

Поражение костной системы у больных с мукополисахаридозом I типа

Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова, А.К. Геворкян, Л.М. Кузенкова,
Т.В. Подклетнова, М.А. Бабайкина, А.В. Аникин, Г.В. Кузнецова, Л.А. Осипова

ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Москва; ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Skeletal system involvement in patients with mucopolysaccharidosis type I

N.D. Vashakmadze, L.S. Namazova-Baranova, A.K. Gevorkyan, L.M. Kuzenkova,
T.V. Podkletnova, M.A. Babaikina, A.V. Anikin, G.V. Kuznetsova, L.A. Osipova

Children's Health Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Патологии суставов без признаков воспаления должны всегда вызывать подозрение о наличии лизосомных болезней накопления, в частности мукополисахаридоза. При легких формах мукополисахаридоза I типа именно ортопедическая патология является ранним признаком болезни, при этом соматические нарушения могут отсутствовать или представлены незначительно. В настоящее время контрактуры в суставах выбраны в качестве отправной точки диагностического алгоритма обследования пациентов с мукополисахаридозом I типа, который применим и для ранней диагностики всех форм мукополисахаридоза с легким течением.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз I типа, суставной синдром, дисплазия тазобедренного сустава, дизостоз, миелопатия.

Joint pathology without signs of inflammation must always arouse suspicion of lysosomal storage diseases, mucopolysaccharidosis (MPS) in particular. It is these orthopedic diseases in mild MPS type I, which are an early sign of the disease; moreover, somatic disorders may be absent or present slightly. Joint contractures are currently chosen as the starting point of an algorithm, a developed diagnostic algorithm for the examination of patients with MPS type I, which is also applicable to the early diagnosis of all forms of mild MPS.

Keywords: children, mucopolysaccharidosis type I, articular syndrome, hip dysplasia, dysostosis, myelopathy.

Мукополисахаридозы относятся к группе редких лизосомных болезней накопления, связанных с недостатком ферментов, участвующих в катаболизме мукополисахаридов — глюкозаминогликанов. Эти заболевания встречаются с популяционной частотой 1 на 40 000–100 000 новорожденных. Болезнь манифестирует после первого года жизни — обращают

внимание частые респираторные заболевания, рецидивирующие отиты, риниты, абдоминальные грыжи, тугоподвижность суставов. В возрасте старше 2 лет появляется утолщение ноздрей, губ, макроглоссия, задержка роста. Частыми признаками болезни служат макроцефалия, короткая шея и туловище. Постепенно лицо ребенка приобретает грубые черты (гаргоизм). В 3–4 года развиваются нарушения координации движений, изменяется поведение, появляется агрессивность. В более старшем возрасте возникает глухота, прогрессируют контрактуры крупных и мелких суставов, отмечается атипичный пигментный ретинит, помутнение роговицы, прогрессирующая дегенерация клапанов сердца, возможно развитие кардиомиопатии. Часто заболевание сопровождается задержкой психоречевого развития, иногда тяжелыми неврологическими нарушениями [1, 2].

Согласно ферментативным дефектам и тяжести клинической симптоматики, выделяют 13 типов мукополисахаридозов (см. таблицу) [3]. Вариабельность мукополисахаридозов определяется типом накапливаемого субстрата при недостаточной деградации глюкозаминогликанов (гепаран-, кератан-, дерматансульфата и др.).

Мукополисахаридоз I типа обусловлен дефицитом или отсутствием активности фермента α -L-идуронидазы вследствие мутации гена *IDUA*,

© Коллектив авторов, 2016

Ros Vestn Perinatol Pediat 2016; 4:114–121

DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-114-121

Адрес для корреспонденции: Вашакмадзе Нато Джумберовна — к.м.н., зав. отд. восстановительного лечения детей с болезнями сердечно-сосудистой системы Научного центра здоровья детей, доц. кафедры факультетской педиатрии №1 РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — д.м.н., проф., член-корр. РАМН, директор НИИ Педиатрии того же Научного центра, зав. той же кафедрой Геворкян Анаит Казаровна — к.м.н., гл. врач КДЦ того же Научного центра Кузенкова Людмила Михайловна — д.м.н., проф., зав. отделением психоневрологии того же Научного центра

Подклетнова Татьяна Владимировна — к.м.н., врач-невролог того же Научного центра

Бабайкина Марина Анатольевна — врач-детский кардиолог того же Научного центра

Осипова Лилия Александровна — врач-невролог КДЦ того же Научного центра.

