

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА У ПАЦИЕНТОВ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ: ВАЖНЫЕ ПАТТЕРНЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

И.И. Ярмола, А.В. Аникин, Л.Е. Фомина

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Мукополисахаридоз (МПС) является редкой нозологией, поэтому среди отечественных публикаций сохраняется недостаток структурированной информации в области лучевой диагностики. Таким образом, требуются систематизация, обобщение и анализ структурных изменений различных органов и систем, возникающих у пациентов с МПС. **Цель исследования** — проведение первого в России обширного исследования пациентов с редкой нозологией, выявление частоты встречаемости изменений в различных органах, описание наиболее значимых изменений и их причин. Определение наиболее информативных и безопасных методов обследования разных органов и систем с учетом специфичности их изменений при МПС. **Методы.** Ретроспективно обследовано 303 ребенка с МПС разных типов (в выборку вошли 70 случаев, верифицированных лабораторно и молекулярно-генетически), которым в период 2015–2021 гг. были проведены магнитно-резонансное исследование головного мозга и шейного отдела позвоночника, рентгенография костей скелета. **Результаты.** При анализе полученных изображений выявлены наиболее часто встречаемые изменения, такие как дизостозы (у 100%; 70 пациентов), стеноз позвоночного канала на краниовертебральном уровне (73%; 51 пациент), атрофия (47%; 33 пациента) и очаговое поражение вещества мозга (67%; 47 пациентов), гидроцефалия (28%; 20 пациентов), расширение периваскулярных пространств (70%; 58 пациентов). Проанализированы и описаны патофизиологические механизмы возникновения структурных изменений. **Заключение.** Для оценки краниовертебрального перехода наиболее информативным методом визуализации является магнитно-резонансная томография. При исследовании костей конечностей предпочтительно использование цифровой рентгенографии с учетом более низкой лучевой нагрузки метода по сравнению с компьютерной томографией.

Ключевые слова: мукополисахаридоз; магнитно-резонансная томография; стеноз позвоночного канала; расширение периваскулярных пространств.

Для цитирования: Ярмола И.И., Аникин А.В., Фомина Л.Е. Лучевая диагностика у пациентов с мукополисахаридозом: важные паттерны визуализации. *Клиническая практика*. 2021;12(2):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71338>

Поступила 06.05.2021

Принята 11.06.2021

Опубликована 30.06.2021

Список сокращений

ГАГ — гликозаминогликаны
КТ — компьютерная томография
МПС — мукополисахаридозы

МРТ — магнитно-резонансная томография
ПВП — периваскулярные пространства

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — группа метаболических заболеваний, характеризующихся нарушением обмена гликозаминогликанов (ГАГ, мукополисахаридов). Мутации в генах, кодирующих лизосомные гидролазы, вызывают недостаточность лизосомных ферментов, участвующих

в расщеплении ГАГ, что приводит к отложению мукополисахаридов в лизосомах клеток и межклеточном пространстве соединительной ткани, костях, селезенке, печени и центральной нервной системе [1, 2].

Общая встречаемость МПС — 1 случай на 25 000 населения, однако каждый тип МПС по-

отдельности встречается намного реже: по разным данным, от 1 случая на 100 000 до 1 на 200 000 населения [3, 4].

В зависимости от дефицитарного фермента 15 существующих типов МПС делят на 7 фенотипов:

- 1) МПС I типа: синдром Гурлер (Hurler);
- 2) МПС II типа: синдром Хантера (Hunter);
- 3) МПС III типа: синдром Санфилиппо (Sanfilippo);
- 4) МПС IV типа: синдром Моркио (Morquio);
- 5) МПС VI типа: синдром Марото–Лами (Maroteaux–Lamy);
- 6) МПС VII типа: синдром Слая (Sly);
- 7) МПС IX типа: синдром Натовича (Natowicz).

Фенотипы, в свою очередь, в зависимости от тяжести течения и лизосомного фермента делят-

ся на подтипы. Характер наследования всех типов МПС — аутосомно-рецессивный, и лишь для II типа характерен X-сцепленный тип наследования.

При рождении пациенты фенотипически здоровы, но по мере роста уже в первую декаду жизни появляются морфологические изменения, такие как гепатоспленомегалия, множественные дизостозы, специфическое изменение формы лица, а также поражения других органов и систем, вызывающие частые респираторные инфекции, кардиологические проблемы, тугоухость и отставание в развитии [5–8].

Золотым стандартом верификации МПС являются молекулярно-генетические исследования, позволяющие выявить носительство мутантных

DIAGNOSTIC IMAGING IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS: IMPORTANT IMAGING PATTERNS

I.I. Yarmola, A.V. Anikin, L.E. Fomina

Federal State Autonomous Institution «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Background: The need for systematization, generalization and analysis of structural changes in various organs and systems that occur in patients with mucopolysaccharidosis (MPS). MPS is a rare disease, therefore, there is a lack of structured information in the field of radiology among Russian publications.

