

## Мукополисахаридозы у детей

А.Н. Семячкина, П.В. Новиков, Е.Ю. Воскобоева, Е.Ю. Захарова, Т.М. Букина,  
Г.В. Смирнова, И.В. Цветкова

### Mucopolysaccharidoses in children

A.N. Semyachkina, P.V. Novikov, E.Yu. Voskoboyeva, E.Yu. Zakharova, T.M. Bukina,  
G.V. Smirnova, I.V. Tsvetkova

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва

Представлены сведения литературы и результаты собственных многолетних наблюдений 160 больных с разными типами мукополисахаридозов. У 146 пациентов диагноз подтвержден молекулярно-генетическими исследованиями, позволившими выявить как частые, так и новые, ранее не описанные генные мутации. Показано, что эффективность социальной адаптации и профорирования больных зависят от типа патологии, правильной тактики динамического диспансерного наблюдения и своевременного медико-генетического консультирования семей.

**Ключевые слова:** дети, мукополисахаридоз, клиника, диагностика, молекулярно-генетический анализ, лечение, социальная адаптация, профилактика.

The authors present the data available in the literature and their own long-term follow-ups of 160 children with different types of mucopolysaccharidosis. In 146 patients, the diagnosis was verified by molecular genetic studies that could reveal both common and new, earlier unspecified, gene mutations. The efficiency of social adaptation and carrier-guidance in the patients is shown to depend on the correct tactics of a follow-up and on the timely medicogenetic counseling of families.

**Key words:** children, polysaccharidosis, clinical picture, diagnosis, molecular genetic analysis, treatment, social adaptation, prophylaxis.

В педиатрической практике среди всех болезней накопления с наибольшей частотой встречаются мукополисахаридозы. Патология обусловлена недостаточностью лизосомальных ферментов, приводящей к нарушению катаболизма основно-

го вещества соединительной ткани — гликозаминогликанов. Накопление гликозаминогликанов в лизосомах вызывает тяжелые нарушения функции клетки и формирование характерной клинической картины.

Таблица 1. Классификация мукополисахаридозов

Тип мукополисахаридоза	Синдром
IH	Гурлер
IH-S	Гурлер-Шейе
IS	Шейе
II	Хантера, легкая и тяжелая формы
III	Санфилиппо
IIIA	Санфилиппо А
IIIB	Санфилиппо В
IIIC	Санфилиппо С
IIID	Санфилиппо D
IV	Моркио
IVA	Моркио А
IVB	Моркио В
VI	Марото-Лами, легкая и тяжелая формы
VII	Слая

© Коллектив авторов, 2007

Ros Vestn Perinatol Pediat 2007, 4:22-29

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

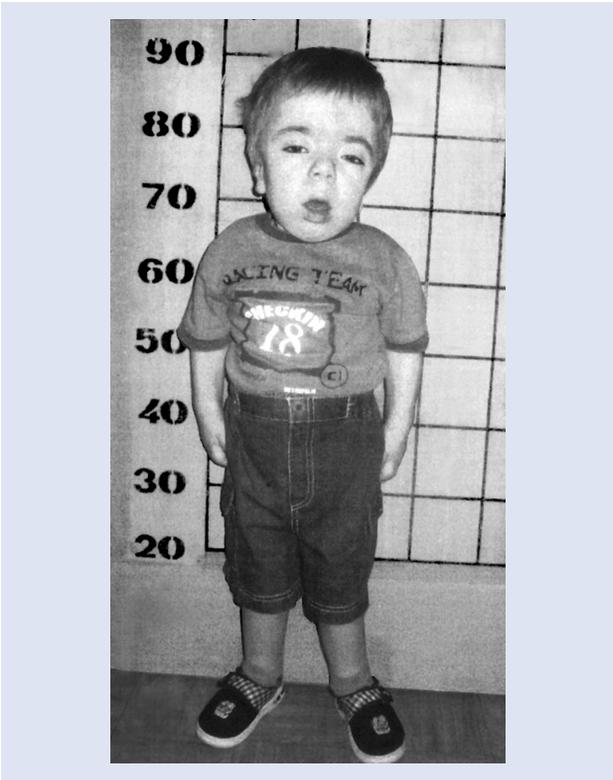


Рис. 1. Ребенок 4 лет с I типом мукополисахаридоза (синдром Гурлер) – «гурлер-подобный» фенотип.



