. Сопутствующий: состояние после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Реакция трансплантат против хозяина в виде мукозида полости рта. Кровяная химера. Рецидивирующий обструктивный бронхит. Хронический аденоидит. Внутренняя гидроцефалия. Двусторонняя сенсо-невральная тугоухость 1-2 степени. Помутнение роговицы обоих глаз. Задержка психического развития.

Ортопедический статус. Телосложение диспро-

порциональное, по заболеванию. Локальный кифоз на уровне грудопоясничного отдела позвоночника.

В неврологическом статусе – нижний легкий спастический парапарез.

При обследовании на рентгенограммах позвоночника: кифотическая деформация грудопоясничного отдела позвоночника с вершиной на Th12-L1 с углом – 65°, правосторонний сколиотический компонент – 18° (рис. 6, б).

КТ и МРТ позвоночника: сагиттальный размер позвоночного канала на уровне Th12-L1 сужен до 8,5 мм. Спинальный мозг не компримирован, однородной структуры, занимает практически весь объем позвоночного канала (рис. 6, в)

Показанием к оперативному лечению явилось наличие бурно прогрессирующей деформации позвоночника тяжелой степени, нарастание неврологической симптоматики. Выполнена предоперационная подготовка с профилактикой обострения obstructивного бронхита, подбор компонентов крови по индивидуальному подбору фенотипа.

Операция: коррекция и задняя инструментальная фиксация грудопоясничного отдела многоопорной транспедикулярной системой. Задний спондилодез.

Послеоперационный период протекал гладко. С целью коррекции анемии производилась трансфузия отмытых эритроцитов – без особенности. Заживление раны первичное. В неврологическом статусе улучшен тонус мышц нижних конечностей и толерантность к

нагрузкам. Ребенок выписан на 20 сутки после операции. При контрольном осмотре через год после операции деформация не прогрессирует, стояние импланта корректное, неврологический статус без ухудшения.

#### Компрессия спинного мозга

Компрессия спинного мозга – жизнеугрожающее осложнение МПС. Атлантаксиальная нестабильность с исходом в миелопатию и спастический тетрапарез описаны при МПС IV и VI. Аккумуляция гликозаминогликанов позади зубовидного отростка приводит к постепенному развитию стеноза позвоночного канала и компрессии спинного мозга в шейном отделе позвоночника. Поэтому профилактическая фиксация, зачастую в сочетании с декомпрессией рекомендована у всех пациентов с МПС IV типа [16]. При МПС I типа отложения в области зубовидного отростка уменьшаются после проведения ТКМ, но в дальнейшем аккумуляция может возобновиться с меньшей скоростью. Таким образом, нестабильность и компрессия спинного мозга возможны, но происходят реже и в более позднем возрасте. Атлантаксиальная нестабильность часто не визуализируется при обычных статичных рентгенограммах в положении сгибания и разгибания. Для диагностики лучше использовать КТ или МРТ шейного отдела с функциональными пробами. Функциональная оценка и осмотр невролога остаются основополагающими для выявления ранних симптомов миелопатии, а МРТ позвоночника является «золотым стандартом» для подтверждения компрессии спинного мозга [26].



Рис. 6. Фото и данные лучевых методов обследования ребенка 3 лет с кифозом на фоне синдрома Гурлера: а – фото, внешний вид ребенка до операции; б – КТ, 3D VRT, структурные изменения тел вершинных позвонков; в – МРТ, T2, признаки компрессии спинного мозга; г – рентгенограммы позвоночника после коррекции и инструментальной фиксации деформации на уровне Th9-L4 и фото, внешний вид ребенка после операции

Патофизиология стеноза позвоночного канала может быть следствием нарушения оссификации зубовидного отростка. Персистенция хрящевого зачатка предрасполагает к повторной травматизации или даже переломам [27]. Травматизация отростка приводит к атлантаоаксиальной нестабильности и гипертрофии хрящевой ткани вокруг зубовидного отростка, а также твердой мозговой оболочки и желтой связки, по данным нейровизуализации и биопсии [2]. Таким образом, в основе компрессии спинного мозга лежит сочетание нескольких факторов: нестабильность сустава, гипертрофия хрящевой ткани и мягких тканей.

