

Лизосомные болезни накопления — актуальная проблема педиатрии и современные возможности патогенетического лечения

П.В. Новиков

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

Lysosomal storage diseases: The topical problem of pediatrics and the current possibilities of pathogenetic treatment

P.V. Novikov

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

Отражены актуальные проблемы лизосомных болезней накопления, относящихся к группе редких (орфанных) заболеваний. Повышенное внимание к этой патологии обусловлено, прежде всего, появившимися возможностями патогенетической терапии с помощью генно-инженерных ферментозамещающих препаратов для коррекции метаболических расстройств. Подчеркнута высокая совокупная частота этих заболеваний, что служит основанием для предложения по включению их в категорию болезней, подлежащих массовому неонатальному скринингу. Даны краткие характеристики отдельных форм лизосомных болезней накопления — мукополисахаридозов, муколипидозов, сфинголипидозов, представлены способы их лечения. Обращено особое внимание на необходимость профилактики данной патологии с использованием современных методов медико-генетического консультирования, что дает возможность уменьшить генетический груз для общества и семьи.

Ключевые слова: дети, лизосомные болезни накопления, мукополисахаридозы, муколипидозы, сфинголипидозы, генно-инженерные препараты, ферментозамещающая терапия, профилактика.

The paper presents the topical problems of lysosomal storage disorders that belong to a group of rare (orphan) diseases. Increased attention in this pathology is primarily due to the emerged possibilities of pathogenetic therapy with genetically engineered enzyme replacement agents to correct metabolic disorders. Emphasis is placed on the high total rate of these diseases, which serves as the basis for proposing their inclusion in a category of diseases to undergo mass neonatal screening. The paper briefly characterizes individual forms of liposomal storage diseases, such as mucopolysaccharidoses, mucopolipidoses, and sphingolipidoses, and presents their treatment options. Particular attention is given to the need for preventing this pathology, by using up-to-date medical genetic counseling methods, which lets us reduce a genetic load for society and a family.

Key words: children, lysosomal storage diseases, mucopolysaccharidoses, mucopolipidoses, sphingolipidoses, genetically engineered agents, enzyme replacement therapy, prevention.

Наследственные болезни обмена веществ — наиболее сложная и обширная группа заболеваний, ошибки в диагностике которых часто встречаются в педиатрической практике. Наследственные болезни обмена насчитывают около 800 заболеваний [1]. Их частота, по данным массового скрининга, оценивается как 1:1000 живорожденных [2]. Среди этой группы заболеваний в последние годы особую актуальность приобретают лизосомные болезни накопления, которые включают около 60 нозологических форм. Повышение внимания к этой патологии обусловлено, прежде всего, появившимися возможностями патогенетической терапии с помощью генно-инженерных ферментозамещающих препаратов для коррекции метаболических расстройств.

© П.В. Новиков, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 4:4–9

Адрес для корреспонденции: Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., рук. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии 125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

Лизосомные болезни накопления относятся к редким (орфанным) заболеваниям. Частота отдельных форм колеблется от 1:40 000 до 1:1 000 000 и реже; суммарная частота составляет 1:7000–1:8000 новорожденных. В некоторых странах пытаются проводить массовый скрининг на эти заболевания [3].

В настоящее время выделяют следующие группы лизосомных болезней накопления: 1) мукополисахаридозы; 2) липидозы (сфинголипидозы — GM1- и GM2-ганглиозидозы, болезнь Гоше, галактосиалидоз, гранулематоз Фарбера, лейкодистрофии, болезнь Ниманна—Пика типы А и В и др.); 3) муколипидозы, 4) гликопротеинозы (фукозидоз, сиалидоз, маннозидоз, болезнь накопления гликогена II типа — болезнь Помпе, болезнь Данон и др.); 5) нейрональные цероидные липофуцинозы; 6) другие болезни накопления (болезнь Ниманна—Пика тип С, болезнь Вольмана, болезнь накопления холестерина, цистиноз, болезнь Сала, пикнодизостоз и др.).