Aims: The purpose of the study is to summarize our own experience, identifying the frequency of occurrence of changes in various organs, describing the most significant changes and their causes. Identification of more informative and safe diagnostic methods of various organs, taking into account the specificity of changes in MPS. **Methods:** Retrospectively, 303 children with MPS were examined (the sample included 70 cases verified by laboratory and molecular genetics) of different types, revision of tomograms and radiographs was carried out among studies from 2015 to 2021. All patients underwent MRI of the brain and cervical spine, X-ray of the bones of the skeleton. **Results:** Analysis of the images obtained revealed the most common changes, such as dysostosis (in 100%; 70 patients), stenosis of the spinal canal at the craniovertebral level (73%; 51 patients), atrophy (47%; 33 patients) and focal lesions of the brain substance (67%; 47 patients), hydrocephalus (28%; 20 patients), expansion of the perivascular spaces (70%; 58 patients). The pathophysiological mechanisms of the occurrence of structural changes have been analyzed and described. **Conclusions:** The assessment and comparison of various diagnostic methods for different organs and systems was carried out: for the assessment of the craniovertebral junction, the most informative imaging method is MRI. Given the lower radiation exposure compared to computed tomography, it is preferable to use digital radiography for examining the bones of the extremities.

Keywords: mucopolysaccharidosis; magnetic resonance imaging; spinal canal stenosis; perivascular space dilation.

For citation: Yarmola II, Anikin AV, Fomina LE. Diagnostic Imaging in Patients with Mucopolysaccharidosis: Important Imaging Patterns. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):In Press. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71338>

Submitted 06.05.2021

Revised 11.06.2021

Published 30.06.2021

генов. Возможна также диагностика на пренатальном этапе, изучение ДНК родителей с целью выявления носительства гена МПС.

Измерение экскреции ГАГ с мочой — скрининговый метод.

Лучевые методы диагностики носят вспомогательный характер: в случае постановки диагноза с помощью рентгенологического, магнитно-резонансного и компьютерного исследования проводится дифференциальная диагностика, а при невозможности проведения или неоднозначных результатах генетических или лабораторных исследований — поиск осложнений и уточнение диагноза.

Цель исследования — создание уникального систематизированного материала на русском языке, объединяющего наиболее важные и специфические признаки МПС при проведении лучевых методов обследования. Выявление частоты встречаемости изменений в разных органах, описание наиболее значимых изменений и их причин. Определение наиболее информативных и безопасных методов обследования разных органов и систем, учитывая специфичность их изменений при МПС.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В условиях стационара НМИЦ здоровья детей в период с 2008 по 2021 г. было обследовано 303 пациента с МПС. Ретроспективно в выборку было включено 70 пациентов (55 мальчиков, 15 девочек) с клинической картиной МПС от легкой до тяжелой степени выраженности, диагноз у которых был подтвержден с помощью энзимодиагностики и молекулярно-генетического исследования. Диапазон возраста — от 2 до 17 лет.

Критерии соответствия

Из группы исследования были исключены пациенты с неподтвержденным диагнозом; с установленным диагнозом при отсутствии молекулярно-генетического анализа.

Анализ в подгруппах

Подгруппы сформированы на основе принадлежности к типу МПС.

Методы регистрации исходов

Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводилась на аппаратах GE Healthcare Optima 450W 1.5T, GE Healthcare Signa Explorer 1.5T, GE

Healthcare Discovery 750 3T (США). Рентгенография проводилась на GE Healthcare Discovery XR 650 (США). Большинство исследований проводилось в состоянии медикаментозного сна.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался в связи с тем, что дизайн исследования предполагал анализ всех пациентов с данной редкой патологией за указанный временной период.

Методы статистического анализа данных: рассчитывалась частота встречаемости различных признаков в группах МПС. Все исследования ретроспективно были пересмотрены тремя рентгенологами независимо друг от друга, разница в интерпретации находок была приведена к единому мнению.

При оценке МРТ и рентгенограмм рассматривались следующие изменения: повышение сигнала от паренхимы на T2-взвешенных (T2-ВИ) и FLAIR (fluid-attenuated inversion-recovery — инверсия-восстановление с подавлением сигнала от жидкости) изображениях, расширение борозд мозга (атрофия), расширение боковых и третьего желудочков мозга, расширение субарахноидальных пространств, деформация костей скелета (дизостозы), стеноз краниовертебрального перехода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Пациенты ($n=70$) разделены в подгруппы по принадлежности к типу МПС: I тип — 9 человек, II тип — 36 человек, III тип — 11 человек, IV тип — 10 человек, VI тип — 4 человека. Выполнен анализ рентгенограмм, МР- и компьютерных (КТ) томограмм.

Основные результаты исследования

МРТ является методом выбора при исследовании изменений структуры головного и спинного мозга у пациентов с МПС; используется для морфологической оценки и определения степени поражения центральной нервной системы; вместе с клиническими данными может использоваться для исключения других метаболических заболеваний [2–4, 9]. МРТ используется также для динамического наблюдения пациентов при оценке эффективности терапии.