Аникин Анатолий Владимирович — к.м.н., зав. отделением лучевой диагностики того же Научного центра

Кузнецова Галина Владимировна — к.м.н., врач того же отделения 119296 Москва, Ломоносовский просп., д. 2/62

Таблица. Сводная характеристика типов мукополисахаридозов (МПС) [3]

Тип МПС	ГАГ	Дефицит фермента	Локус гена	Генетическое наследование	Заболеваемость на 100 000 новорожденных
МПС I (синдромы Гурлер, Гурлер–Шейе, Шейе)	Дерматансульфат Гепарансульфат	α -L-идуридаза	4p16.3	Аутосомно-рецессивное	0,69–1,66
МПС II (синдром Хан-тера)	Дерматансульфат Гепарансульфат	Идуронат-2-сульфатаза	Xq28	X-сцепленное	0,30–0,71
МПС III A–D (синдром Сан-филиппо)	Гепарансульфат	A: гепаран N-сульфатаза B: α -N-ацетил-гликозаминидаза C: ацетил-CoA: α -гликозаминид ацетилтрансфераза D: N-ацетил-гликозамин 6-сульфатаза	A: 17q25.3 B: 17q21 C: 8p11.1 D: 12q14	Аутосомно-рецессивное	A: 0,29–1,89 B: 0,42–0,72 C: 0,07–0,21 D: 0,1
МПС IV A, B (синдром Моркно)	A: Кератансульфат Хондроитинсульфат B: Кератансульфат	A: галактоз 6-сульфатаза B: β -галактозидаза	A: 16q24.3 B: 3p21.33		A: 0,22–1,3 B: 0,02–0,14
МПС V	Ранее синдром Шейе. Позже были выявлены дефицит α -L-идуридазы и схожесть с синдромом Гурлер				
МПС VI (синдром Мартекс–Лами)	Дерматансульфат	Акрилсульфатаза B	5q11-q13	Аутосомно-рецессивное	0,36–1,30
МПС VII (синдром Лами)	Дерматансульфат Гепарансульфат Хондроитинсульфат	β -глюкоронидаза	7q21.11		0,05–0,29
МПС X	Гиалуронан	Гиалуронидаза	3p21.3-p21.2		Есть сведения о 4 случаях

Примечание. ГАГ – гликозаминогликаны.

локализованного в сегменте 4p16.3. Снижение активности этого фермента приводит к накоплению в различных тканях дерматан- и гепарансульфата и формированию полисистемных нарушений. Эти компоненты протеогликанов оказывают структурную поддержку внеклеточному матриксу и хрящевым тканям, в частности в суставах, в клапанах сердца, а также участвуют в клеточной регуляции и коммуникации. В настоящее время выделяют три фенотипа болезни: синдром Гурлер (мукополисахаридоз IH – тяжелая форма), синдром Шейе (мукополисахаридоз IS – легкая форма) и синдром Гурлер–Шейе (мукополисахаридоз I H/S – промежуточная форма) [1, 2, 4–6]. Заболевание имеет широкий спектр клинических проявлений, однако все формы болезни биохимически неразличимы и характеризуются прогрессирующим течением.