При легких формах МПС также возможно развитие стеноза и миелопатии, поэтому они требуют тщательного наблюдения. Показаниями к оперативному вмешательству являются диаметр позвоночного канала менее 14 мм или нестабильность в шейном отделе позвоночника более 8 мм, даже при отсутствии неврологической симптоматики. При нестабильности в пределах 5-8 мм с клиническими признаками компрессии спинного мозга проводят хирургическую коррекцию в объеме декомпрессии и инструментального окципитоцервикодеза.

Профилактика остро развивающейся компрессии спинного мозга складывается из рекомендаций: избегать контактных видов спорта и гимнастики, проводить рентгенографию шейного отдела позвоночника с функциональными пробами перед любым анестезиологическим пособием [33].

#### Дисплазия таза и тазобедренных суставов

Включает недоразвитие вертлужных впадин, среднего сегмента проксимального эпифиза бедренной кости и соха valga. На рентгенограммах это отражается в виде: задержки оссификации латерального угла вертлужной впадины с потерей значительного участка хряща. МРТ подтверждает данные рентгенограмм. Такое сочетанное поражение приводит к нестабильности и поздней дислокации головки бедренной кости, значительно ограничивающей объем движений к подростковому или юношескому

возрасту (рис. 7). Выраженные диспластические изменения имеют все пациенты с синдромом Гурлера, а также дети с мягкими формами МПС I, II (рис. 8), III, IV и VI [9]. Использование фиксации бедра в положении абдукции у маленьких детей не изучалось подробно, ряд исследователей считают ее неэффективной мерой, что может привести к вторичной мышечной слабости и задержке физического развития ребенка [32]. ТКМ и ФЗТ, по данным исследований, не влияют на течение дисплазии, и дети с МПС I нуждаются в хирургической коррекции патологии. Вследствие высокого риска развития остеонекроза головки бедренной кости хирургические вмешательства в этой области не рекомендованы при МПС III и IV. При VI типе МПС роль хирургических вмешательств на тазобедренном суставе остается неясной. Рекомендуемый возраст для реконструктивной операции 5-7 лет, когда U-образный хрящ еще гибкий. Описан случай успешного оперативного вмешательства у ребенка в возрасте 2-х лет [28]. В старшем возрасте хирургическая коррекция технически сложнее вследствие закрытия зоны роста U-образного хряща и формирования стойкой деформации головки бедра. Хирургическое вмешательство состоит из комбинации остеотомий: остеотомии таза по Salter-Dega в модификации McNeerney для расширения вертлужной впадины и проксимальной остеотомии бедра для сокращения вальгусной деформации шейки бедренной кости. По возможности оперативное вмешательство рекомендуется проводить без ушивания капсулы тазобедренного сустава в связи с ее большой толщиной (около 10 мм) [32]. Без оперативного вмешательства у пациентов постепенно развивается болевой синдром, нарастает тугоподвижность в тазобедренных суставах с исходом в выраженную дислокацию головки бедренной кости и потерей способности к самостоятельной ходьбе. В то время как отдаленные результаты реконструктивной хирургии увеличивают объем движений и сохраняют способность к ходьбе [28].



Рис. 7. Рентгенограмма таза, прямая проекция (а) и по Лаунштейну (б), ребенка (девочки) 14 лет с синдромом Марото-Лами (МПС VI типа). Остеодеструктивные процессы в области головок бедренных костей



Рис. 8. Рентгенограмма таза, прямая проекция, ребенка (мальчика) 6 лет с синдромом Хантера (МПС II типа). Остеодеструктивные процессы в области головок бедренных костей

Описаны единичные случаи успешного оперативного вмешательства при МПС у пациентов старше 20 лет. Опыт протезирования тазобедренных суставов очень ограничен. S. O'Heimeahoin с соавторами описывают случай эндопротезирования у пациентки 23 лет с МПС II (синдром Гурлер). Для нашей страны уникальным является даже возраст дожития при таком типе мукополисахаридоза, а не только опыт подобных оперативных вмешательств при данном диагнозе. В описанном клиническом случае диагноз был установлен в возрасте 10 дней жизни и в возрасте 20 месяцев успешно проведена ТКМ. В дальнейшем в пятилетнем возрасте проведена двусторонняя остеотомия таза по Salter в связи с дисплазией тазобедренных суставов. С 19 лет пациентка начала жаловаться на боли в левом бедре. При МРТ поясничного отдела позвоночника стеноза позвоночного канала выявлено не было. С 19 до 23 лет происходило нарастание болевого синдрома, боль распространилась на левую паховую область, девушка перестала ходить и использовала анальгетики ежедневно. При осмотре обращали на себя внимание тугоподвижность в левом тазобедренном суставе и отсутствие признаков повреждения периферических нервов или симптомов натяжения. На прямой рентгенограмме таза выявлена двусторонняя дисплазия тазобедренных суставов с дегенерацией и разрушением головки левой бедренной кости. Под спинальной анестезией проведено эндопротезирование. Через 2 года девушка могла самостоятельно ходить и вернулась к предыдущему уровню повседневной активности [14].