Клинические проявления лизосомных болезней накопления довольно вариабельны — от тяжелой

водянки плода и ранней манифестации до легких, малосимптомных форм, которые встречаются даже у взрослых. Патогенетические механизмы заболеваний имеют сходство и обусловлены главным образом мутациями структурных генов, обеспечивающих контроль внутрилизосомального гидролиза таких метаболитов, как гликозаминогликаны, гликопротеины, гликолипиды. В результате проведенных молекулярно-генетических исследований установлено, что в основе лизосомных болезней накопления лежат мутации генов, приводящие к нарушению процессов синтеза, катаболизма и транспорта лизосомных ферментов, белков-активаторов или транспортных белков, контролирующих транспорт субстратов, подлежащих гидролизу. Большинство лизосомных болезней накопления — это ферментопатии.

Мукополисахаридозы

Среди всех болезней накопления в педиатрической практике с наибольшей частотой встречаются мукополисахаридозы. При этой патологии в результате недостаточности лизосомных ферментов изменяется катаболизм основного вещества соединительной ткани — гликозаминогликанов. Происходит накопление гликозаминогликанов в лизосомах, что приводит к грубой клеточной патологии и возникновению характерной клинической картины. В нашей клинике (д-р мед. наук А. Н. Семьякина) наблюдались более 150 больных с мукополисахаридозами [4]. В табл. 1 представлены типы мукополисахаридозов, выделяемые в настоящее время в соответствии с ферментативным дефектом и первично накапливаемыми гликозаминогликанами.

Для практических целей все типы мукополисахаридозов удобнее делить на две группы — гурлерподобный и моркиоподобный фенотипы. Последний включает синдромы Моркио А и В, а остальные типы входят в гурлерподобный фенотип.

Внешние признаки различных типов мукополи-

сахаридозов довольно специфичны. Заболевания характеризуются задержкой роста, диспропорциональным строением скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), грубыми чертами лица, костными деформациями (грудины, черепа, позвоночника, конечностей), тугоподвижностью крупных и мелких суставов. Как правило, отмечаются редкие зубы, дистрофия зубной эмали, множественный кариес, макроглоссия, гипертелоризм глаз, запавшее переносье, низкорасположенные ушные раковины, гепатоспленомегалия, пахово-мошоночные и пупочные грыжи, гипертрофия лимфоидного глоточного кольца. Типична патология со стороны ЦНС (снижение интеллекта, часто довольно грубое), органа зрения (помутнение роговицы, глаукома), сердечно-сосудистой системы (чаще недостаточность клапанов сердца) и слуха (тугоухость). Важно подчеркнуть, что признаки заболевания обычно отсутствуют в периоде новорожденности или в начале первого года жизни. Они проявляются стертыми симптомами изменения внешних черт лица и постепенно прогрессируют. Огрубление черт лица становится заметным только внимательному врачу и при строгом наблюдении за развитием ребенка [4].

Первые сведения о мукополисахаридозах появились в 1917 г., когда С. Hunter описал у двух братьев 8 и 10 лет изменения опорно-двигательного аппарата, гепатосплено- и кардиомегалию, а также небольшое снижение интеллекта. Два года спустя G. Gurler наблюдала идентичную, но более тяжелую клиническую картину заболевания у двух мальчиков, не состоявших в кровном родстве. Впоследствии, внешнее сходство больных с фигурами, украшавшими Собор парижской богородицы, послужило основанием для объединения данной группы заболеваний под названием гарголизм. В 1952 г. G. Brante выделил из печени больных фракцию, содержащую гексозамин и уроновую кислоту. Именно с этого года, благодаря данным иссле-

Таблица 1. Типы мукополисахаридозов и накапливаемых гликозаминогликанов [5 и др.]