Результаты лучевых исследований отражают высокую частоту поражения центральной нервной

системы и костей скелета (табл. 1). Вне зависимости от типа МПС дизостозы обнаружены у 100% пациентов. Стеноз позвоночного канала разной степени выраженности определялся у 100% пациентов с I, IV и VI типами МПС, а при II и III типах встречался реже, что позволяет прогнозировать возможные осложнения и назначать динамический контроль через меньшие временные интервалы. Атрофия и поражение вещества головного мозга встречалась реже всего при МПС IV типа, что соответствует данным мировой литературы [4, 10], а также коррелирует с отсутствием задержки интеллектуального развития.

ОБСУЖДЕНИЕ

Периваскулярные пространства

Увеличенные периваскулярные пространства (ПВП), также известные как пространства Вирхова–Робина, окружают стенки сосудов, идущих от субарахноидального пространства через паренхиму мозга к пинальным сосудам. Считается, что ПВП заполнены интерстициальной жидкостью и служат для лимфатического дренажа от паренхимы мозга, а прямое сообщение между субарахноидальным пространством и ПВП отсутствует [11–13]. Не полностью расщепленные ГАГ откладываются в организме, в том числе в мозговых оболочках, нарушая дренаж интерстициальной жидкости от паренхимы мозга. ПВП растягиваются; в их составе помимо интерстициальной жидкости появляются спинномозговая жидкость и ГАГ [8, 14, 15].

Расширение ПВП описано у пациентов с МПС I, II, III и VI типа. При сравнении больных МПС с отставанием в умственном развитии и без отставания достоверной разницы в частоте встречаемости

расширенных ПВП не выявлено [10]. Считается, что при поражении МПС расширение периваскулярных пространств является индикатором начальной стадии нарушения циркуляции спинномозговой жидкости, что в дальнейшем приведет к вентрикуломегалии [8].

Расширенные ПВП не являются специфической находкой при МПС, т.к. встречаются и при других заболеваниях сосудистой, воспалительной, инфекционной и опухолевой природы, а также в норме. Расширения ПВП чаще всего располагаются перивентрикулярно и в базальных ганглиях, однако описаны случаи локализации в стволе мозга и мозжечке [16]. Обычно диаметр ПВП варьирует от 2 до 8 мм (рис. 1, а), однако в ряде публикаций описаны и более крупные (гигантские) размеры (рис. 1, б) [8, 15, 17].

Расширение ликворных пространств мозга

Термин «гидроцефалия» применяется при увеличении количества спинномозговой жидкости в ликворных пространствах головного мозга, что вызывает расширение желудочков мозга (вентрикуломегалию) (рис. 2, а). Описано два механизма возникновения гидроцефалии у пациентов с МПС. Первый — отложение ГАГ в оболочках мозга, которое приводит к нарушению функций арахноидальных грануляций, снижая реабсорбцию спинномозговой жидкости. Для другого механизма существует гипотеза, что повышенная пролиферация костной ткани в области основания черепа и кранио-verteбрального перехода вызывает механическое затруднение венозного оттока от головного мозга [4, 8, 14]. Один или оба механизма вместе приводят к развитию сообщающейся (необструктивной)

Таблица 1 / Table 1

Поражения в разных группах мукополисахаридоза
Lesions in different mucopolysaccharidosis groups

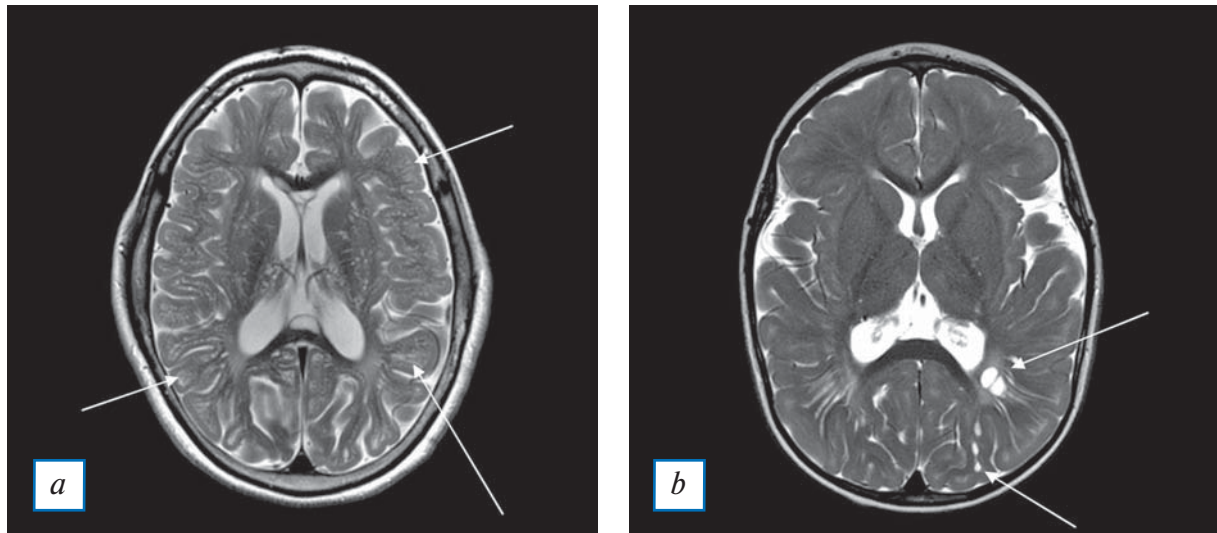
Показатель	Тип мукополисахаридоза				
	I; n=9 (%)	II; n=36 (%)	III; n=11 (%)	IV; n=10 (%)	VI; n=4 (%)
Расширение ПВП	5 (55)	34 (94)	6 (54)	3 (30)	4 (100)
Поражение белого в-ва мозга	6 (66)	31 (86)	9 (82)	0	1 (25)
Гидроцефалия	2 (22)	11 (30)	7 (63)	0	0
Атрофия гемисфер мозга	3 (33)	20 (55)	9 (82)	0	1 (25)
Стеноз позвоночного канала	9 (100)	22 (61)	6 (54)	10 (100)	4 (100)
Дизостоз	9 (100)	36 (100)	11 (100)	10 (100)	4 (100)