Практически у всех пациентов отмечается поражение опорно-двигательного аппарата. При легких формах мукополисахаридоза I типа костные деформации являются ранним признаком болезни [1, 2, 4]. В случае легкого течения в дебюте заболевания соматическая патология отсутствует или представлена в мягкой форме (ограничение подвижности в суставах, частые респираторные заболевания, помутнение роговицы, пупочная и/или паховая грыжа) и поражение

костно-суставного аппарата часто служит причиной обращения к врачу [5]. По данным реестра мукополисахаридоза I типа, более 80% пациентов с синдромами Гурлер–Шейе и Шейе в дебюте заболевания имели контрактуры суставов [7–11].

Для синдрома Гурлер, помимо выраженных фенотипических изменений в виде гаргоилизма, характерно помутнение роговицы, гепатоспленомегалия, задержка роста (максимальный рост 110 см), умственная отсталость, тяжелые неврологические осложнения и ранний дебют костно-суставных проявлений: тугоподвижность в суставах, широкая грудная клетка, уменьшение подвижности в крупных и мелких суставах, грудопоясничный кифоз с образованием горба. При этом синдроме на рентгенограммах часто отмечается укорочение и расширение диафизов трубчатых костей, уплощение и расширение турецкого седла, клювовидная форма тел позвонков. Ортопедические осложнения в раннем возрасте приводят к боли и неподвижности пациента [8].

Первые признаки синдрома Шейе появляются с возраста 3–8 лет. Постепенно развивается ограничение движений в суставах верхних конечностей. Наиболее выраженными все симптомы болезни становятся к периоду полового созревания. Костно-суставные изменения характеризуются уменьшением

подвижности и деформацией кисти по типу когтистой лапы, тугоподвижностью во всех крупных суставах. Обращают на себя внимание изменения лицевого черепа. Часто встречается дисплазия тазобедренного сустава. Прогрессирующие сгибательные контрактуры пальцев и клешневидная деформация кисти препятствуют формированию ловкости рук и моторных навыков. Симметричная скованность, контрактуры в крупных и мелких суставах ограничивают объем движений и приводят к нарушению походки. Пациенты ходят на «мысках».

Для синдрома Гурлера–Шейе, который является промежуточной формой мукополисахаридоза I типа, характерен дебют заболевания с 3–5 лет. Отмечается Гурлер-подобный фенотип: скафо-, макроцефалия, запавшая переносица, пухлые губы, макроглоссия, редкие зубы, толстая кожа; достаточно часто встречается помутнение роговицы. Поражение центральной нервной системы легкое или умеренное. Телосложение диспропорциональное. С возрастом темпы роста снижаются, приводя к низкорослости. Умеренно выражены тугоподвижность в суставах, дизостоз, клешневидная грудная клетка, кифосколиоз. При рентгенографии тазобедренных суставов часто выявляется дисплазия головки бедренной кости [5, 6, 8].

Рентгенологические проявления поражения опорно-двигательного аппарата при всех типах мукополисахаридоза получили наименование «множественный дизостоз» [10, 11]. Термин включает в себя такие изменения, как аномальные формы позвонков и ребер, широкие лопатообразные ребра, короткие ключицы, увеличенный размер черепа, утолщение диафизов, точечные пястные кости. Гипоплазия эпифизов и гиперплазия передней части тел позвонков на границе грудного и поясничного отделов способствуют формированию горба или грудопоясничного кифоза, а также дисплазии головки бедренной кости, вальгусной деформации коленных суставов. Позже появляется компрессия спинного мозга, которая может привести к угрозе жизни пациента [12].

Низкий рост характерен для всех типов мукополисахаридоза. При тяжелых формах заболевания рост пациентов достигает 100 см, при легких формах — 160–165 см. При исследовании на моделях животных влияния возможной патологии гипофиза, щитовидной железы, яичек и яичников не были получены убедительные данные об участии эндокринной системы в задержке роста больных с мукополисахаридозами [13, 14].

Гипоплазия эпифизов и утолщение диафизов служат типичными проявлениями изменений верхних конечностей. Появляется тугоподвижность в плечевых, локтевых, лучезапястных суставах, а также сгибательные контрактуры пальцев и клешневидная деформация кисти (рис. 1) [14].

