

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК 616-07.271:616-008.9:616-089

СТЕНОЗ НА УРОВНЕ БОЛЬШОГО ЗАТЫЛОЧНОГО ОТВЕРСТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ: ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Степаненко А. В.¹, Денисова К. А.¹, Степаненко В. В.²,
Шаповалов А. С.³, Сысоев К. В.³, Ким А. В.³

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Corresponding author:

Степаненко Александр Витальевич,
Военно-медицинская академия имени
С. М. Кирова,
ул. Академика Лебедева, д. 6ж,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: av.step@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2024
и принята к печати 21.03.2024.

ABSTRACT

Синдромы цервико-медуллярной компрессии и атлантоаксиальной дислокации являются доминирующими клиническими проявлениями мукополисахаридозов на краниовертебральном уровне. В обзоре приводится анализ зарубежных и российских литературных источников, касающийся современных аспектов диагностики, нейрохирургической коррекции стеноза на краниовертебральном уровне у пациентов с разными типами мукополисахаридозов. Представлены существующие хирургические подходы к определению показаний и выбору метода хирургического лечения, а также некоторые аспекты применения заместительной ферментной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Продемонстрировано многообразие вариантов хирургической коррекции поражений позвоночника на краниовертебральном уровне у пациентов с разными типами мукополисахаридозов, однако описанные рекомендации можно рассматривать с точки зрения традиций клиник или личного опыта хирургов, но не как признанные стандарты лечения. Требуется дальнейшее накопление отдельных наблюдений или клинических серий для проведения сравнительного анализа эффективности различных подходов на достаточно большом и однородном материале для определения стандартов диагностики и лечения краниовертебральной патологии у пациентов с мукополисахаридозами.

Ключевые слова: атлантоаксиальная нестабильность, атлантоаксиальная фиксация, краниовертебральная область, мукополисахаридоз, стеноз большого затылочного отверстия, цервико-медуллярная декомпрессия.

Для цитирования: Степаненко А.В., Денисова К.А., Степаненко В.В. и др. Стеноз на уровне большого затылочного отверстия у пациентов с мукополисахаридозом: диагностика и хирургическое лечение. Обзор литературы. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(2):96-105. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-96-105. EDN: QNXFZC

FORAMEN MAGNUM STENOSIS IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSES: DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT. REVIEW OF LITERATURE

Stepanenko A. V.¹, Denisova K. A.¹, Stepanenko V. V.²,
Shapovalov A. S.³, Sysoev K. V.³, Kim A. V.³

¹ Military medical academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² City Multifield Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Контактная информация:

Stepanenko Aleksandr V.,
Military medical academy named after
S. M. Kirov,
Akademika Lebedeva str., 6G, Saint
Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: av.step@mail.ru

Received 20 February 2024; accepted
21 March 2024.

РЕЗЮМЕ

Cervico-medullary compression and atlantoaxial dislocation syndromes are the dominant clinical manifestations of mucopolysaccharidoses at the craniovertebral level. The review provides an analysis of international literary sources concerning modern aspects of diagnosis and neurosurgical correction of the foramen magnum stenosis in patients with different types of mucopolysaccharidoses. The existing surgical approaches to determining the indications and choosing the method of surgical treatment and some aspects of the use of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation are presented. A variety of options for surgical correction of pathology at the craniovertebral level have been demonstrated in patients with different types of mucopolysaccharidosis, however the described recommendations can be considered from the point of view of traditions of the hospitals or personal experience of surgeons, but not as recognized standards of treatment this pathology. Further accumulation of individual observations or clinical series is required to conduct a comparative analysis of the effectiveness of various approaches on a sufficiently large and homogeneous material to

determine standards for the diagnosis and treatment of craniovertebral junction pathology in patients with mucopolysaccharidoses.

Key words: atlantoaxial fixation, atlantoaxial instability, cervico-medullary decompression, craniovertebral level, foramen magnum stenosis, mucopolysaccharidosis.