Рис. 2. Сибсы 4 и 5 лет с синдромом Моркио А (IVA тип мукополисахаридоза) – «моркио-подобный» фенотип.

В настоящее время выделяют 14 типов мукополисахаридозов (табл. 1) [1]. Все они, за исключением синдрома Хантера (II тип), наследуются аутосомно-рецессивно. Наследование синдрома Хантера – рецессивное, сцепленное с хромосомой X.

Для практических целей все типы мукополисахаридозов удобнее делить на две группы: «гурлер-подобный» и «моркио-подобный» фенотипы. Последний включает синдромы Моркио А и В, а остальные 12 – характеризуются «гурлер-подобным» фенотипом. Больным с «гурлер-подобным» фенотипом (рис. 1) свойственны общие внешние, довольно специфичные признаки. Обычно они проявляются задержкой роста, диспропорциональным строением скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), грубыми чертами лица, костными деформациями, тугоподвижностью крупных и мелких суставов. Наряду с этим отмечаются редкие зубы, дистрофия зубной эмали, множественный кариес, макроглоссия, полные губы, гипертелоризм глаз, запавшее переносье, низко расположенные ушные раковины, гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи, гипертрофия лимфоидного глоточного кольца. Типична патология ЦНС (снижение интеллекта, часто довольно грубое), органов зрения (помутнение роговицы, глаукома) и слуха (тугоухость), а также сердечно-сосудистой системы

(чаще недостаточность клапанов сердца, кардиомиопатия).

Больных с «моркио-подобным» фенотипом характеризуют диспропорциональная карликовость, типичные изменения внешности: грубые черты лица, большой рот, прогнатизм. Детям также свойственны килевидная деформация грудной клетки, увеличение суставов с их минимальной тугоподвижностью или нормальным объемом движений, вальгусная деформация нижних конечностей, диффузная мышечная гипотония и нормальный интеллект. Патология других органов и систем идентична изменениям у больных с «гурлер-подобным» фенотипом (рис. 2).

#### Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением отделения врожденных и наследственных заболеваний у детей Московского НИИ педиатрии и детской хирургии и Медико-генетического научного центра РАМН находились 160 больных с разными типами мукополисахаридозов. Распределение детей по типам заболевания и соотношению полов представлено в табл. 2.

Как видно из табл. 2, самые большие группы составили дети с I и II типами мукополисахаридозов. Остальные типы заболевания представлены примерно равным количеством пробандов. Больных

*Таблица 2. Распределение больных мукополисахаридозами по типам заболевания и полу*

Типы мукополисахаридозов	Число больных	Соотношение мальчики:девочки
Синдром Гурлер (IH тип)	47	1:1,25
Синдром Хантера (II тип)	63	1:0
Синдром Санфилиппо	17	1:8,5
В том числе:		
тип А	11	1:10
тип В	4	1:1
тип С	2	0:2
Синдром Моркио А	8	1:0,6
Синдромы Гурлер–Шейе и Шейе (IH–S, IS типы)	10	1:1,5
Синдром Марото–Лами (VI тип)	15	1:3,5
Всего	160	1:1,28

с синдромами Санфилиппо D (тип IID), Моркио В (тип IVB) и Слая (тип VII) в клинике не наблюдалось, что, вероятно, обусловлено чрезвычайной редкостью этих типов мукополисахаридозов.

Программа обследования включала использование комплекса методов: генеалогического, клинического, рентгенофункционального, биохимического, морфологического, цитохимического, молекулярно-генетического. Анализ морфофенотипа больных с мукополисахаридозами базировался на оценке физического, нервно-психического развития детей и состояния различных органов и систем организма. Оценка физического развития проводилась с помощью перцентильных шкал Стюарт по методическим рекомендациям В.А. Доскина и М.Н. Рахмановой [2].