Вследствие теносиновиальной аккумуляции гликозаминогликанов развивается карпальный



Рис. 1. Сгибательные контрактуры пальцев рук у подростка 16 лет с синдромом Гурлер–Шейе.

туннельный синдром, обусловленный сдавливанием срединного нерва в запястном канале. Нейропатия сдавления чаще встречается у детей в возрасте от 5 до 10 лет и взрослых. При отсутствии лечения может привести к необратимой контрактуре дистальных межфаланговых суставов, а также к нарушению или потере чувствительности первых трех пальцев и парезу мышц тенара. К сожалению, пациенты редко сообщают о болевых ощущениях, пока не происходит потеря функции. Желательно вовремя провести хирургическую декомпрессию путем рассечения утолщенной поперечной связки кисти [15]. Таким образом, туннельный синдром карпальной области, наряду с тугоподвижностью суставов, приводит к ограничению функции верхних конечностей (рис. 2).

При тяжелых формах мукополисахаридоза I типа поражение скелета может появиться на первом году жизни, когда образуется горб или кифоз в результате гипоплазии передней части тел позвонков на границе грудного и поясничного отделов. У пациента отмечается уплощение и западение грудной клетки, углубление поясничного лордоза, отвисание живота, опущение плеч вниз и вперед. При стойком кифозе



Рис. 2. Сдавление срединного нерва у девочки 5 лет с синдромом Гурлер.

ограничиваются дыхательные экскурсии грудной клетки, снижается жизненная емкость легких, появляется боль в спине и быстрая утомляемость.

Некоторые дети с мукополисахаридозом имеют сколиоз (рис. 3) [15, 16]. Наличие локального кифоза более 70° и сколиоза более 40° служит показанием для оперативного вмешательства. Операция по поводу тяжелых костных деформаций может потребоваться уже в двух летнем возрасте, хотя обычно ее делают у подростков [17–19].



Рис. 3. Искривление оси позвоночника у девочки 16 лет с синдромом Гурлер–Шейе.

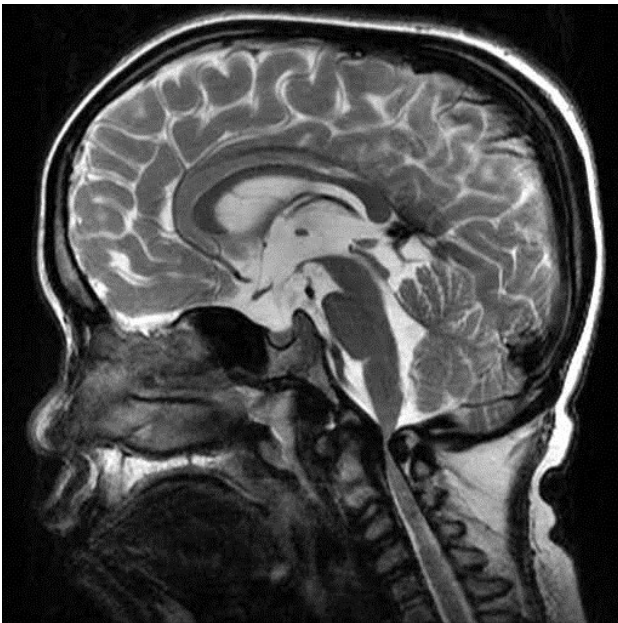


Рис. 4. Сужение краниовертебрального перехода у мальчика 12 лет с мукополисахаридозом — утолщение твердой мозговой оболочки зубовидного отростка C2 вследствие отложений гликозаминогликанов.

Прогрессирующая аккумуляция гликозаминогликанов позади зубовидного отростка приводит к развитию стеноза и компрессии спинного мозга в шейном отделе позвоночника. Утолщение оболочек спинного мозга, нестабильность атлантоаксиального сустава приводит к нарушению походки, мышечной слабости, развивается неуклюжесть при сохраненных моторных навыках и дисфункция мочевого пузыря. Формирование тетрапареза служит причиной преждевременной смерти пациентов [19, 20].