For citation: Stepanenko AV, Denisova KA, Stepanenko VV, et al. Foramen magnum stenosis in patients with mucopolysaccharidoses: diagnosis and surgical treatment. Review of literature. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(2):96-105. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-2-96-105. EDN: QNXFZC

Список сокращений: ГАГ — гликозаминогликаны, ЗФТ — заместительная ферментная терапия, КТ — компьютерная томография, МВП — моторные вызванные потенциалы, МПС — мукополисахаридоз, МРТ — магнитно-резонансная томография, СМ — спинной мозг.

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) относятся к лизосомальным болезням накопления, которые в свою очередь объединяют общую группу орфанных наследственных метаболических нарушений. Среди довольно большого числа заболеваний данной группы МПС встречаются несколько чаще, чем другие редкие патологии [1].

Заболеваемость различными типами МПС колеблется в зависимости от географического и этнического происхождения. По некоторым оценкам, она составляет от 1/25 000 до 1/30 000 новорожденных. Наиболее распространенным является МПС I типа и встречается с частотой от 0,69 до 1,66 на 100 000 новорожденных [2, 3]. К клиническим проявлениям МПС, помимо прочих, относят синдром цервикомедуллярной компрессии и атлантоаксиальную дислокацию. В своей работе мы приводим анализ литературы, касающийся некоторых аспектов диагностики и лечения данных синдромов у пациентов с МПС разного возраста, в частности, существующие подходы к определению показаний и выбору метода хирургического лечения [4, 5].

Поражение позвоночника встречается при большинстве МПС, хотя и с большой вариабельностью по частоте [6]. Аномалии позвоночника и основания черепа, а также отложение гликозаминогликанов (ГАГ) в мозговых оболочках и поддерживаю-

щих связках часто вызывают атлантоаксиальную нестабильность и/или дислокацию, которые могут привести к сдавлению нижних отделов ствола и верхних отделов спинного мозга (СМ) с развитием компрессионной миелопатии. Переходные анатомические зоны: краниовертебральная область и груднопоясничный отдел позвоночника, являются двумя основными анатомическими зонами, где встречается сдавление СМ [7–9].

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗНОВИДНОСТЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ

В зависимости от характера ферментативного дефекта выделяют несколько основных типов МПС:

МПС I типа вызывается дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы, включающего ген IDUA, расположенный на хромосоме 4p16. Это заболевание подразделяется на три гетерогенных фенотипа, называемых синдромами G. Hurler, G. Hurler–H. G. Scheie и H. G. Scheie. Дефицит фермента альфа-L-идуронидазы приводит к накоплению ГАГ в различных тканях организма, вызывая широко распространенную полиорганную дисфункцию [10]. Основные клинические проявления данного типа МПС: низкий рост, грубые черты лица, макроцефалия, макроглоссия, полные губы, густые сросшиеся брови, помутнение роговицы, глаукома, сообщающаяся гидроцефалия, сдавление СМ, туннельный синдром запястья, тугоухость различной степени выраженности, гепатоспленомегалия, обструкция дыхательных путей с последующим апноэ, заболевания сердечно-сосудистой системы, пупочные и паховые грыжи, контрактуры крупных и мелких суставов [7, 11].

К МПС II типа относится синдром С. Hunter, возникающий из-за снижения активности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, что связано с мутацией гена IDS в хромосоме Xq28 [10]. В результате прогрессирующего лизосомального накопления ГАГ в тканях и органах (печень, селезенка, сердце, кости, дыхательные пути) происходит нарушение функции клетки, включая изменение внутриклеточного гомеостаза кальция, нарушение аутофагии и воспаление. Данные процессы приводят к мультисистемным проявлениям заболевания с вовлечением опорно-двигательной, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем [7, 12].