Психологическое обследование включало использование профиля психического развития, разработанного Л.А. Троицкой [3] на основе методик А.Р. Лурия, Л.С. Выгодского, А.Н. Леонтьева, применяемых в пато- и нейропсихологии. Количественный анализ психологического профиля складывался из оценок степени развития отдельных психических процессов, таких как общение, эмоционально-волевая деятельность, состояние моторных функций, предметно-конструктивный праксис, а также навыков самообслуживания и личной гигиены.

Для оценки состояния костной системы осуществлялась рентгенография черепа, позвоночника, трубчатых костей и кистей с определением костного возраста. Использовались функциональные методы исследования – электро-, эхокардиография, электроэнцефалография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, аудиометрия.

Биохимическая идентификация типов мукополисахаридозов проводилась посредством изме-

рения активности соответствующих лизосомных ферментов в лейкоцитах крови. В качестве дополнительного диагностического теста использовали количественное и качественное определение гликозаминогликанов в моче (ЦПХ-тест – цетилпиридинхлорид-тест и электрофорез гликозаминогликанов мочи).

Для проведения молекулярно-генетического анализа были получены образцы ДНК 146 больных с разными типами мукополисахаридозов. ДНК-анализ был основан на исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) экзонов соответствующих генов. При мукополисахаридозе I типа исследовали ген  $\alpha$ -L-идуронидазы (IDUA), при мукополисахаридозе II типа – ген идуронатсульфатазы (IDS), при мукополисахаридозе III типа – ген гепаран сульфатазы (SGSH), при мукополисахаридозе VI типа – ген арилсульфатазы (ASB). Были подобраны наборы олигонуклеотидных праймеров для проведения ПЦР каждого из экзонов соответствующих генов. Полученные ПЦР-фрагменты были проанализированы методом SSCP-анализа (single-strand conformation polymorphism, однонитевой конформационный полиморфизм) с последующим прямым нерадиоактивным ДНК-секвенированием. Для выявления крупных перестроек в гене IDS был проведен саузерн-блот анализ: образцы ДНК больных отжигали с зондом кДНК гена IDS, меченным радиоактивной меткой; результаты сравнивали с нормой.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у 75% больных заболевание носило спорадический характер. У родственников 25% пробандов было выявлено наличие аналогичной патологии, при этом у 9 мальчиков из 7 семей идентичная симптоматика зарегистрирована у лиц

Таблица 3. Основные клинико-функциональные, лабораторные и морфологические показатели у больных мукополисахаридозами ( $n = 160$ )

Показатель	Количество больных, %
Помутнение роговицы	89
Помутнение роговицы и глаукома	10
Снижение интеллекта:	84
В том числе:	
дебильность	25
имбецильность	50
идиотия	9
Нормальный интеллект (IQ = 85–115 ед)	16
Утолщение клапанов сердца и миокарда	100
Врожденные пороки сердца (септальные дефекты)	17
Тугоподвижность крупных и мелких суставов	92
Кифосколиозы	96
Гепатоспленомегалия	91
Тугоухость	86
Высокие показатели почечной экскреции гликозаминогликанов	100
Резкое снижение активности лизосомных гидролаз в лейкоцитах периферической крови	100
В том числе:	
$\alpha$ -L-идуронидазы ( $n=57$ )	100*
идуронатсульфатазы ( $n=63$ )	100*
N-ацетил-N, $\alpha$ -D-глюкозаминидазы ( $n=4$ )	100*
гепаран-N-сульфатазы ( $n=11$ )	100*
ацетил-КоА: $\alpha$ -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы ( $n=2$ )	100*
N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатазы ( $n=8$ )	100*
арилсульфатазы B ( $n=15$ )	100*

Примечание. \* – проценты вычислены условно, так как число больных < 100.

мужского пола 2, 3 и 4-й степени родства по материнской линии.

При анализе физического развития констатировано, что брахипластический морфотип был типичен для всех форм мукополисахаридозов, за исключением синдрома Санфилиппо. При этом у детей с синдромами Моркио и Марото–Лами брахиморфные особенности телосложения сочетались с резким отставанием роста, вплоть до карликовости. Условно нормальный тип телосложения и средние показатели физического развития имели дети с III типом мукополисахаридоза (синдромы Санфилиппо А, В, С).