Примечание. ПВП — периваскулярные пространства.

Note. ПВП — perivascular spaces.

Рис. 1. МРТ головного мозга, T2 WI в аксиальной плоскости: а, б — стрелками показаны множественные расширенные периваскулярные пространства; отмечается также расширение субарахноидальных пространств и борозд мозга, что свидетельствует об атрофии. Кости черепа утолщены.

Fig. 1. Head MRI, T2 WI axial plane: а, б — arrow: multiple enlarged perivascular spaces; subarachnoid space and cerebral sulci also dilated, which indicates cerebral atrophy. Skull bones thickened.



гидроцефалии, которая медленно прогрессирует, сопровождаясь дальнейшим расширением желудочков (обычно боковых и третьего) и субарахноидальных пространств. Результатом расширения ликворных пространств является формирование макроцефалии [14]. Как осложнение при гидроцефалии может выступать расширение подболобочных пространств зрительных нервов. Если это состояние будет сохраняться длительное время, то может возникнуть атрофия зрительных нервов [14].

Вентрикуло-перитонеальное шунтирование (рис. 2, б) у пациентов с МПС при развитии гидроцефалии выполняется по индивидуальным показаниям, которые коррелируют с появлением симптомов внутричерепной гипертензии или ухудшением неврологического состояния.

Отдельно выделяют расширение большой затылочной цистерны (mega cisterna magna) (рис. 2, в), которое следует дифференцировать с арахноидальной кистой. Намного реже встречаются аномалия Киари 1-го типа и уменьшение размеров задней черепной ямки [17, 18].

Атрофия мозга

Визуализация атрофии вещества мозга включает в себя такие признаки, как расширение борозд, субарахноидальных пространств и силвиевых щелей (рис. 3) [19]. Механизм атрофии до конца не изучен, однако самой распространенной гипотезой является гибель нейронов и глиоз, возникаю-

щие вследствие отложения ГАГ [4, 17]. Атрофия вещества мозга чаще всего встречается при МПС I, II и III типов, значительно реже — при МПС VI типа [19, 20].

Расширение боковых желудочков (вентрикуломегалия) может быть проявлением как гидроцефалии, так и атрофии. У больных МПС часто встречаются оба этих процесса, и выявить причину дилатации желудочков мозга не всегда представляется возможным. Отсутствуют также объективные критерии по дифференциальной диагностике пораженного перивентрикулярного белого вещества мозга и транзепендимального отека [19, 18]. У пациентов с МПС может появляться отек диска зрительного нерва, вызванный отложением ГАГ в склере, без признаков внутричерепной гипертензии [21].

Динамические исследования МРТ помогают оценивать степень расширения ликворных пространств и появления атрофии. Соотношение между выраженностью манифестации болезни, длительностью ее течения и степенью атрофии/вентрикуломегалии демонстрирует в разных исследованиях множество противоречивых результатов [4, 8, 10, 18, 22]. Так, в исследовании E. Shapiro и соавт. [23] при проведении волюмометрии коры (измерение объема мозга при использовании тонкосрезовых T1-последовательностей МРТ) и сравнении с коэффициентом интеллекта (IQ) по результатам тестирования с последующим

Рис. 2. МРТ головного мозга: а (T2 WI в аксиальной плоскости) — выраженное расширение боковых желудочков мозга как проявление гидроцефалии. Перивентрикулярное изменение белого вещества следует дифференцировать между трансэндимальным отеком и поражением белого вещества при мукополисахаридозе; б (T2 WI в аксиальной плоскости) — прямыми стрелками показан шунт, расположенный в боковом желудочке. Изогнутая стрелка показывает расширенный и деформированный боковой желудочек. Следует отметить истончение перивентрикулярного белого вещества мозга и расширение борозд мозга, что является проявлением атрофии; в (T2 WI в сагиттальной плоскости) — стрелкой показано расширение большой затылочной цистерны (mega cisterna magna). Затылочная кость локально истончена, что обусловлено пульсацией ликвора.