К МПС III типа относится синдром S. Sanfilippo, характеризующийся множественной ферментативной недостаточностью, которая включает гепаран-N-сульфатазу (IIIA), альфа-N-ацетилглюкозаминидазу (IIIB), альфа-глюкозаминидацетилтрансферазу (IIIC) и N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазу (IIID), вызывающей накопление гепарансульфата [10, 13]. По своим клиническим проявлениям варианты весьма схожи, но могут варьироваться в зависимости от фенотипа. Дети обычно достигают нормального роста, а внешние изменения не так явно выражены, как при других типах МПС. Кроме того, развивается макроглоссия и долихоцефалия, наблюдается увеличение волосистого покрова по всему телу [11].

МПС IV типа, или синдром L. Morquio бывает двух типов: тип IVA возникает из-за дефицита N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (мутация в гене GALNS, расположенном на 16q24 хромосоме), тип IVB (встречается крайне редко) возникает из-за дефицита фермента β -галактозидазы (мутация в гене GLB1, расположенном на 3p21 хромосоме) и сопровождается накоплением кератансульфата [10]. Результат накопления данных ГАГ приводит к системной скелетной дисплазии, включая низкий рост, нестабильность шейного отдела позвоночника со сдавлением СМ, килевидную деформацию груди, кифосколиоз, варусную деформацию нижних конечностей, гипермобильность суставов и аномальную походку. Имеется высокая частота сужения трахеи у детей и молодых взрослых с МПС IVA типа, тяжесть которого увеличивается с возрастом. Пациенты с тяжелой обструкцией трахеи подвержены риску смерти от апноэ во сне и сопутствующих осложнений [7, 14].

К МПС VI типа относится синдром P. Maroteaux–M. E. J. Lamy, возникающий в результате накопления дерматансульфата и хондроитин-4-сульфата, связанного с дефицитом фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (мутация в гене ARSB, расположенном на 5q11 хромосоме)

[10]. Классические клинические проявления синдрома представлены поражением костно-суставной системы с множественными дизостозами, низким ростом и двигательной дисфункцией. Кроме того, довольно часто отмечаются оториноларингологические и глазные проявления (помутнение роговицы), а также ородентальные аномалии. Наконец, при МПС VI типа присутствуют и другие признаки, такие как органомегалия и сердечно-дыхательная недостаточность, типичные для мукополисахаридозов в целом [7, 15–18].

В результате дефицита β -галактозидазы, связанного с мутацией в гене GUSB (7q11 хромосома), происходит накопление хондроитин-4-сульфата, хондроитин-6-сульфата, дерматан и гепарансульфатов, что приводит к МПС VII типа, или синдрому William S. Sly [10]. Клиническая картина и начало заболевания могут значительно различаться. У пациентов с проявлениями заболевания в детском возрасте обычно наблюдаются легкие скелетные аномалии, грубые черты лица и помутнение роговицы. Если заболевание проявляет себя при рождении, обычно отмечается низкий рост, скелетная дисплазия, гепатоспленомегалия, макроцефалия, гипертрофия десен, грыжи, частые ушные инфекции и когнитивные отклонения. Более того, водянка плода, аномальное скопление жидкости организма в нескольких тканях, является отличительной особенностью МПС VII типа [7, 19].

МПС IX типа, или синдром M. R. Natowicz является чрезвычайно редким из всех типов МПС и возникает из-за дефицита фермента гиалуронидазы, приводящего к накоплению гиалуронана (мутация в гене HYAL1, расположенном на 3p21 хромосоме) [10]. Первого пациента с синдромом M. R. Natowicz описали в 1996 г., с периакулярными образованиями мягких тканей и узловой гиперплазией, низким ростом и эрозиями вертлужной впадины, что является патогномичным признаком для данного типа МПС. Скелетные и суставные проявления часто встречаются при МПС IX типа в соответствии с биологической функцией гиалуронана. Другие симптомы могут включать низкий рост, кисты, частые ушные инфекции и расщелину неба [11, 20].

АТЛАНТОАКСИАЛЬНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ И ДИСЛОКАЦИЯ — ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Выраженность нейроортопедических нарушений коррелирует с типом МПС и связана с активностью заболевания. Атлантоаксиальная нестабильность часто наблюдается при МПС IV типа, за ней следуют МПС VI и I типов. Груднопоясничный

кифоз является хорошо известным признаком МПС I типа, но также часто встречается при МПС II, IV и VI типов. Стеноз шейного отдела позвоночника широко диагностируется при всех типах МПС, за исключением МПС III типа [7, 9, 21].

Смещение атланта относительно аксиса может происходить кпереди, кзади, латерально или в комбинации. Для верификации и уточнения характера смещения используют боковые рентгеновские снимки, выполненные с функциональными пробами (сгибание/разгибание шейного отдела позвоночника) [7, 22]. Атлантоаксиальную нестабильность оценивают на рентгенограммах, используя тест ADI (atlantodental interval — атлантодентальный интервал). Значение ADI для диагностики нестабильности составляет $> 2,5$ – 3 мм для взрослых и $> 4,5$ – 5 мм для детей, а также его отличие более чем на 2 мм в боковой проекции при сгибании и разгибании [22, 23]. У многих пациентов с атлантоаксиальной нестабильностью, страдающих МПС IVA типа, наблюдается характерная аномалия — гипоплазия зубовидного отростка, или зубовидная кость. Наличие зубовидной кости способствует формированию атлантоаксиальной нестабильности, а при прогрессировании — атлантоаксиальной дислокации, что в свою очередь приводит к сдавлению СМ на краниовертебральном уровне [7–9].

Компрессия СМ между зубом С2 позвонка и задней дугой С1 при гиперфлексии и гиперэкстензии может вызвать базилярную инвагинацию, которая часто ведет к необратимым повреждениям СМ, дыхательной недостаточности с тетрапарезом и внезапной смерти пациента. Оценка гипоплазии зубовидного отростка С2 позвонка более информативна при компьютерной томографии (КТ), чем при магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгенографии, поскольку последние не позволяют выявить отсутствие окостенения [24].

У некоторых пациентов с базилярной инвагинацией и увеличенными сосцевидными отростками затылочных костей, что типично для МПС IVA типа, уровень С1–С2 на боковых рентгенограммах визуализируется нечетко, что ограничивает полезность данного исследования [8].

СИНДРОМ СДАВЛЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА — ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Сдавление СМ является частым осложнением поражения позвоночника при МПС и затрагивает несколько уровней СМ, но чаще всего встречается на краниовертебральном уровне. Авторы сообщают, что существуют два этиопатологических механизма, объясняющих формирование сдавления

в области краниовертебрального перехода: стеноз позвоночного канала, связанный с очаговым или многоуровневым утолщением соединительной ткани внутри канала, вызванным отложением ГАГ в мозговых оболочках, задней продольной и желтой связках, а также атлантоаксиальная нестабильность и дислокация, связанные с дисплазией зубовидного отростка и слабостью связок [7, 8].