Психический статус больных отличался крайней неоднородностью. Структура психических процессов у детей с синдромами Моркио А, Гурлер–Шейе, Шейе, Марото–Лами и легкой формой синдрома Хантера в основном соответствовала возрастной норме. У больных с синдромами

Гурлер, Хантера (тяжелая форма) и Санфилиппо обнаруживалась умственная отсталость в степени дебильности, имбецильности и иногда идиотии. Психологическое обследование позволило установить отсутствие абстрактного мышления, резкое снижение уровня обобщений, недоразвитие операционной стороны мышления. IQ (коэффициент интеллектуального развития) этих больных колебался от 10 до 60 ед (норма 85–115 ед).

Анализ результатов комплексного обследования больных с разными типами мукополисахаридозов суммирован в табл. 3. Как видно из табл. 3, кардинальным признаком всех типов заболевания являлись нарушения опорно-двигательного аппарата. Самой большой диагностической значимостью среди них обладали тугоподвижность и контрактуры крупных и мелких суставов, кифосколиоз. Наряду с этим были характерны брахидактилия кистей и стоп, короткая шея, мегалоцефалия, грубые

черты лица. У всех детей определялась диффузная мышечная гипотония, часто встречались грыжи. У подавляющего числа больных была зарегистрирована гепатоспленомегалия.

Патология сердечно-сосудистой системы имела место у всех наблюдавшихся детей. Наиболее типичными нарушениями, по данным эхокардиографии, были утолщение клапанов сердца и миокарда, расширение полостей сердца, признаки кардиомиопатии. Врожденные пороки сердца встречались значительно реже.

Поражение органа зрения было диагностировано у большинства больных. Оно проявлялось преимущественно помутнением роговицы. Иногда наблюдалась сочетанная глазная патология – помутнение роговицы и глаукома. У детей с синдромами Хантера и Санфилиппо А и С, как правило, состояние органа зрения было нормальным.

Тугоухость I–II степени наблюдалась при всех типах мукополисахаридозов и регистрировалась у большинства больных.

Показатели почечной экскреции гликозаминогликанов были повышены (в 5 раз и более) у всех обследованных больных. Анализ фракционного состава гликозаминогликанов позволил установить их определенную специфику. Так, преимущественное выведение с мочой гепарансульфата и дерматансульфата характерно для детей с I и II типами мукополисахаридозов; гепарансульфата – для всех форм синдрома Санфилиппо. Высокие показатели кератансульфата свойственны IV типу мукополисахаридоза (синдром Моркио А), а дерматансульфата – V и VI типам болезни (синдромы Шейе и Марото–Лами). Исследование лизосомных гидролаз, ответственных за реализацию анализируемых типов мукополисахаридозов, выявило существенное снижение их активности (вплоть до нулевых значений) в лейкоцитах крови больных, что способствовало точной идентификации типов заболевания (см. табл. 3).

ДНК-анализ был проведен у 57 больных с недостаточностью фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы (I, I–V и V типы болезни), 63 детей с синдромом Хантера (II тип), 11 пробандов с синдромом Санфилиппо А (III тип) и 15 детей с VI типом мукополисахаридоза (табл. 4).

В результате молекулярно-генетического исследования у всех больных с недостаточностью фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы обнаружен хотя бы один мутантный аллель, у 50 из 57 пациентов генотип был полностью установлен. Выявлено, что мутация Q70X является самой частой у больных с недостаточностью фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы в российской популяции – 60 из 114 аллелей. У 14 детей мутация Q70X была обнаружена в гомозиготном состоянии и у 32 больных – в гетерозиготном состоянии. Частота мутации Q70X составила 52,6%, что сравнимо с частотой этой мутации в скандинавских странах – 62% [4, 5].

Мутация W402X, встречающаяся в европейской и скандинавской популяциях с соответствующей частотой 48 и 17%, обнаружена в гетерозиготном состоянии только у 7 (6,1%) обследованных больных. С частотой 4,6% встретилась описанная ранее мутация Q380R и новая мутация del16bp(1875–1891) + ins3bp(ACA), найденная в экзоне 14 гена IDUA. Остальные обнаруженные мутации встретились менее чем в 3% случаев. Из обнаруженных мутаций 16 выявлены впервые: Q63X, A75P, F177L, N350S, N372S, W487R, P533L, C541F, Q563P IVS9nt–1g→t, IVS9nt–3c→g, IVS2nt–5t→g, IVS9nt+1g→a, delG510+ins8bpAAGTTCCA, del16bp(1875–1891) + ins3bp(ACA), insC1091 (см. табл. 4) [6].