Fig. 2. Head MRI: а (T2 WI axial plane) — lateral ventricles markedly dilated due to hydrocephalus. Periventricular white matter lesions need to be differentiated between transependymal edema and mucopolysaccharidoses cerebral lesions; б (T2 WI axial plane) — arrow: shunt in lateral ventricle; curved arrow: enlarged and deformed lateral ventricle. Thinning periventricular white matter and enlarged cerebral sulci must be noted as a sign of cerebral atrophy; в (T2 WI sagittal plane) — arrow: enlarged cisterna magna (mega cisterna magna). Occipital bone locally thinned due to liquor pulsation.

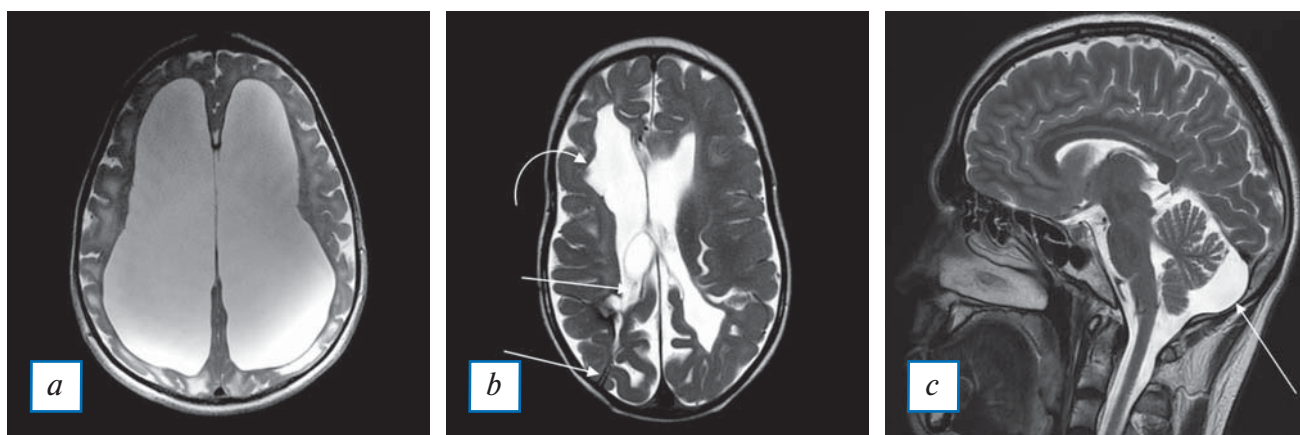
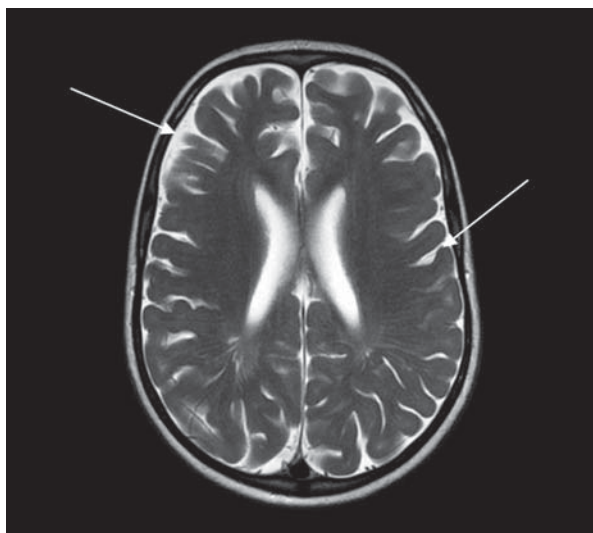


Рис. 3. МРТ головного мозга, T2 WI в аксиальной плоскости. Стрелками указаны расширенные субарахноидальные пространства и борозды, что является признаком атрофии. Перитригонально определяются расширенные периваскулярные пространства.

Fig. 3. Head MRI, T2 WI axial plane. Arrows: dilated subarachnoid spaces and sulci as a sign of cerebral atrophy. Also noted enlarged perivascular spaces in peritrigonal region.



сопоставлением с контрольной группой показано отсутствие корреляции между степенью атрофии при МПС I типа и умственной задержкой развития, при этом корреляция наблюдалась при МПС II типа.