У большинства пациентов первым симптомом сдавления СМ является онемение обеих рук. Тест на разгибание считается положительным, если пациент чувствует онемение обеих рук при разгибании шеи [24]. Компрессия СМ на краниовертебральном уровне также вызывает неврологические нарушения, которые могут проявляться неустойчивой походкой, частыми падениями, слабостью верхних и нижних конечностей, дизестезией, дисфункцией мочевыделительной системы, параличом и может привести к внезапной смерти [25, 26]. МРТ является методом выбора при подозрении на стеноз позвоночного канала, поскольку позволяет визуализировать структуры позвоночника и их взаимоотношения со спинным мозгом с целью определения компрессии или выявления очага измененного МР-сигнала, верификация которых является абсолютным показанием к хирургической коррекции [22]. Mackenzie W. G. с соавторами считают, что минимально достаточное МРТ сканирование включает взвешенные T1- и T2-изображения, полученные в аксиальной и сагиттальной плоскостях. При этом необходимо визуализировать весь позвоночный канал в зоне сканирования, включив в исследование область от задней черепной ямки до середины крестообразного возвышения внутренней поверхности затылочной кости [27]. Патогномичным признаком абсолютного стеноза шейного отдела позвоночника по данным МРТ является отсутствие «ликворной прослойки» вокруг СМ [26]. Объем резервных ликворных пространств позвоночного канала в аксиальной плоскости на уровне С1 позвонка, в соответствии с правилом Steele (правило «трех третей»), должен занимать 1/3. При изменении этих соотношений по данным МРТ констатируется атлантоаксиальная дислокация [28].

Динамическая МРТ (сгибание/разгибание), которую Charrow J. с соавторами рекомендуют проводить каждый год, является весьма информативным методом исследования, поскольку позволяет оценить степень и протяженность стеноза шейного отдела позвоночника. Сагиттальная и аксиальная проекции при МРТ в T2-взвешенных изображениях при сгибании/разгибании могут дать полезную информацию для проведения предопераци-

онного планирования (оценка резервного для СМ пространства), при этом целесообразно заранее проверить допустимые пределы сгибания и разгибания шейного отдела позвоночника. Необходимо помнить, что любая процедура, при которой проводят манипуляции с головой и шеей пациента под наркозом, сопряжена с риском повреждения СМ и представляет опасность для жизни [29].

При необходимости выполнения КТ в раннем возрасте используются соответствующие костные и мягкотканые фильтры визуализации, которые обеспечивают точное измерение костной части позвоночного канала, помогают оценить плотность мягкотканых компонентов зоны стеноза, а также позволяют продемонстрировать дисплазию хряща зуба С2. Данные КТ дают возможность более точно оценить участие зуба С2 в формировании стеноза шейного отдела позвоночника. Точное измерение костных структур (оценка размера и плотности ножек) должно быть выполнено на этапе предоперационного планирования. Несмотря на высокую информативность, КТ предполагает воздействие большой дозы радиации, по этой причине исследование следует проводить с осторожностью у маленьких детей [22, 26].

Перед хирургическим вмешательством рекомендуется проведение КТ-ангиографии для определения хода позвоночных артерий на уровне С1 и С2 позвонков, так как позвоночная артерия может иметь высокое расположение (*high-riding vertebral artery*) ввиду индивидуальных анатомических особенностей, что особенно важно для пациентов с пороками развития, а также для измерения ножек дуги С2 позвонка с целью оценки возможности применения транспедикулярных винтов С1/С2. Если по данным КТ-ангиографии выявляется аномалия хода позвоночной артерии или величина ножек дуги С2 не позволяет использовать транспедикулярные винты, это заранее учитывается при выборе метода фиксации [26].

ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ И МЕТОДЫ

Хирургическое лечение должно включать решение двух задач: декомпрессию СМ и стабилизацию краниовертебрального отдела. Liu H. T. и соавторы полагают, что из-за редкой встречаемости мукополисахаридозов не существует единого мнения относительно показаний и сроков хирургического вмешательства, однако на основании их личного анализа и клинического опыта они предложили выделить ряд показаний. К ним относятся: усиление компрессии СМ на шейном уровне при МРТ

с верификаций (или без нее) очага измененного МР-сигнала, признаки нестабильности шейного отдела на КТ или рентгенограммах при динамическом исследовании сгибания/разгибания в боковой проекции, прогрессирующие клинические неврологические признаки при отсутствии отрицательной динамики по данным рентгенологического исследования. Также у детей с отсутствием зубовидного отростка хирургическое вмешательство должно проводиться незамедлительно, поскольку данное состояние сопряжено с высоким риском атлантаксиального вывиха [26].