Сравнительный анализ показал, что генотипы Q70X/Q70X, Q70X/W402X, а также сочетание мутаций Q70X и W402X с мелкими делециями или мутациями сайтов сплайсинга влекут за собой формирование тяжелой клинической симптоматики синдрома Гурлер. Генетические компаунды мутаций Q70X и W402X и миссенс-мутаций, как правило, приводят к развитию промежуточной формы заболевания. Ни у одного пациента с синдромом Шейе не были обнаружены мутации Q70X и W402X. Новая мутация del16bp(1875–1891) + ins3bp(ACA) в гомозиготном состоянии или даже в сочетании с тяжелыми мутациями обуславливает также формирование промежуточного фенотипа [6, 7].

Среди 63 обследованных детей с синдромом Хантера полностью определить генотип удалось у

**Таблица 4. Результаты молекулярно-генетического анализа у больных мукополисахаридозами (n=146)**

Тип мукополисахаридозов	Число детей	Число больных с установленным генотипом	Число новых мутаций
I	57	50	16
II	63	54	23
IIIА	11	10	1
VI	15	13	11
Итого	146	127	51

54 (см. табл. 4). Крупные делеции и перестройки были обнаружены только у 3 больных, что составляет 7% от найденных мутаций. По данным литературы в других популяциях число таких мутаций составляет не менее 20%. Обнаружены 23 новые мутации, из них 13 миссенс-мутаций, 4 нонсенс-мутации, 3 мутации сайтов сплайсинга, 2 мелкие делеции и 1 крупная делеция: Y54D, N63D, A79E, R88L, L102R, S132W, H159P, D198G, G224E, N265K, D278Y, G340D, D478N, Q66X, W377X, G412X, L482X, IVS4nt+1g→a, IVS6nt+1g→a, IVS6nt-1a→g, delC24, delT305, del exons5-6 [8].

В литературе описаны относительно частые мутации в гене IDS, образующиеся в районе CpG динуклеотидов (так называемые «горячие точки мутагенеза»). Среди таких мутаций в российской популяции найдены следующие: мутация G374G (экзон 8) — у 4 (7,9%) больных; мутации в кодоне 88 — у 4 (7,9%), мутации в кодоне 468 — у 5 (9,5%).

Среди 11 пробандов с синдромом Санфилиппо А генотип полностью установлен у 10 больных, и у 1 пациента найден только один мутантный аллель. Частые мутации, описанные в европейских популяциях, R74C (56% в Польше и 21% в Германии) и K245H (56% в Нидерландах) выявлены также у российских больных [9].

Частота мутации R74C среди обследованных нами больных составила 54,5%, а частота мутации K245H — 13,6%. Также обнаружена описанная ранее мутация del1135G — у одного больного в гомозиготном состоянии и у 3 — в гетерозиготном состоянии. Выявлена одна новая мутация — del 1080C [6].

Среди 15 детей с недостаточностью фермента арилсульфатазы В (синдром Марото—Лами) генотип полностью определен у 13 больных. Большая часть найденных мутаций является новыми, среди которых чаще встречается мутация R152W (около 1/3 пациентов) [10].

Клиническая симптоматика, результаты биохимического, рентгено-функционального обследования больных мукополисахаридозами позволили разработать комплекс терапевтических мероприятий, включающий гепатопротекторы (эссенциалефорте), ноотропы, сердечно-сосудистые и противовоспалительные средства, витамины (группы В, Е, С), препараты, улучшающие антиоксидантную защиту и процессы клеточной биоэнергетики (элькар, коэнзим Q<sub>10</sub>, димефосфон, препараты янтарной кислоты) [11]. Широко использовались физиотерапевтические процедуры (электрофорез лидазы на область пораженных суставов, магнитотерапия, парафиновые аппликации, лазерная пунктура и пр.), курсы массажа и лечебной физкультуры.