Нозологическая форма	Дефицит фермента	Частота	Тип ГАГ
МПС I	α -L-идуронидаза	1: 35 700	ДС, ГС
МПС II	Идуронат-2-сульфатаза	1: 93 000—200 000	ДС, ГС
МПС IIIA	Гепаран- N - сульфатаза	1:53 000—370 000	ГС
МПС IIIB	α -N-ацетилглюкозаминидаза		ГС
МПС IIIC	Ацетил-КоА: α -глюкозаминид-ацетилтрансфераза		ГС
МПС IIID	N-ацетилглюкозамин 6-сульфатаза		ГС
МПС IVA	N-ацетилгалактозамин -6-сульфатсульфатаза	1: 76 000—1 420 000	X6C, KC
МПС IVB	β -галактозидаза		KC
МПС VI	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза	1: 207 000—2 000 000	X4C, ДС
МПС VII	β -D-глюкоронидаза	1: 345 000—2 100 000	X4, 6C, ДС, ГС

Примечание. ГАГ — гликозаминогликаны; ДС — дерматансульфат; ГС — гепарансульфат; X6C — хондриотин-6-сульфат; X4C — хондриотин-4-сульфат; KC — кератансульфат. Здесь и в табл. 2 и 3: МПС — мукополисахаридоз.

дованиям, в литературе появилось новое современное название патологии — мукополисахаридозы. Дальнейший анализ показал, что выделенные вещества являлись гликозаминогликанами, затем был идентифицирован их количественный и фракционный состав и определены показатели почечной экскреции.

Мукополисахаридозы входят в группу редких (орфанных) заболеваний. В соответствии с принятым в нашей стране Федеральным законом от 21 ноября 2011 г. №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» к категории редких заболеваний относятся болезни с показателем частоты встречаемости 10 на 100 000 населения и реже. Показатели распространенности в популяции мукополисахаридозов и других форм лизосомных болезней накопления приведены в табл. 2.

Диагностика заболеваний базируется на данных клинического обследования, биохимических исследований и определения степени снижения активности соответствующих ферментов, а также результатах молекулярно-генетического анализа и выявления мутаций генов. Облегчает диагностику возможность полной идентификации всех типов мукополисахаридозов на основании проведения ДНК-диагностики и полногеномного секвенирования.

Наиболее частыми мутациями при мукополисахаридозе типа I у европейцев считаются Q70X и W402X, в то время как мутация R89Q наблюдается преимущественно у японцев. В российской популяции распространенность аллелей W402X и Q70X составляет 4 и 44%, что наиболее близко к показателям среди населения скандинавских стран (17 и 62% соответственно) и значительно отличается от таковых у англосаксонских жителей.

В нашей стране 50% носителей аллеля Q70X проживают в Центрально-Европейском регионе России (Московская, Владимирская и Тульская области). Наряду с этим установлено, что у больных других этнических групп бывшего СССР (татары, грузины, армяне, узбеки, туркмены) развитие заболевания ни в одном случае не было обусловлено мутациями W402X и Q70X. Сравнительный анализ показал, что гомозиготность или смешанная гомозиготность по указанным мутациям влечет за собой формирование тяжелой клинической симптоматики синдрома Гурлер, в то время как мутация R89Q может быть причиной более легкого течения болезни [7]. Трудность диагностики мукополисахаридозов состоит в том, что энзимо- и ДНК-диагностика в нашей стране проводятся только в крупных федеральных центрах. Нередко верификация патологии является дорогостоящей и малодоступной многим пациентам.

Молекулярно-генетическое подтверждение диагноза крайне важно для выбора тактики терапии каждого типа мукополисахаридоза. В настоящее время только для трех типов мукополисахаридозов (I, II и VI) разработаны генно-инженерные лекарственные препараты, которые успешно применяются во многих странах мира, в том числе в России. В табл. 3 указаны лекарственные препараты, имеющие регистрацию на применение на территории Российской Федерации. Разработка и внедрение эффективных способов ферментозамещающей терапии дали основание для проведения расширенного неонатального скрининга на ряд форм мукополисахаридозов [3].

Муколипидозы

Среди муколипидозов наиболее известен муколипидоз II типа, или I-клеточная болезнь, которая

Таблица 2. Распространенность редких (орфанных) лизосомных болезней накопления (Eurordis, 2012) [6]

Нозологическая форма	Показатели распространенности (оценочные данные на 100 000 населения)
МПС, тип I	1,3
МПС, тип II	0,6
МПС, тип III	1,1
МПС, тип IV	0,4
МПС, тип VI	0,16
МПС, тип VII	<40 опубликованных случаев
Болезнь Ниманна—Пика тип А	0,25
Болезнь Ниманна—Пика тип В	0,4
Болезнь Ниманна—Пика тип С	0,85
Болезнь Фабри	1,75
Болезнь Гоше I	0,94
Болезнь Гоше I	0,01
Болезнь Гоше I	0,05
Болезнь Помпе	1,1

наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген муколипидоза II (GNPTA) картирован на длинном плече хромосомы 4, в локусе q 21—q23—4q21—q23 [1]. Патология обусловлена недостаточностью лизосомного фермента N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансферазы, принимающего участие в процессинге и транспорте ферментов в лизосомы. I-клеточная болезнь получила свое название от слова *inclusion* — включение, констатирующее обнаружение у больных в лимфоцитах, фибробластах, гепатоцитах и других клетках необычных цитоплазматических включений, состоящих из фрагментов соединений гликозаминопротеогликановой или гликолипидной природы.

Заболевание манифестирует с рождения. Клиническая симптоматика во многом сходна с I типом мукополисахаридоза — синдромом Гурлер. Больные резко отстают в росте, имеют выраженные изменения скелета: короткая шея и грудная клетка, врожденный

вывих тазобедренных суставов, контрактуры суставов, мышечная гипотония, грыжи, переломы костей, эквиноварусная деформация стоп. Обращают на себя внимание краниофациальные аномалии: грубые черты лица, мелкие глазницы, умеренный экзофтальм, отеки веки, гиперплазия десен. Гепатоспленомегалия и помутнение роговицы обычно отсутствуют. Умственная отсталость, как правило, тяжелая.

Поражение сердца регистрируется у большинства больных. У новорожденных первые признаки заболевания могут проявляться кардиомегалией с застойной сердечной недостаточностью. Имеются сообщения о развитии обструктивной (септальной) гипертрофической кардиомиопатии, приводящей к внезапной смерти ребенка. У детей более старшего возраста формируется поражение аортального и митрального клапанов.

Болезни свойственно прогрессирующее течение.

Таблица 3. Ферментозамещающая и энзимредуцирующая терапия наследственных лизосомных болезней накопления

Нозологическая форма	Дефицитный фермент / белок	Лекарственный препарат		Дозировка
		торговое название	МНН	
Мукополисахаридозы (МПС)				
МПС, тип I (синдром Гурлер)	α -Идурунидаза	Альдуразим	Ларонидаза	100 ЕД/кг, в/в, еженедельно
МПС, тип II (синдром Хантера)	Идуонат-сульфатаза	Элапраза	Идурсульфаз	0,5 мг/кг, в/в, еженедельно
МПС, тип VI (синдром Марото—Лами)	Арилсульфатаза В	Наглазим	Галсульфаз	1 мг/кг, в/в, еженедельно
МПС, тип IV (синдром Моркио)	Галактозо-6-фосфатаза	Проводятся клинические испытания		
МПС, тип VII (болезнь Слая)	β -Глюкоронидаза	То же		
Сфинголипидозы				
Болезнь Гоше тип I	β -Глюкоцереброзидаза	Церезим ВПРИВ (VPRIV)	Имиглюцераза Велоглюцераза-альфа	30 ЕД/кг, в/в, 1 раз в 2 нед 60 ЕД/кг, в/в, 1 раз в 2 нед
		Завеска	Миглустат	При легких и среднетяжелых формах: взрослые и дети старше 12 лет — 200 мг 3 раза в день; дети до 12 лет — дозируется на поверхность тела ребенка (по инструкции)
Болезнь Фабри	α -Галактозидаза	Реплагал Фабразим	Агалсидаза-альфа Агалсидаза-бета	0,2 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед 1 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед
Болезнь Ниманна—Пика, тип С	Лизосомальный транспортный белок	Завеска	Миглустат	Взрослые и дети старше 12 лет — 200 мг 3 раза в день; дети до 12 лет — дозируется на поверхность тела ребенка (по инструкции)
Гликогенозы и гликопротеинозы				
Болезнь Помпе (болезнь накопления гликогена, тип II)	α -Глюкозидаза (кислая мальтаза)	Майозайм	Алглюкозидаза альфа	20 мг/кг, в/в, 1 раз в 2 нед

Примечание. МНН — международное непатентованное название; в/в — внутривенно.