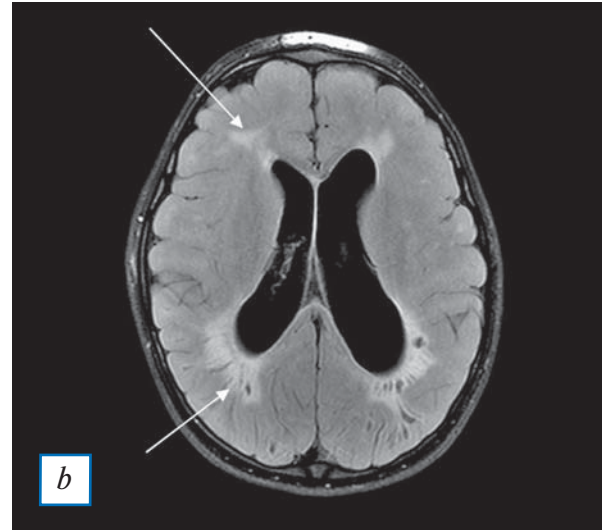
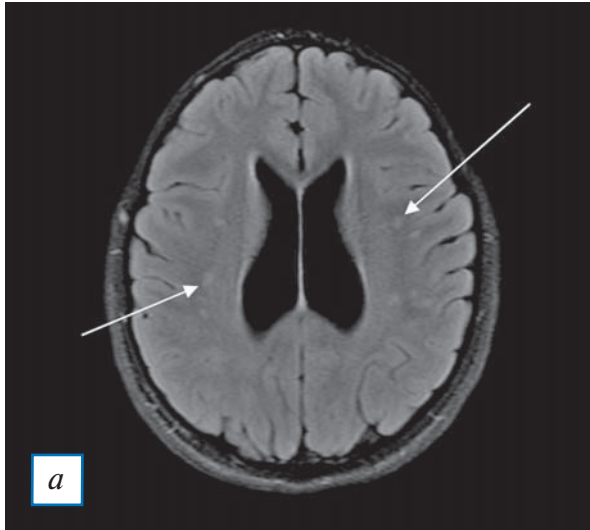
Изменения в белом веществе мозга

Поражение полушарий мозга описывается при разных типах МПС, механизм изучен не до конца, но считается, что повреждение белого вещества возникает из-за отклонений в структуре миелина, связанных с отложением ГАГ в олигодендроцитах и нейронах [23, 24]. Существует гипотеза, что изменения связаны с уменьшением качества и количества миелина, что приводит к дисмиелинизации [25].

Изменения определяются на T2-ВИ и FLAIR в белом веществе полушарий в виде симметричных перивентрикулярных гиперинтенсивных очагов (рис. 4, а). Очаги могут сливаться в зоны разной степени выраженности, имитируя лейкодистрофию (рис. 4, б) [14, 17, 26]. Более редко очаги встречаются субкортикально, а также в других долях и отделах мозга.

Рис. 4. МРТ головного мозга, T2 Flair в аксиальной плоскости: а — стрелками показаны очаги в белом веществе неспецифического характера (у данного пациента они связаны с мукополисахаридозом); б — стрелками показаны перивентрикулярные сливающиеся очаги, симулирующие паттерн поражения при лейкодистрофии. Отмечаются расширенные боковые желудочки и периваскулярные пространства.

Fig. 4. Head MRI, T2 Flair axial plane: a — arrows: non-specific white matter lesions (at this patient lesions related to mucopolysaccharidoses); b — arrows: periventricular confluent white matter lesions, simulating involvement pattern of leukodystrophy. There is dilated ventricles and perivascular spaces also noted.



Дизостозы и скелетно-мышечная система

Поражение костей скелета при МПС встречается при I, II, IV, VI, VII типах, носит множественный характер. Причиной является отложение ГАГ в костях, что вызывает нарушение роста костей с последующей деформацией и ненормальной пролиферацией [17].

В позвоночнике характерной деформацией является платиспондилия, вогнутость заднего и заострение переднего контуров позвонков, клиновидная деформация позвонков (рис. 5, а). Изменения могут приводить к кифотической гиббусной деформации (*gibbus* — *горб*, остроугольное искривление позвоночника) и сколиозу. Поражаются и межпозвоночные диски с нарушением их структуры, снижением высоты; могут определяться циркулярные выпячивания и грыжи [17, 27].

Самым грозным осложнением дизостозов является стеноз позвоночного канала, который возникает в результате повышенной пролиферации костей основания черепа и С1–С2 позвонков, а также утолщения периодонтоидных мягких тканей (рис. 5, б) и базиллярной инвагинации (вклинение в большое затылочное отверстие) [18].

В черепе могут развиваться утолщение диплоэ, платибазия, макроцефалия, J-образная деформация седла, склеротическое строение сосцевидных отростков, широкое расположение зубов, дефор-

мация лицевых костей. В трубчатых костях часто встречаются укорочение диафизов с умеренной гипоплазией эпифизов, утолщение кортикального слоя, остеопороз. В кистях и стопах МПС проявляется наиболее часто гипоплазией, утолщением и укорочением пястных и плюсневых костей. При таких изменениях функция суставов может нарушаться из-за утолщения периартикулярных мягких тканей, разгибателей пальцев и неправильной механической конфигурации сустава, что приводит к деформации по типу «когтистой лапы» [28–30].