В настоящее время все большую актуальность приобретает ферментозаместительная терапия му-

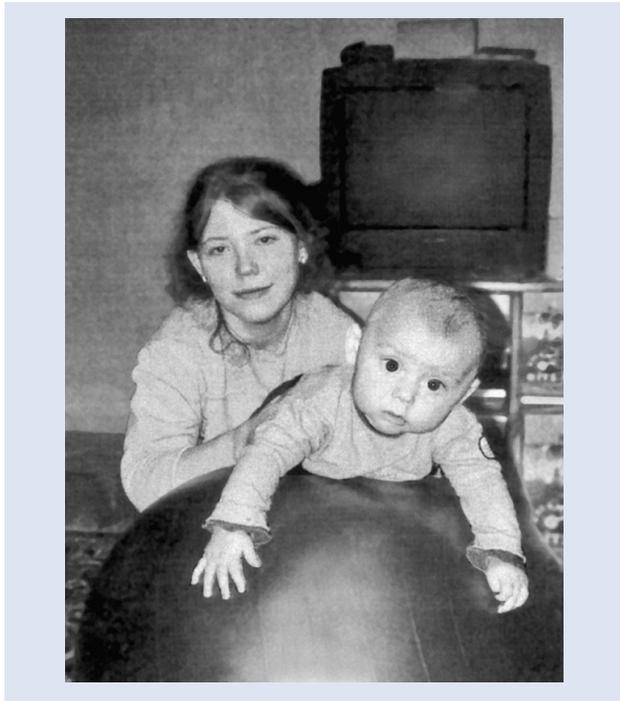


Рис. 3. Женщина 28 лет с синдромом Шейе (V тип мукополисахаридоза) со своим здоровым 9-месячным сыном.

кополисахаридозов. Один из разработанных ферментных препаратов альдуразим («Genzyme») используется для заместительной терапии больных с I, I-V и V типами мукополисахаридозов (синдромы Гурлер, Гурлер—Шейе и Шейе). В настоящее время альдуразим проходит в России стадию регистрации. Ферментозаместительная терапия эффективна, безопасна, но отличается дороговизной, что обусловлено очень высокой стоимостью технологического производства препарата. Однако следует надеяться, что в ближайшее время лечение ферментами станет доступным всем больным мукополисахаридозами в России, а также будут разработаны не менее эффективные медикаментозные средства для лечения других типов мукополисахаридозов. В настоящее время такие разработки активно ведутся для пациентов со II и VI типами заболевания (синдромы Хантера и Марото—Лами).

Многолетнее (35 лет) катамнестическое наблюдение больных показало, что под влиянием комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий, особенно у пациентов с синдромами Гурлер—Шейе, Шейе, Хантера (легкая форма), Моркио А и Марото—Лами (I-V, V, II, IVA и VI типы болезни) наблюдалась стабилизация основного патологического процесса, успешная социальная адаптация и профориентация пробандов. Так, из 40 больных школьного возраста и взрослых лиц 25 успешно учатся в общеобразовательных школах и гимназиях, трое из них являются лучшими учени-



Корпорация Джензайм (Genzyme Corporation), Кембридж, США, является одним из мировых лидеров в области фармацевтической биотехнологии.

Уникальные разработки компании позволили создать инновационные решения для многих медицинских проблем, таких как ранее неизлечимые редкие генетические заболевания, болезни почек, рак щитовидной железы, ортопедические повреждения:

- **Препараты фермент-заместительной терапии** – для лечения лизосомных болезней накопления:
  - Болезнь Гоше
  - Болезнь Фабри
  - Мукополисахаридоз I
  - Болезнь Помпе
- **Фосфатсвязывающий препарат, не содержащий кальций и металл** – для контроля уровня фосфора в сыворотке крови у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе
- **Рекомбинантный человеческий тиреотропный гормон** – для пациентов с высокодифференцированной карциномой щитовидной железы после тиреоидэктомии в качестве дополнительной диагностики в последующем скрининге и предтерапевтической стимуляции абляции остатков ткани.
- **Ортопедические продукты**  
Местная терапия обеспечивает суставную смазку для уменьшения или прекращения боли у пациентов с остеоартритом.
- **Поликлональные антитела**  
Для лечения отторжения у пациентов с трансплантацией, включая трансплантацию костного мозга.