По опыту Giussani С. и соавторов, хирургическое вмешательство показано в случаях выраженного сужения позвоночного канала и полной облитерации перимедуллярных субарахноидальных пространств (САП) < 1 мм, уменьшения размеров позвоночного канала на уровне С1 и С2 позвонков более чем на 50 % и МРТ признаков нестабильности (стеноз позвоночного канала и сдавление СМ). Более того, у очень маленьких пациентов они рекомендуют отложить время операции до 3 лет, чтобы добиться достаточного созревания кости. Авторы полагают, что задняя декомпрессия на уровне краниовертебральной области может быть достаточной лишь у отдельных взрослых пациентов с полностью оссифицированным зубом и отсутствием рентгенологических признаков нестабильности. Они рекомендуют выполнение задней декомпрессии СМ и С0–С1–С2 спондилодеза в большинстве случаев, поскольку все пациенты с МПС имеют конститутивную слабость соединительной ткани даже при отсутствии подозрительной рентгенологической картины (за исключением болезни L. Morquio). При задней декомпрессии СМ на краниовертебральном уровне требуется удаление заднего полукольца С1, края затылочной кости, утолщенной желтой связки, что может усугубить нестабильность краниовертебрального перехода [25, 30].

Многие авторы рекомендуют сочетать переднюю (микрохирургическую трансоральную или эндоскопическую трансназальную) декомпрессию СМ на краниовертебральном уровне с окципито-спондилодезом (С0–С2 или С0–С3–С4–С5) пациентам с МПС IVA типа [31–33].

Goel A. представляет свою персональную серию больных, прооперированных по авторской методике, с применением distraction и межфасеточной фиксации С1–С2. В этой серии никому из пациентов не выполнялась задняя декомпрессия, а сдавление устранялось посредством фасеточной (С1–С2) distraction, что позволяло низвести зуб С2 из большого затылочного отверстия вниз и зафиксировать [34].

В тех случаях, когда необходимо выполнить протяженную заднюю декомпрессию, то методом выбора является ламинопластика шейного отдела позвоночника, чтобы в дальнейшем избежать нестабильности и фиброза по сравнению с тотальной ламинэктомией [24].

Использование различных модификаций трансартрикулярной и транспедикулярной винтовой фиксации C1–C2 активно применяется с 1970-х гг. Эти технологии обеспечивают прочную интраоперационную фиксацию оперируемых позвоночно-двигательных сегментов и способствуют формированию артродеза [26].

Goel A. и соавторы использовали конструкцию (C1 lateral mass–C2 pars), соединенную задними шейными пластинами, для достижения задней фиксации, а Harms J. и коллеги затем модифицировали методику Goel A. Harms J. использовал пары винтов для фиксации в боковые массы C1 и транспедикулярно в C2 позвонки, соединенные вертикально стержнями, для достижения жесткой фиксации. Эта технология обеспечивает надежную интраоперационную фиксацию и снижает риск интраоперационных повреждений C2 корешка и позвоночной артерии. Методика по Harms J. получила широкое признание у спинальных хирургов во всем мире и считается золотым стандартом [26, 34, 35].

Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг с использованием соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) и моторных вызванных потенциалов (МВП) является стандартом при хирургическом лечении этой категории пациентов, что обеспечивает безопасность хирургического вмешательства. Нейрофизиологические изменения во время операции могут свидетельствовать о прямом повреждении СМ или его сосудов, ишемии из-за гипотензии, потери крови, применения анестетиков или изменения положения. Раннее выявление этих изменений может предотвратить необратимые неврологические повреждения [21].

Транскраниальные МВП активируют двигательные пути и вызывают регистрируемое двигательное сокращение (мышечный МВП) и потенциал действия нерва (D-волна). При спинальной хирургии потеря мышечного МВП без изменения зубца D более чем на 50 % связана только с преходящим неврологическим дефицитом. Регистрация D-волны затруднена, и уменьшение амплитуды на 50 % и более предложено считать значительным [22].