Осмотр невропатолога, функциональная оценка состояния пациента, проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного отдела позвоночника на ранних стадиях могут выявить симптомы миелопатии. Показаниями к оперативному вмешательству, по данным К.К. White и Р. Harnatz, является диаметр позвоночного канала менее 14 мм или нестабильность в шейном отделе позвоночника более 8 мм, даже при отсутствии неврологической симптоматики (рис. 4) [21].

Дисплазия тазобедренного сустава нередко встречается при мукополисахаридозе I типа. Таз сдавлен с боков, головки бедер маленькие, уплощены, имеется соха valga, истончены шейки бедренных костей. На рентгенограмме определяется картина задержки оссификации вертлужной впадины. Постепенно развивается болевой синдром, нестабильность и ограничение подвижности в тазобедренном суставе, что приводит к выраженной дислокации головки бедренной кости и потере способности к самостоятельной ходьбе [22].

Прогрессирующие контрактуры в суставах нижних конечностей препятствуют формированию моторных навыков почти у 50% детей с мукополисахаридозом I типа. Развивается вальгусная деформация в коленных суставах, а также тугоподвижность и контрактуры. Показанием для хирургического вмешательства является большеберцово-бедренный угол более 15° [17]. Важно отметить, что костные изменения приводят к снижению подвижности нижней челюсти, что ограничивает способность открывать рот и жевать [23].

Детально изучить состояние суставов и их структуру позволяют методы лучевой диагностики. Рентгенография шейного отдела позвоночника и пояснично-грудного отдела должна выполняться каждые 1–3 года, в зависимости от клинической картины. Компьютерная томография позволяет оценить структуру суставных тканей, выявляет наличие остеофитов и хрящевых разрастаний. МРТ позвоночника должна выполняться 1 раз в 1–2 года с акцентом на три участка потенциального сдавления спинного мозга — на затылочно-шейный, шейно-грудной и пояснично-грудной отделы. Рекомендуется проводить МРТ шейного отдела позвоночника с функциональными пробами 1 раз в 1–3 года, в зависимости от клинических и рентгенологических данных о нестабильности