Обычно дети погибают в начале первого десятилетия жизни от заболеваний бронхолегочной системы.

Диагностика и дифференциальная диагностика базируются на обнаружении в сыворотке крови, моче и цереброспинальной жидкости больных резкого повышения (в сотни раз по сравнению с нормой) уровня ряда лизосомных гидролаз (в частности, β -N-ацетилгексозаминидазы и арилсульфатазы А). По рентгенологическим данным выявляют признаки множественного дизостоза, а при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга диагностируют лейкомаляцию, атрофию лобных долей, вентрикуломегалию. Эхокардиография регистрирует симметричную гипертрофию левого желудочка.

Сфинголипидозы

В изучении ряда сфинголипидозов достигнут большой успех, связанный с разработкой и внедрением в практику методов лечения болезни Гоше тип I (генно-инженерные препараты для парентерального введения — церезим, ВПРИВ), болезни Фабри (реплагал, фибразим), болезни Ниманна—Пика тип С (миглустат), болезни Помпе (майозайм). Лечение проводится пожизненно. Препараты и их суточные дозировки указаны в табл. 3.

Среди сфинголипидозов особое место занимает болезнь Ниманна—Пика тип С, для лечения которой разработана энзимредуцирующая терапия с использованием миглустата. Метод базируется на способности миглустата подавлять активность энзимов первого этапа синтеза промежуточных токсичных продуктов, что приводит к положительным сдвигам, главным образом со стороны ЦНС. Углубленные исследования указанного метода лечения продолжаются.

Лечение лизосомных болезней накопления

До недавнего времени лечение больных с лизосомными болезнями накопления носило симптоматический характер. В настоящее время ситуация коренным образом изменилась: увеличивается число разработанных и внедренных в практику различных подходов к терапии этих заболеваний. Можно выделить следующие виды терапевтической коррекции основных метаболических расстройств у детей с лизосомными болезнями накопления: ферментозаместительная терапия; терапия с ограничением синтеза субстратов (ферментредуцирующая терапия); фармакологическая шаперонотерапия; трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [8]. Разрабатываются подходы к генной терапии [9].

Ведущее место в лечении занимает ферментозаместительная терапия. Количество создаваемых с помощью методов генной инженерии лекарственных препаратов стремительно возрастает. Основные препараты, зарегистрированные для применения в России, представлены в табл. 3. Под влиянием ферментозаместительной терапии отмечается улучшение

функций большинства органов и систем, морфофункциональные и анатомические изменения которых служат основной причиной заболевания и летальных исходов. Ряд препаратов находится в стадии клинических испытаний, ожидается их поступление на рынок в ближайшие годы (для лечения мукополисахаридозов IV и VII типов, болезни Данон, ряда сфинголипидозов и др.).

Основной недостаток выпускаемых препаратов заключается в том, что они не проходят через гематоэнцефалический барьер. Поэтому разрабатываются способы проникновения через гематоэнцефалический барьер: химическое присоединение остатков маннозы к лекарственному веществу, что позволяет преодолеть маннозосодержащие рецепторы гематоэнцефалического барьера; чрескраниальное введение ферментов (подкожная установка энзимнакопительных помп и др.). Эти подходы оказались успешными в экспериментальных условиях и в ряде нескольких клинических испытаний (транскраниальное введение энзимов у больных с мукополисахаридозами) [8].

Терапия с ограничением синтеза субстратов, или ферментредуцирующая терапия при ряде лизосомных болезней накопления имеет целью ограничить синтез исходных метаболитов (которые служат источником токсичных соединений) путем подавления ферментов, участвующих в их синтезе. Снижение синтеза промежуточных токсичных метаболитов дает благоприятный клинический эффект, и использование разработанных лекарственных средств оказалось успешным при лечении больных с болезнью Ниманна—Пика, тип С (как основное средство) и легких и среднетяжелых форм болезни Гоше (как дополнительное средство). Используемые препараты указаны в табл. 3. Они зарегистрированы на территории Российской Федерации и успешно применяются в педиатрической практике.