#### **Genu valgum**

Развивается у детей с МПС IV типа, МПС I, МПС VI. Показанием к хирургической коррекции является большеберцово-бедренный угол более 15°. Выполняют транзиторный (временный) гемиепифизиодез. Более современной методикой контроля метафизарного роста является использование пластин типа «Eight-Plate» (Orthofix) [1, 4, 20]. Эти пластины могут быть использованы у маленьких детей. Также возможно проведение остеотомии большеберцовой кости или дистальной части бедренной кости. Остеотомия является более инвазивным вмешательством и применяется у детей с выраженными деформациями и при анатомических особенностях, которые не позволяют установить пластину или скрепки (маленький возраст) или в старшем возрасте, когда рост уже прекратился [32].

Помимо деформаций на повседневную активность ребенка влияют тугоподвижность и контрактуры в коленных суставах. ФЗТ оказывает положительное влияние на увеличение объема движений. Соавторы статьи обладают опытом ФЗТ при МПС II типа. После первой инфузии элапразы 17-летний подросток смог впервые за 10 лет присесть на корточки.

#### **Задержка роста**

Низкорослость разной степени характерна для всех типов МПС. Как правило, при рождении дети имеют средние популяционные показатели массы и длины тела. После 4-8 лет начинается отставание в росте. Это результат сочетания эндокринопатии, задержки эндохондрального окостенения и деформаций осевого скелета (в основном кифоза и genu valgum). Изменения в шишковидной железе, щитовидной железе, тестикулах и яичниках выявлены при аутопсиях и подтверждены на животных моделях МПС. Возможной причиной на-

рушения роста является нарушение цитокиновой регуляции вследствие аккумуляции гликозаминогликанов. Дети с МПС I после ТКМ дают скачок роста с постепенным снижением темпов роста к 8-летнему возрасту. Рост таких детей четко коррелирует с возрастом проведения ТКМ и использованием лучевой терапии. ФЗТ приводит к улучшению показателей роста, особенно детей препубертатного возраста с МПС I и VI типов [24]. Наилучшие результаты по костно-мышечной системе получены при начале ФЗТ в младенческом возрасте.

Вопрос назначения гормона роста является спорным. Существуют данные о положительном влиянии применения гормона роста при мукополисахаридозах, но опыт крайне ограничен. При введении гормона роста существует риск ускорения прогрессирования деформаций позвоночника (в частности кифоза). Polgreen с соавторами оценивали эффективность гормона роста у 8-ми детей с МПС I типа (синдром Гурлер) после ТКМ. Терапия была прервана у одного ребенка в связи с формированием повторного подвывиха головки бедренной кости на оперированном тазобедренном суставе. На фоне терапии отмечалось прогрессирование кифоза у одного пациента, сколиоза у одного ребенка и genu valgum в одном случае [15].

#### **Анестезиологическое пособие**

Для каждого пациента с МПС целесообразно соотносить необходимость оперативного лечения и риски, связанные с общей анестезией. Общие рекомендации: комплексное обследование с привлечением многопрофильного консилиума, предоперационная подготовка с учетом рекомендаций и данных обследования, наблюдение пациента в раннем послеоперационном периоде в отделении реанимации или интенсивной терапии независимо от объема оперативного вмешательства, проведение любого оперативного лечения только в многопрофильных стационарах с реанимационным отделением [32].

#### **Наблюдение и визуализация**

В настоящее время нет стандартов по наблюдению в динамике пациентов с диагнозом мукополисахаридоз. Иностранцы источники и опыт зарубежных коллег носят рекомендательный характер. Исходя из этих данных, пациентов с мукополисахаридозом необходимо тщательно наблюдать, контролируя темпы физического и психомоторного развития, поведение, лабораторные исследования, проводить лучевые методы диагностики и консультации специалистов различного профиля каждые 6-12 мес. При быстром прогрессировании заболевания чаще [18].