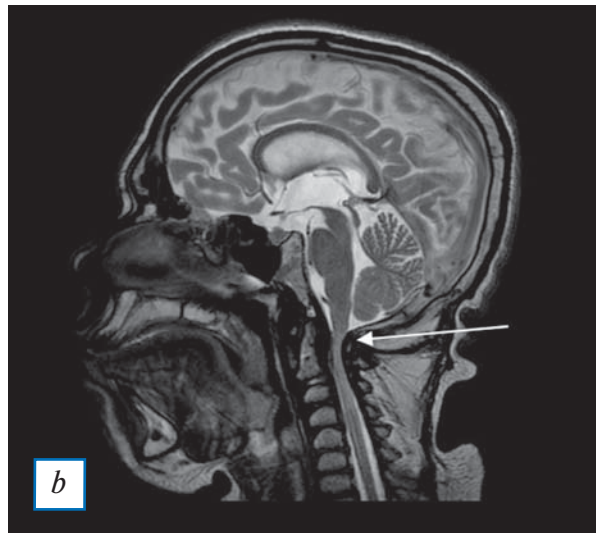
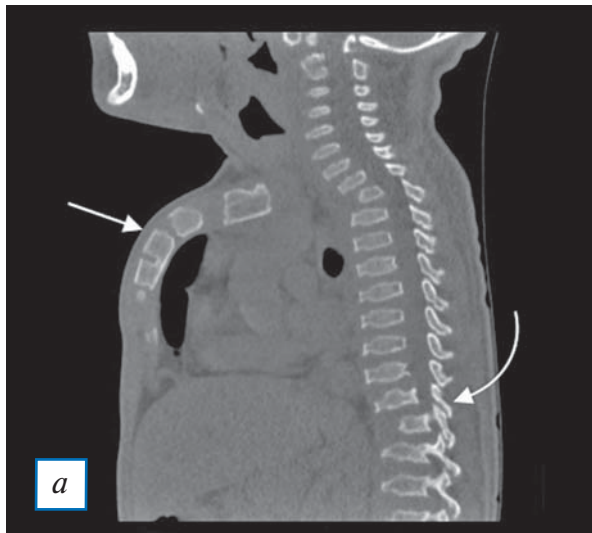
Для визуализации деформации костей конечностей и позвоночника при первичном обследовании мы использовали цифровую рентгенографию в связи с меньшей лучевой нагрузкой по сравнению с КТ. Для визуализации миелопатии спинного мозга золотым стандартом является МРТ, так как обладает высокой тканевой контрастностью. Однако при высоком риске проведения анестезиологического пособия или при противопоказаниях к МРТ мы проводили КТ позвоночника, где так же возможно достоверно визуализировать стеноз позвоночного канала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных нашей работы возможна первичная диагностика МПС у детей, которым еще

Рис. 5. Дизостозы позвоночника: а (КТ в сагиттальной плоскости) — прямой стрелкой показано утолщение, укорочение и деформация грудины, изогнутой стрелкой — снижение высоты тел позвонков, деформация их контуров; б (МРТ T2 ВИ в сагиттальной плоскости) — стрелкой показана область стеноза позвоночного канала, который вызван утолщением периодонтоидных мягких тканей.

Fig. 5. Spinal dysostosis: a (computer tomography of vertebral column in sagittal plane) — arrow: thickening, shortening and deformity of sternum, curved arrow: flattening and deformation of vertebral bodies; б (MRI T2 WI in sagittal plane) — arrow: vertebral canal stenosis due to enlarged periodontoid soft tissue.



не проводились молекулярно-генетические исследования.

Наше исследование на большой выборке пациентов с молекулярно-генетической верификацией МПС, впервые проведенное в России, показало типичные изменения при МПС разных типов. Полученные результаты соответствуют данным зарубежной литературы; проанализированы и описаны патофизиологические механизмы их возникновения. Установлено, что для оценки краниовертебрального перехода наиболее информативным методом визуализации является МРТ. При исследовании костей конечностей предпочтительно использование цифровой рентгенографии с учетом более низкой лучевой нагрузки по сравнению с КТ.

МПС относится к редким наследственным лизосомальным заболеваниям, поэтому рентгенолог должен быть осведомлен о возможных структурных изменениях различных органов и систем, понимать их значимость и возможный прогноз.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. И.И. Ярмола — написание текста рукописи, составление плана статьи, анализ диагностических изображений; А.В. Аникин — редактирование текста статьи, аналитическая работа, обсуждение результатов; Л.Е. Фомина — редактирование изображений для статьи, составление