Фармакологическая шаперонотерапия находится на стадии накопления клинического материала. Ее применение базируется на свойстве отдельных соединений (в том числе малых молекул) оказывать стабилизирующее действие на остаточную активность ферментов, дефицит которых, как правило, обусловлен мутациями генов. Это класс веществ с молекулярной массой от нескольких сотен до нескольких тысяч дальтон. Малые молекулы обычно синтезируют химики-органики или их извлекают из природных смесей. В тех ситуациях, когда активность фермента полностью не утрачена, использование малых молекул (шаперонов) дает возможность усилить функцию мутантного белка, поддерживать активность дефицитного фермента на низком, но вполне достаточном уровне, чтобы метаболизировать токсичные продукты. В экспериментальных условиях показано, что такими свойствами обладает галактоза (в больших

дозах), ряд лекарственных соединений (витамины, непептидные гормоны, кофакторы и др.).

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток также может давать положительный эффект в лечении ряда лизосомных болезней накопления. Однако необходимым условием успешности данного вида лечения является ранняя диагностика заболевания (примерно до двухлетнего возраста), пока не развились грубые морфологические изменения головного мозга. В этих ситуациях важнейшее значение приобретает ранняя диагностика (с использованием МРТ головного мозга и др.) структурных отклонений белого и серого веществ головного мозга и выбор соответствующего донора. Подобная тактика лечения дает положительный эффект при мукополисахаридозе типа I, болезни Краббе, метахроматической лейкодистрофии, болезни Ниманна—Пика, тип В и др. Основная задача врача при этих заболеваниях — ранняя (до двухлетнего возраста) диагностика (с использованием энзимологии и ДНК-диагностики) до развития тяжелых изменений со стороны вещества мозга.

Профилактика

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые за последние годы в лечении лизосомных болезней накопления, патогенетическая терапия охватывает малую долю указанной патологии. В связи с этим важнейшее значение имеет предупреждение случаев заболевания в семье и обществе. Подавляющее большинство лизосомных болезней накопления имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, поэтому повторный риск возникновения заболевания в семье довольно велик (25%). С целью выявления заболевания на ранних сроках беременности проводится пренатальная диагностика с использованием в качестве материала амниотической жидкости, биоптатов хориона (определение активности соответствующих ферментов) и ДНК-диагностика. Оснащение медико-генетических консультаций современной аналитической биохимической аппаратурой и подготовленными кадрами позволит проводить массовое обследование новорожденных на ряд лизосомных болезней накопления и селективный скрининг на многие формы заболеваний и обеспечивать ранний и точный диагноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>
2. Saudubray J.M., Ogier de Baulny H., Charpentier C. Clinical approach to inherited metabolic diseases. In: J. Fernandes, J.M. Saudubray, G. Van den Bergue (eds.). Inborn metabolic diseases. Diagnosis and treatment. 3th edition. Berlin: Springer—Verlag 2000; 3—41.
3. Tomatsu S., Fujii T., Fukushi M. et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. Mol Gene Metab 2013; 110: 1—2: 42—53.
4. Новиков П.В., Семьякина А.Н. Лизосомные болезни накопления. В кн.: Основы внутренней медицины. Под ред. В.С. Моисеева. М: ГЭОТАР-Медиа 2014; 780—792. (Novikov P.V., Semyachkina A.N. Lysosomal diseases. In: Internal medicine basis. V.S. Moiseev (ed.). Moscow: GEOTAR-Media 2014; 780—792.)
5. Wraith J.E. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. Arch Dis Child 1995; 72: 263—267.
6. www.orpha.net
7. Воскобоева Е.Ю. Характеристика мутантных аллелей при наследственных мукополисахаридозах. Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики наследственных заболеваний у детей. Тезисы докладов. М 1998; 14—15. (Voskoboeva E.YU. Characteristics of mutant alleles in mucopolysaccharidoses. Current problems of diagnostics. treatment and prophylaxis of inborn errors of metabolism in children. Moscow 1998; 14—15.)
8. Muenzer J., Beck M., Eng C.M. et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. Pediatrics 2009; 124: e1228—e1239.
9. Ellinwood N.M., Vite C.H., Haskins M.E. Gene therapy for lysosomal storage diseases: the lessons and promise of animal models. J Gene Med 2004; 6: 481—506.

Поступила 12.03.14