У детей с диагнозом мукополисахаридоз необходим регулярный ортопедический, неврологический и рентгенологический контроль патологии позвоночника, тазобедренных суставов и нижних конечностей (см. табл. 2). Прогрессию кифоза в грудопоясничном отделе позвоночника следует оценивать на рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника в 2 проекциях с захватом таза. Степень искривления оценивается путем измерения угла Кобба. Шейный отдел позвоночника оценивается на боковых рентгенограммах в положении максимального сгибания и разгибания, за исключением IV типа МПС. При невозможности интерпретации рентгеновских снимков проводится КТ шейного отдела с функциональными пробами в положении сгибания и разгибания.

Риски анестезиологического пособия, обусловленные анатомическими особенностями при МПС и их профилактика

Система органов	Анатомические особенности при МПС	Риски анестезиологического пособия	Мероприятия по профилактике осложнений
Верхние дыхательные пути (ВДП)	<ul style="list-style-type: none"> <li>макроглоссия,</li> <li>гипертрофия аденоидов и миндалин,</li> <li>ограничение движений в височно-нижнечелюстном суставе,</li> <li>повышенная секреция густого и вязкого секрета,</li> <li>гипоплазия хрящей трахеи</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Высокая склонность к отеку слизистой и развитию постинтубационных стенозов.</li> <li>Обструкции ВДП даже через 27 часов после оперативного вмешательства.</li> <li>Риск трахеомалиции.</li> <li>Частая необходимость в urgentной реинтубации/трахеостомии.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Возможно более ранняя экстубация.</li> <li>Использование ингаляционных кортикостероидов до и после интубации/наркоза.</li> <li>Проведение коротких оперативных вмешательств на масочном наркозе.</li> <li>Совмещение малых оперативных вмешательств для сокращения количества наркозов.</li> </ol>
Нижние дыхательные пути, легкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>рестриктивные изменения в легких</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>После экстубации высокий риск отека легких.</li> </ol>	
ШОП	<ul style="list-style-type: none"> <li>короткая шея,</li> <li>ограничение движений в шейном отделе позвоночника,</li> <li>часто стеноз позвоночного канала и нестабильность в атланта-окципитальном сочленении</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Высокий риск травматизации спинного мозга при переразгибании в шейном отделе позвоночника с развитием парезов и параличей.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Рентгенография шейного отдела позвоночника с функциональными пробами перед любым анестезиологическим пособием.</li> <li>Осмотр невролога в послеоперационный период.</li> </ol>
Сердечно-сосудистая система	<ul style="list-style-type: none"> <li>гипертрофическая кардиомиопатия,</li> <li>миксоматозная дегенерация клапанов</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Нарушения проводимости.</li> <li>Острая сердечная недостаточность.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Обязательный осмотр кардиолога.</li> <li>ЭКГ и УЗИ сердца перед оперативным вмешательством.</li> </ol>

Каждый пациент при первичном обращении должен быть рентгенологически обследован. Данные первого обследования в дальнейшем используются для оценки в динамике прогрессирования или контроля деформаций. Последующие лучевые обследования выполняются через каждые 1-3 года в зависимости от клинической картины и наличия или отсутствия фермент заместительной или иной терапии.

МРТ шейного отдела позвоночника необходимо повторять ежегодно. МРТ груднопоясничного отдела позвоночника проводится при первичном обследовании, повторное обследование рекомендовано при значительном прогрессировании кифоза или при появлении неврологической симптоматики и/или дисфункции тазовых органов.

Рентгенологическое обследование тазобедренных суставов проводят стоя. Дисплазию тазобедренных суставов у детей с незакрытой зоной роста U-образного хряща оценивают, используя ацетабулярный индекс (норма менее 20°). У пациентов с закрывшейся ростковой зоной используется угол Шарпа (норма менее 39°). Угол Виберга используется у

детей старше 5 лет или в том случае, когда степень оссификации головки бедренной кости позволяет найти ее центр (норма более 20°). Оценка угла Виберга проводится совместно с углом Шарпа или ацетабулярным индексом. [22, 23]. Значение угла Шарпа между 39° и 42° являются верхней границей нормы, более 42° – трактуется как дисплазия.