Больные, страдающие МПС, относятся к числу наиболее сложных с анестезиологической точки зрения и требуют тщательной предоперационной подготовки, так как инфильтрация ГАГ может вызывать стеноз трахеи. Следует помнить о специфических

клинических проявлениях у таких пациентов (ограниченное открывание рта, макроглоссия, короткий и ригидный шейный отдел позвоночника, гипертрофированные миндалины и надгортанник, обильное слюноотделение), что обусловлено отложением ГАГ в мягких тканях и слизистых оболочках [7, 36–38]. Использование гибкой бронхоскопии верхних и нижних дыхательных путей во время анестезиологического обеспечения показало, что наиболее частыми (72 %) местами отложения ГАГ были верхние дыхательные пути, в 31 % выявлена ларингомаляция [39].

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОВ

Существующие в настоящее время методы консервативного лечения МПС включают в себя терапию гемопоэтическими стволовыми клетками, заместительную ферментную терапию (ЗФТ), таргетную генную терапию и субстрат-депривационную терапию. Хотя во всех указанных подходах был достигнут тот или иной прогресс, клинически одобренные методы лечения МПС в настоящее время ограничиваются трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ЗФТ [40].

Внутривенная заместительная ферментная терапия приводит к частичному ответу со стороны мягких тканей и улучшению повседневной активности пациентов с МПС I, II, IVA, VI и VII типов. Но поскольку истинный фермент не проникает через гематоэнцефалический барьер, то ЗФТ оказывает очень ограниченное влияние на аваскулярные поражения костей, хрящей и центральную нервную систему (ЦНС). В настоящее время проводятся клинические исследования по оценке эффективности интратекального введения через систему Ommaya при ЗФТ. ТГСК является стандартом лечения пациентов с МПС I типа в возрасте до 2 лет или без поражения ЦНС и обеспечивает терапевтический эффект у пациентов с МПС II, IVA, VI и VII типов, особенно при лечении на ранней стадии заболевания [41].

Несмотря на то, что данные методы имеют некоторые преимущества в замедлении прогрессирования заболевания, у них также есть ряд ограничений. ЗФТ сопряжена с необходимостью еженедельных инъекций, ввиду короткой циркуляции препарата в крови и ограниченного проникновения в очаги поражения костного аппарата и ЦНС. ТГСК является более эффективным методом, однако может применяться не у всех пациентов из-за ограниченной доступности подходящих доноров и риска

смертности, обусловленного реакцией «трансплантат против хозяина», инфекционными заболеваниями и рядом других осложнений [41].

Nakamura-Utsunomiya A. и коллеги показали, что у ребенка с МПС IVA типа в течение второго года ЗФТ развилась компрессия СМ на уровне С1 позвонка с последующей нестабильностью атлантоаксиального сустава. Первым этапом проведена декомпрессионная операция, и только позже была выполнена инструментальная фиксация, поскольку костные структуры изначально были слишком малы из-за возраста пациента. Авторы предлагают последовательность в сроках применения хирургического лечения и ЗФТ у таких пациентов [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование стеноза на уровне большого затылочного отверстия наиболее характерно для пациентов с мукополисахаридозами IV и VI типов. Наиболее драматичными клиническими проявлениями характеризуется цервико-медуллярная компрессия на уровне большого затылочного отверстия. Это вполне объяснимо с точки зрения теории отложения ГАГ в мозговых оболочках и суставно-связочном аппарате, что приводит к формированию атлантоаксиальной дислокации, компрессионной миелопатии с возможным развитием каскада порой несовместимых с жизнью осложнений. Хирургическая коррекция при мукополисахаридозах абсолютно показана пациентам с клиническими проявлениями сдавления СМ на краниовертебральном уровне и нестабильностью с высоким риском вторичных нейроортопедических нарушений. При хирургическом лечении важно учитывать всё многообразие аномальных анатомических особенностей пациентов с мукополисахаридозами перед выполнением манипуляций, чтобы минимизировать вероятность осложнений.