Представительство компании «Джензайм» в России:  
119334 Москва,  
ул. Косыгина 15, офис 604–606  
Тел./факс: (495) 939 85 29  
e-mail: [genzyme@co.ru](mailto:genzyme@co.ru)  
[www.genzyme.com](http://www.genzyme.com)

genzyme

ками математических классов, неоднократно победителями физико-математических олимпиад. Многие имеют хобби — бисероплетение, изготовление поделок из спичек, активное участие в драматических кружках. Из 15 взрослых больных 10 получили высшее образование, преимущественно гуманитарное (социолог, педагог, экономисты, юристы, геолог), 5 — закончили техникумы и колледжи, в основном также гуманитарные.

Четверо больных (1 женщина с V типом и 3 мужчин с легкой формой синдрома Хантера) состоят в браке и имеют в общей сложности 5 детей. Так, женщина с синдромом Шейе (V тип) растит здорового мальчика (рис. 3). Двое мужчин имеют по 2 дочери — облигатных носительниц синдрома Хантера, одна из которых родила двух сыновей с

легкой формой II типа мукополисахаридоза. Один женатый мужчина с легкой формой синдрома Хантера не имеет детей.

Пренатальная диагностика (биопсия хориона и кордоцентез) проведена 11 беременным женщинам — гетерозиготным носителям патологии, из них 6 приняли решение о прерывании беременности в связи с выявлением у плодов синдромов Гурлер и Моркио А (в 5 и 1 случае, соответственно). У 5 женщин беременность закончилась рождением здоровых детей.

Таким образом, результаты катамнеза больных с мукополисахаридозами определяются типами заболевания, правильной тактикой ведения пробандов и эффективным медико-генетическим консультированием семей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Темин П.А., Семякина А.Н., Белоусова Е.Д. Болезни накопления, сопровождающиеся нарушениями нервно-психического развития. Наследственные нарушения нервно-психического развития у детей. Руководство для врачей. Под ред. П.А. Темина, Л.З. Казанцевой. М: Медицина 2001; 139–149.
2. Доскин В.А., Рахманова М.Н. Диагностика и профилактика ранних отклонений в состоянии здоровья детей (Справочное пособие для педиатров). М 1993; 104.
3. Троицкая Л.А. Динамика психического развития детей с фенилкетонурией под воздействием медико-психологической коррекции: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. М 1993; 16.
4. Scott H.S., Litjens T., Hopwood J.J., Morris C.P. A common mutation for mucopolysaccharidosis type I associated with a severe Hurler syndrome phenotype. Hum Mutat 1992; 1: 103–108.
5. Scott H.S., Bunge S., Gal A. et al. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis type I: diagnosis, clinical and biological implications. Hum Mutat 1995; 6: 288–302.
6. Воскобоева Е.Ю. ДНК-диагностика наследственных мукополисахаридозов. Медицинская генетика 2006; 5: 10: 33–38.
7. Voskoboeva E.Yu., Krasnopolskaya X.D., Mirenburg T.V. et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: mutation analysis among the patients of the Former Soviet Union. Mol Genet and Metab 1998; 65: 174–180.
8. Karsten S., Voskoboeva E., Tishkanina S. et al. Mutational spectrum of the iduronate-2-sulfatase (IDS) gene in 36 unrelated Russian MPS II patients. Hum Genet 1998; 103: 6: 732–737.
9. Kroeffl T., Milos I., Paul K. et al. The frequency of common mutations among patients with mucopolysaccharidosis types I, II and IIIA diagnosed in Austria over the last 17 years. Clin Genet 2001; 60: 5: 393–394.
10. Voskoboeva E., Isbrandt D., von Figura K. et al. Four novel mutant alleles of the arylsulfatase B gene in two patients with intermediate form of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux–Lamy syndrome). Hum Genet 1994; 93: 3: 259–264.
11. Семякина А.Н., Сухоруков В.С. Нарушения процессов клеточной биоэнергетики и методы их терапевтической коррекции у детей с мукополисахаридозами. Рос вестн перинатол и педиат 2005; 1: 18–21.

Поступила 10.03.07