Для оценки деформаций нижних конечностей необходимо учитывать ориентацию суставных поверхностей бедренной и большеберцовой костей относительно анатомических и механической осей. Выполняют рентгенологический снимок в прямой проекции. Для оценки степени вальгусной деформации нижних конечностей используются следующие референтные углы: латеральный дистальный бедренный угол (LDFA) и медиальный проксимальный тибиальный угол (МРТА). Нормальное значение LDFA составляет 85-90°, в среднем 88°. Нормальное значение МРТА составляет 85-90°, в среднем 87°. Для мукополисахаридоза характерна вальгусная деформация большеберцовой кости со значением МРТА более 90°.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мукополисахаридоз – редкое и в большинстве случаев тяжелое прогрессирующее заболевание. Ранняя диагностика является важным аспектом, позволяющим использовать разные подходы к терапии. Несмотря на успехи терапии, связанные с внедрением ФЗТ и ТКМ, большая часть пациентов нуждается в ортопедической коррекции. Правильный выбор показаний, сроков оперативного вмешательства, анестезиологическая подготовка являются залогом успешного

исхода хирургической коррекции, направленной на улучшение качества и продолжительности жизни. Для пациентов с МПС, учитывая многопрофильный характер поражения, крайне важен мультидисциплинарный подход и наблюдение ребенка группой специалистов для лучшего контроля прогрессирования заболевания и снижения риска возможных осложнений, угрожающих по развитию ранней инвалидизации и снижения качества жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Метод временного блокирования зон роста при лечении деформаций нижних конечностей у детей (обзор литературы) / Н.А. Корж, С.А. Хмызов, А. И. Корольков, Д.В. Ершов // Ортопедия, травматология и протезирование. 2013. № 2. С. 114–121.  
*Metod vremennogo blokirovaniia zon rosta pri lechenii deformatsii nizhnikh konechnosti u detei (obzor literatury) [The technique of temporary blocking growth plates in treatment of lower limb deformities in children (review of literature)] / N.A. Korzh, S.A. Khmyzov, A.I. Korol'kov, D.V. Ershov // Ortop. Travmatol. Protez. 2013. N 2. S. 114-121.*
2. Transoral decompression and posterior stabilisation in Morquio's disease / J. Ashraf, H.A. Crockard, A.O. Ransford, J.M. Stevens // Arch. Dis. Child. 1991. Vol. 66, No 11. P. 1318-1321.
3. Identification of 16 sulfamidase gene mutations including the common R74C in patients with mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo A) / S. Bunge, H. Ince, C. Steglich, W.J. Kleijer, M. Beck, J. Zaremba, O.P. van Diggelen, B. Weber, J.J. Hopwood, A. Gal // Hum. Mutat. 1997. Vol. 10, No 6. P. 479-485.
4. Burghardt R.D., Herzenberg J.E. Temporary hemiepiphysiodesis with the eight-Plate for angular deformities: mid-term results // J. Orthop. Sci. 2010. Vol. 15, No 5. P. 699-704.
5. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I registry / K. D'Aco, L. Underhill, L. Rangachari, P. Arn, G.F. Cox, R. Giugliani, T. Okuyama, F. Wijburg, P. Kaplan // Eur. J. Pediatr. 2012. Vol. 171, No 6. P. 911-919.
6. Herring J. Mucopolysaccharidoses. Tachdjians's Pediatric Orthopaedics. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2008. P. 1175-1193.
7. Holt J., Poe M.D., Escobar M.L. Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II // J. Pediatr. 2011. Vol. 159, No 2. P. 320-326.
8. Enzyme replacement therapy in feline mucopolysaccharidosis I / E.D. Kakkis, E. Schuchman, X. He, Q. Wan, S. Kania, S. Wiemelt, C.W. Hasson, T. O'Malley, M.A. Weil, G.A. Aguirre, D.E. Brown, M.E. Haskins // Mol. Genet. Metab. 2001. Vol. 72, No 3. P. 199-208.
9. Femoral head dysplasia in Morquio disease type A: bilateral varus osteotomy of the femur / T. Kanazawa, Y. Yasunaga, Y. Ikuta, A. Harada, O. Kusaka, K. Sukegawa // Acta Orthop. Scand. 2001. Vol. 72, No 1. P. 18-21.
10. High prevalence of carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) / J.Y. Kwon, K. Ko, Y.B. Sohn, S.J. Kim, S.W. Park, S.H. Kim, S.Y. Cho, D.K. Jin // Am. J. Med. Genet. A. 2011. Vol. 155A, No 6. P. 1329-1335.
11. Lachman R. Taybi and Lachman's radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias. 5th ed. St. Louis: Mosby, 2006.
12. Orthopedic manifestations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) enrolled in the Hunter Outcome Survey / B. Link, L.L. de Camargo Pinto, R. Giugliani, J.E. Wraith, N. Guffon, E. Eich, M. Beck // Orthop. Rev. (Pavia). 2010. Vol. 2, No 2. P. e16.
13. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) / J. Muenzer, M. Guccavas-Calikoglu, S.E. McCandless, T.J. Schuetz, A. Kimura // Mol. Genet. Metab. 2007. Vol. 90, No 3. P. 329-337.
14. O'heireamhoin S., Bayer T., Mulhall K.J. Total Hip Arthroplasty in Mucopolysaccharidosis Type IH // Case Rep. Orthop. 2011; 2011: 832439. doi: 10.1155/2011/832439.