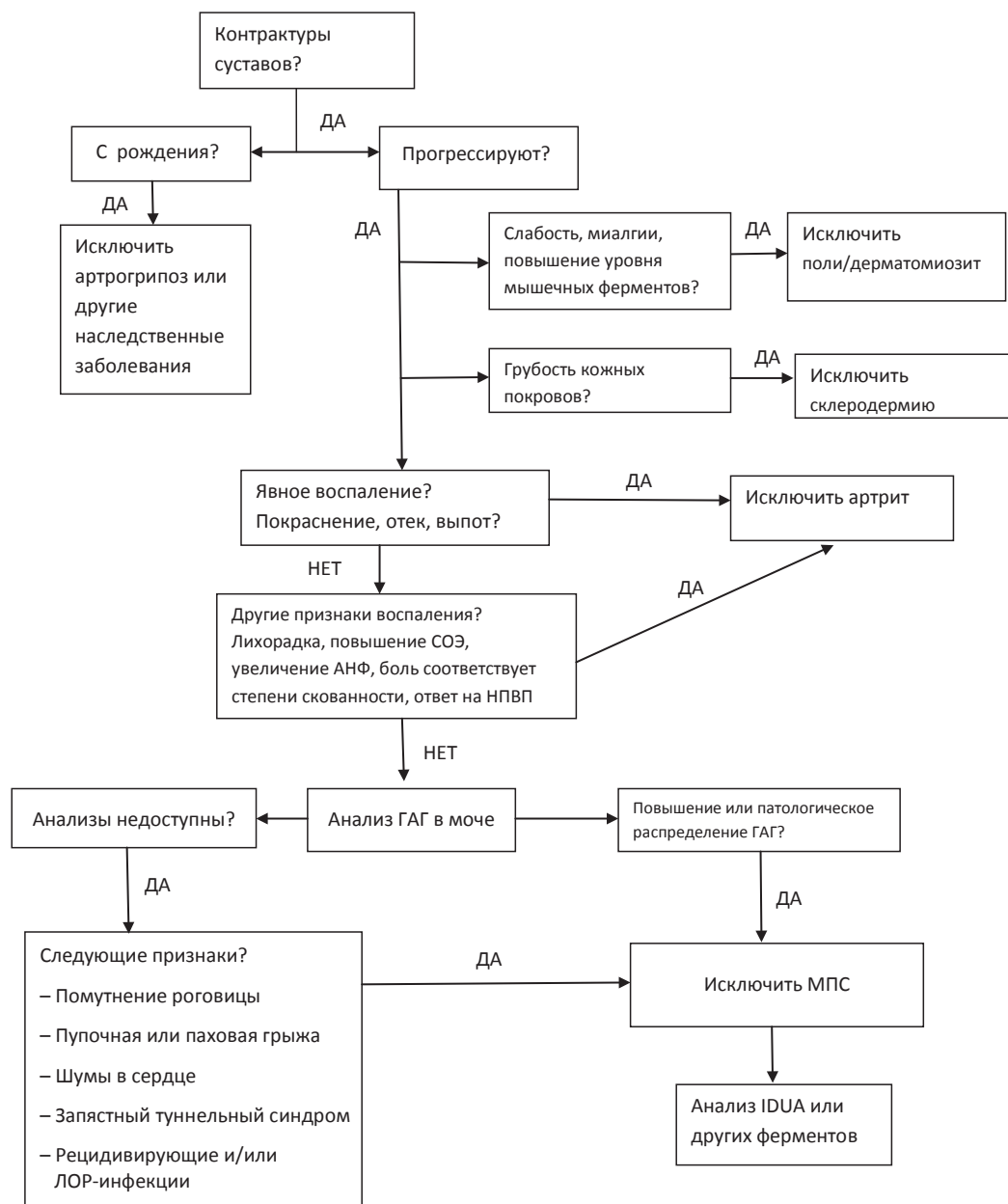
атлантаксиального сочленения. МРТ противопоказана людям, имеющим кардиостимулятор, кровоостанавливающие клипсы сосудов, электронные или ферромагнитные имплантаты среднего уха.

Каждому пациенту необходима регулярная оценка функции верхних конечностей, особенно мелкой моторики. Ценным стандартизированным тестом является определение силы хвата и силы щипка, а также функциональный тест двигательных возможностей рук. Широко применяется и ультразвуковое исследование суставов. Какой метод исследования выбрать, решает врач в каждом конкретном случае с учетом жалоб пациента, состояния его организма и необходимости детализировать исследуемую зону.

В качестве испытания на выносливость лучше всего подходит шестиминутный тест ходьбы. Это стандартизованный тест предполагает измерение расстояния, которое человек может пройти по твердой, ровной поверхности за 6 мин. Тест должен проводиться всегда в одном и том же месте. Используемые ходунки или опоры следует задокументировать. Они должны применяться постоянно при прохождении тестов.

Изменения в суставах у детей могут быть проявлением разных заболеваний, при этом чаще всего больные обращаются к детским ревматологам, ортопедам, хирургам. Прогрессирующие артралгии и контрактуры суставов без признаков воспаления

Схема. Диагностический алгоритм легких форм мукополисахаридозов [24]



Примечание. IDUA — α-L-идуридаза; АНФ — антинуклеарный фактор; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ГАГ — гликозаминогликаны.