статистической выборки. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. I.I. Yarmola — writing text of the article, planning article structure, imaging analysis; A.V. Anikin — editing of the article, analytical work, discussion of the results; L.E. Fomina — editing images for an article, compiling a statistical sample. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:e1. doi: 10.1017/S1462399408000550
- Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010;33(4):589–604. doi: 10.1590/S1415-47572010005000093
- Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):v4–v12. doi: 10.1093/rheumatology/ker394
- Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology*. 2007;69(9):917–924. doi: 10.1212/01.wnl.0000269782.80107.fe
- Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. Vol. 3. 8th ed. McGraw-Hill, New York; 2001. P. 3421–3452.
- Albano LM, Sugayama SS, Bertola DR, et al. Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 2000;55:213–218. doi: 10.1590/s0041-87812000000600004
- Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. *Adv Pediatr*. 1986;33:269–302.
- Matheus MG, Castillo M, Smith JK, et al. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology*. 2004;46:666–672. doi: 10.1007/s00234-004-1215-1
- Cheon JE, Kim IO, Hwang YS, et al. Leukodystrophy in children: a pictorial review of MR imaging features. *Radio Graphics*. 2002;22(3):461–476. doi: 10.1148/radiographics.22.3.g02ma01461
- Gabrielli O, Polonara G, Regnicolo L, et al. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidoses. *Am J Med Genet A*. 2004;125A(3):224–231. doi: 10.1002/ajmg.a.20515
- Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radio Graphics*. 2007;27(4):1071–1086. doi: 10.1148/rg.274065722
- Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat*. 1990;170:111–123.
- Schley D, Carare-Nnadi R, Please CP, et al. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J Theor Biol*. 2006;238(4):962–974. doi: 10.1016/j.jtbi.2005.07.005
- Barkovich AJ, Patay Z. Metabolic, toxic and inflammatory brain disorders. In: Barkovich A.J., Raybaud C., eds. *Pediatric neuroimaging*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. P. 81–239.
- Dekaban AS, Constantopoulos G. Mucopolysaccharidosis type I, II, IIIA and V: pathological and biochemical abnormalities in the neural and mesenchymal elements of the brain. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1977;39(1):1–7. doi: 10.1007/BF00690379
- Alqahtani E, Huisman TA, Boltshauser E, et al. Mucopolysaccharidoses type I and II: new neuroimaging findings in the cerebellum. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(2):211–217. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.11.014
- Zafeiriou DI, Batziou SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(1):5–13. doi: https://doi.org/10.3174/ajnr.A2832
- Manara R, Priante E, Grimaldi M, et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(3):763–780. doi: 10.1007/s10545-011-9317-5
- Lee C, Dineen TE, Brack M, et al. The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(6):1285–1292.
- Finn CT, Vedolin L, Schwartz IV, et al. Magnetic resonance imaging findings in Hunter syndrome. *Acta Paediatr*. 2008;97(457):61–68. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00646.x
- Beck M, Cole G. Disc oedema in association with Hunter's syndrome: ocular histopathological findings. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(8):590–594. doi: 10.1136/bjo.68.8.590
- Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in mucopolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1029–1033. doi: 10.3174/ajnr.A0510
- Shapiro E, Guler OE, Rudser K, et al. An exploratory study of brain function and structure in mucopolysaccharidosis type I: long term observations following hematopoietic cell transplantation (HCT). *Mol Genet Metab*. 2012;107(1-2):116–121. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.07.016
- Kumar M, Nasrallah IM, Kim S, et al. High-resolution magnetic resonance microscopy and diffusion tensor imaging to assess brain structural abnormalities in the murine mucopolysaccharidosis VII model. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(1):39–49. doi: 10.1097/NEN.0000000000000023
- Satzer D, DiBartolomeo C, Ritchie MM, et al. Assessment of dysmyelination with RAFFn MRI: application to murine MPS I. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116788. doi: 10.1371/journal.pone.0116788
- Barone R, Parano E, Trifiletti RR, et al. White matter changes mimicking a leukodystrophy in a patient with mucopolysaccharidosis: characterization by MRI. *J Neurol Sci*. 2002;195(2):171–175. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00014-x
- Rasalkar DD, Chu WC, Hui J, et al. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *Br J Radiol*. 2011;84(1001):469–477. doi: 10.1259/bjr/59197814
- White KK, Harmatz P. Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(1):47–56. doi: 10.3233/PRM-2010-0102
- Aldenhoven M, Sakkars RJ, Boelens J, et al. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1659–1665. doi: 10.1136/ard.2008.095315
- Mankin HJ, Jupiter J, Trahan CA. Hand and foot abnormalities associated with genetic diseases. *Hand (NY)*. 2011;6(1):18–26. doi: 10.1007/s11552-010-9302-8

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Ярмола Игорь Игоревич, врач-рентгенолог;
адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2,
стр. 1; e-mail: Lord_Dukich@bk.ru; eLibrary SPIN: 5591-8066;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1272-5119

Соавторы:

Аникин Анатолий Владимирович, к.м.н.;
e-mail: anikacor@gmail.com; eLibrary SPIN: 7592-1352

Любовь Евгеньевна Фомина, ординатор;
e-mail: love.fomina@mail.ru

AUTHORS INFO

Igor I. Yarmola, Radiologist; address: 2, b. 1,
Lomonosovsky prospekt, Moscow, 119991, Russia;
e-mail: Lord_Dukich@bk.ru; eLibrary SPIN: 5591-8066;
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1272-5119

Anatoly V. Anikin, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: anikacor@gmail.com; eLibrary SPIN: 7592-1352

Lyubov E. Fomina, Resident of Radiology Department;
e-mail: love.fomina@mail.ru