15. Short-term growth hormone treatment in children with Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation / L.E. Polgreen, M. Plog, J.D. Schwender, J. Tolar, W. Thomas, P.J. Orchard, B.S. Miller, A. Petryk // Bone Marrow Transplant. 2009. Vol. 44, No 5. P. 279-285.
16. Occipito-atlanto-axial fusion in Morquio-Brailsford syndrome. A ten-year experience / A.O. Ransford, H.A. Crockard, J.M. Stevens, S. Modaghegh // J. Bone Joint Surg. Br. 1996. Vol. 78, No 2. P. 307-313.
17. Murine MPS I: insights into the pathogenesis of Hurler syndrome / C. Russell, G. Henderson, G. Jevon, T. Matlock, J. Yu, M. Aklujkar, K.Y. Ng, L.A. Clarke // Clin. Genet. 1998. Vol. 53, No 5. P. 349-361.
18. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease / M. Scarpa, Z. Almássy, M. Beck, O. Bodamer, I.A. Bruce, L. De Meirleir, N. Guffon, E. Guillén-Navarro, P. Hensman, S. Jones, W. Kamin, C. Kampmann, C. Lampe, C.A. Lavery, E.L. Teles, B. Link, A.M. Lund, G. Malm, S. Pitz, M. Rothera, C. Stewart, A. Tylki-Szymańska, A. van der Ploeg, R. Walker, J. Zeman, J.E. Wraith; Hunter Syndrome European Expert Council // Orphanet J. Rare Dis. 2011. Vol. 6. P. 72.
19. Scheinfeld N.S., Tabamo R.E., Klein B. Lysosomal storage disease. 2008. Available at: <http://www.emedicine.com/neuro/TOPIC668.HTM#section~WolmanDiseaseandCholesterylEsterStorageDisease>.
20. Failure of Orthofix eight-Plate for the treatment of Blount disease / S. Schroerlucke, S. Bertrand, J. Clapp, J. Bundy, F.O. Gregg // J. Pediatr. Orthop. 2009. Vol. 29, No 1. P. 57-60.
21. Chromosomal localization of the human alpha-L-iduronidase gene (IDUA) to 4p16.3 / H.S. Scott, L.J. Ashton, H.J. Eyre, E. Baker, D.A. Brooks, D.F. Callen, G.R. Sutherland, C.P. Morris, J.J. Hopwood // Am. J. Hum. Genet. 1990. Vol. 47, No 5. P. 802-807.
22. Severin E. Contribution to the knowledge of congenital dislocation of the hip: late results of closed reduction and arthrographic studies of recent cases // Acta Chir. Scand. 1941. Vol. 84, Suppl. 63. P. 1-142.
23. Sharp I.K. Acetabular dysplasia: the acetabular angle // J. Bone Joint Surg. Br. 1961. Vol. 43. P. 268-272.
24. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years / M. Sifuentes, R. Doroshow, R. Hoff, G. Mason, I. Walot, M. Diamant, S. Okazaki, K. Huff, G.F. Cox, S.J. Swiedler, E.D. Kakkis // Mol. Genet. Metab. 2007. Vol. 90, No 2. P. 171-180.
25. Simonaro C.M., Haskins M.E., Schuchman E.H. Articular chondrocytes from animals with a dermatan sulfate storage disease undergo a high rate of apoptosis and release nitric oxide and inflammatory cytokines: a possible mechanism underlying degenerative joint disease in the mucopolysaccharidoses // Lab. Invest. 2001. Vol. 81, No 9. P. 1319-1328.
26. A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI / G.A. Solanki, T.D. Alden, B.K. Burton, R. Giugliani, D.D. Horovitz, S.A. Jones, C. Lampe, K.W. Martin, M.E. Ryan, M.K. Schaefer, A. Siddiqui, K.K. White, P. Harmatz // Mol. Genet. Metab. 2012. Vol. 107, No 1-2. P. 15-24.
27. Stevens P.M. Guided growth for angular correction: a preliminary series using a tension band plate // J. Pediatr. Orthop. 2007. Vol. 27, No 3. P. 253-259.
28. Mobility in Hurler syndrome / C. Taylor, P. Brady, A. O'Meara, D. Moore, F. Dowling, E. Fogarty // J. Pediatr. Orthop. 2008. Vol. 28, No 2. P. 163-168.
29. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome / J. Tolar, S.S. Grewal, K.J. Bjoraker, C.B. Whitley, E.G. Shapiro, L. Charnas, P.J. Orchard // Bone Marrow Transplant. 2008. Vol. 41, No 6. P. 531-535.
30. Orthopaedic management of Hurler's disease after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review / M.H. van der Linden, M.C. Kruyt, R.J. Sackers, T.J. de Koning, F.C. Oner, R.M. Castelein // J. Inherit. Metab. Dis. 2011. Vol. 34, No 3. P. 657-669.
31. White K., Kim T., Neufeld J.A. Clinical assessment and treatment of carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses // J. Pediatr. Rehabil. Med. 2010. Vol. 3, No 1. P. 57-62.
32. White K.K. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses // Rheumatology. 2011. Vol. 50, Suppl. 5. P. v26-33.
33. White K.K., Harmatz P. Orthopedic management of mucopolysaccharide disease // J. Pediatr. Rehabil. Med. 2010. Vol. 3, No 1. P. 47-56.
34. White K.K., Sousa T. Mucopolysaccharide disorders in orthopaedic surgery // J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2013. Vol. 21, No 1. P. 12-22.
35. Hunter syndrome: isolation of an iduronate-2-sulfatase cDNA clone and analysis of patient DNA / P.J. Wilson, C.P. Morris, D.S. Anson, T. Occhiodoro, J. Bielicki, P.R. Clements, J.J. Hopwood // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 1990. Vol. 87, No 21. P. 8531-8535.
36. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of

- recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase) / J.E. Wraith, M. Beck, R. Lane, A. van der Ploeg, E. Shapiro, Y. Xue, E.D. Kakkis, N. Guffon // *Pediatrics*. 2007. Vol. 120, No 1. P. e37-46.
37. Young I.D., Harper P.S. Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases // *Arch. Dis. Child*. 1982. Vol. 57, No 11. P. 828-836.
38. Analysis of the IDS gene in 38 patients with Hunter syndrome: the c.879G>A (p.Gln293Gln) synonymous variation in a female create exonic splicing / H. Zhang, J. Li, X. Zhang, Y. Wang, W. Qiu, J. Ye, L. Han, X. Gao, X. Gu // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, No 8. P. e22951.
39. Postnatal and prenatal diagnosis of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) / W.M. Zhang, H.P. Shi, Y. Meng, B.T. Li, Z.Q. Qiu, J.T. Liu // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2008. Vol. 46, No 6. P. 407-410.

Рукопись поступила 17.02.2014.

**Сведения об авторах:**

1. Бучинская Н.В. – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».
2. Костик М.М. – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».
3. Чикова И.А. – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».
4. Исупова Е.А. – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».
5. Калашникова О.В. – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».
6. Часнык В.Г. – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».
7. Губин Александр Вадимович – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Росздрава России, г. Курган, директор, д. м. н.
8. Рябых Сергей Олегович – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Росздрава России, г. Курган, заведующий научной клинико-экспериментальной лабораторией патологии осевого скелета и нейрохирургии, к. м. н.
9. Очирова Полина Вячеславовна – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Росздрава России, г. Курган, аспирант.