должны всегда вызывать подозрение на наличие лизосомных болезней накопления, в частности мукополисахаридоза. В первую очередь, таких пациентов необходимо направить к генетику [24]. Проведен опрос среди 60 ревматологов и детских ревматологов в Северной Америке и Европе, из которых менее 20% врачей диагностировали признаки мукополисахаридоза I типа или направили пациентов для проведения углубленного диагностического обследования. Только 9% респондентов указали, что в их практике встречались случаи мукополисахаридоза I типа, 13% сообщили, что возможно они вели пациентов с данным заболеванием. Анализ результатов этого опроса привел к созданию диагностического алгоритма обследования больных мукополисахаридозом I типа (см. схему). Он применим и для ранней диагностики всех форм мукополисахаридоза с мягким течением [24, 25].

Контрактуры в суставах выбраны в качестве отправной точки алгоритма, так как они являются ранним симптомом легких форм мукополисахаридоза. При ювенильном ревматоидном артрите «синовильный выпот» может отсутствовать, однако у пациента определяются признаки воспалительной активности в крови и, возможно, лихорадка. Тогда как поражение суставов при мукополисахаридозах никогда не сопровождается утренней скованностью, повышением СОЭ, лейкоцитозом, увеличением иммунологических маркеров, на рентгенограммах нет признаков эрозивных поражений.

Ранняя постановка диагноза мукополисахаридоза I типа необходима для оптимизации результатов лечения пациентов из-за прогрессирующей природы заболевания. Разработаны методы терапии, которые улучшают качество жизни ребенка и уменьшают прогрессирование болезни.

Пациентам с мукополисахаридозом I типа проводится трансплантация костного мозга. При синдроме Гурлер трансплантацию осуществляют в возрасте до 2,5 лет. Трансплантация костного мозга ведет к уменьшению размеров печени и селезенки,

улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Сформированные изменения скелета, особенно позвоночного столба в полном объеме не купируются, однако объем движения в суставах улучшается.

В настоящее время для лечения мукополисахаридоза I типа применяется ферментозаместительная терапия ларонидазой. Этот метод лечения предназначен для восстановления уровня энзиматической активности, достаточного для гидролиза накопленных гликозаминогликанов и предотвращения их дальнейшего накопления. Препарат можно использовать перед трансплантацией костного мозга, непосредственно после нее, а также после трансплантации от гетерозиготного донора при неполном вытеснении клеток реципиента донорскими клетками [20, 24, 26, 27, 28]. Помимо указанных методов используется симптоматическая терапия костно-суставных нарушений — нехирургические способы лечения, применение ортопедических устройств, физиопроцедур [29].

По показаниям осуществляют артроскопию, хирургическую замену тазобедренного или коленного сустава, исправление оси нижней конечности. Сдавление спинного мозга ведет к необратимым неврологическим нарушениям, поэтому при появлении первых симптомов, до развития выраженных нарушений необходимо рассматривать вопрос о декомпрессирующей операции. Пациентам с нарушением функции кистей или с нарушением нервной проводимости по результатам электронейромиографии показана операция декомпрессии нервных стволов, которая приводит к быстрому стойкому улучшению функции.

Таким образом, диагноз мукополисахаридоза необходимо исключить всем пациентам с изменениями в суставах без признаков воспаления, особенно если имеются такие симптомы, как помутнение роговицы, частые респираторные заболевания, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, шум в сердце, задержка роста, грыжи. Такие дети незамедлительно должны быть отправлены к генетику.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. C. Scriver et al. (eds). New York: McGraw Hill, 2001; 3421–3452.
2. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. J Pediatr 2004; 144: S27–34.
3. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни в 10 книгах. Кн. 8. Лизосомные болезни накопления: 250–273 (Harrison T.R. Internal medicine 10 books, b. 8. Lysosomal storage disease accumulation: 250–273.)
4. White K.K. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. Rheumatol 2011; 50: Suppl 5: 26–33.
5. Piraud M., Boyer S., Mathieu M., Maire I. Diagnosis of mucopolysaccharidoses in a clinically selected population by urinary glycosaminoglycan analysis: a study of 2,000 urine samples. Clin Chim Acta 1993; 221: 171–181.
6. Vijay S., Wraith J.E. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. Acta Paediatr 2005; 94: 872–877.
7. Pastores G.M., Arn P., Beck M. et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. Mol Genet Metab 2007; 91: 37–47.
8. Bodamer O.A. Clinical characteristics of MPS I Registry. Amer Soc Hum Genet. San Diego: California, 2007; <http://www.ashg.org/genetics/ashg07s/index.shtml>
9. Field R.E., Buchanan J.A., Copplemans M.G. et al. Bone-marrow transplantation in Hurler's syndrome. Effect on skeletal development. J Bone Joint Surg Br 1994; 76: 975–981.

10. *Breider M.A., Shull R.M., Constantopoulos G.* Long-term effects of bone marrow transplantation in dogs with mucopolysaccharidosis I. *Am J Pathol* 1989; 134: 677–692.
11. *Russell C., Hendson G., Jevon G. et al.* Murine MPS I: insights into the pathogenesis of Hurler syndrome. *Clin Genet* 1998; 53: 349–361.
12. *Chen S.J., Li Y.W., Wang T.R. et al.* Bony changes in common mucopolysaccharidoses. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1996; 37: 178–184.
13. *Polgreen L.E., Miller B.S.* Growth patterns and the use of growth hormone in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med* 2010; 3: 25–38.
14. *Simonaro C.M., D'Angelo M., Haskins M.E. et al.* Joint and bone disease in mucopolysaccharidoses VI and VII: identification of new therapeutic targets and biomarkers using animal models. *Pediatr Res* 2005; 57: 5: Pt 1: 701–707.
15. *White K., Kim T., Neufeld J.A.* Clinical assessment and treatment of carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med* 2010; 3: 1: 57–62.
16. *Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А. и др.* Скелетные проявления при мукополисахаридозах разных типов. *Гении Ортопедии*. 2014; 2: 81–90. (Buchinskaya N.V., Kostik M.M., Chikova I.A. et al. Skeletal manifestations in the mucopolysaccharidoses of various types. *Genius Of Orthopedics*. 2014; 2: 81–90.)
17. *White K.K.* Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatol* 2011; 50: Suppl 5: 26–33.
18. *Tandon V., Williamson J.B., Cowie R.A. et al.* Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78: 938–944.
19. *Weisstein J.S., Delgado E., Steinbach L.S. et al.* Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 2004; 24: 97–101.
20. *Wraith J.E., Clarke L.A., Beck M. et al.* Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, doubleblinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004; 144: 581–588.
21. *White K.K., Harmatz P.* Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. *J Pediatr Rehabil Med* 2010; 3: 1: 47–56.
22. *Taylor C., Brady P., O'Meara A. et al.* Mobility in Hurler syndrome. *J Pediatr Orthop* 2008; 28: 2: 163–168.
23. Атлас редких болезней. Под редакцией А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. Москва. Педиатр. (Atlas of rare diseases. Edited by A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova. Moscow. *Pediatr*. 2013; 304.)
24. *Cimaz R., Coppa G.V., Koné-Paut I. et al.* Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol* 2009; 7: 18: doi:10.1186/1546–0096–7–18
25. *Manger B.* Rheumatological manifestations are key in the early diagnosis of mucopolysaccharidosis type I. *Europ Musculoskeletal Rev* 2008; 1–6.
26. *Sifuentes M., Doroshov R., Hofst R. et al.* A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007; 90: 171–180.
27. *Clarke L.A., Wraith J.E., Beck M. et al.* Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009; 123: 229–240.
28. *Kakkis E.D., Muenzer J., Tiller G.E. et al.* Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344: 182–188.
29. *Баранов А. А., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др.* Опыт внедрения в российскую педиатрическую практику новой технологии лечения детей, страдающих мукополисахаридозами. *Педиатр фармакол* 2011; 5: 6–12. (Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gevorgyan A.K. et al. The Experience of implementation of new techniques in the treatment of children suffering from mucopolysaccharidoses in the Russian pediatric practice. *Pediatr pharmacolog* 2011; 5: 6–12.)

Поступила 21.06.16