Завершая краткий обзор литературы, мы отмечаем многообразие вариантов тактики хирургической коррекции нейроортопедических осложнений, возникающих при мукополисахаридозах. Однако представленные рекомендации можно рассматривать с точки зрения традиций клиник или личного опыта хирургов, но не как признанные стандарты лечения.

Требуется дальнейшее накопление отдельных наблюдений или клинических серий для сравнительного анализа эффективности различных подходов на достаточно большом и однородном материале для определения стандартов диагностики и лечения стеноза позвоночника у пациентов с МПС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med.* 2018 Dec;6(24):476. DOI: 10.21037/atm.2018.11.39. PMID: 30740407; PMCID: PMC6331358.
2. Çelik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, et al. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics (Basel).* 2021 Feb 10;11(2):273. DOI: 10.3390/diagnostics11020273. PMID: 33578874; PMCID: PMC7916572.
3. Michaud M, Belmatoug N, Catros F, et al. Mucopolysaccharidoses: quand y penser? [Mucopolysaccharidosis: A review]. *Rev Med Interne.* 2020 Mar;41(3):180–188. French. DOI: 10.1016/j.revmed.2019.11.010. Epub 2020 Jan 17. PMID: 31959364.
4. Burtsev AV, Gubin AV, Ryabykh SO, et al. Syndromic approach in assessing the surgical pathology of the cervical spine. *Genij Ortopedii.* 2018. T. 24. No 2. P. 216–220. In Russian [Бурцев А.В., Губин А.В., Рябых С.О. и др. Синдромальный подход при оценке хирургической патологии шейного отдела позвоночника // Гений ортопедии. 2018. Т. 24. № 2. С. 216–22]. DOI 10.18019/1028-4427-201824-2-216-220.
5. Shulev Y, Stepanenko V. Functional and resection decompression in craniovertebral pathology. *Neurosurgery.* 2015;(2):107–108. In Russian [Шулёв Ю.А., Степаненко В.В. Функциональные и резекционные декомпрессии при краниовертебральной патологии: обоснование выбора и исходы хирургической коррекции. *Нейрохирургия.* 2015;(2):107–108].
6. Peck SH, Casal ML, Malhotra NR, et al. Pathogenesis and treatment of spine disease in the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2016 Aug;118(4):232–43. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.06.002. Epub 2016 Jun 4. PMID: 27296532; PMCID: PMC4970936.
7. Buchinskaya NV, Kostik MM, Chikova IA, et al. Skeletal manifestations for mucopolysaccharidoses of different types // *Genii ortopedii.* 2014. № 2. С. 81–90. In Russian [Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А. и др. Скелетные проявления при мукополисахаридозах различных типов // Гений ортопедии. 2014. № 2. С. 81–90].
8. Crostelli M, Mazza O, Mariani M, et al. Spine challenges in mucopolysaccharidosis. *Int Orthop.* 2019 Jan;43(1):159–167. DOI: 10.1007/s00264-018-4143-0. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30218179.
9. Ochirova PV, Ryabykh SO, Ryabykh TV. Features of surgical treatment of spinal pathology in a patient with Hurler syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2021;18(1):23–30. In Russian [Очирова П.В., Рябых С.О.,

Рябых Т.В. Особенности хирургического лечения патологии позвоночника у пациента с синдромом Гурлер. *Педиатрическая фармакология*. 2021;18(1):23–30]. <https://doi.org/10.15690/pf.v18i1.2221>

10. Nagpal R, Goyal RB, Priyadarshini K, et al. Mucopolysaccharidosis: A broad review. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Jul;70(7):2249–2261. DOI: 10.4103/ijo.IJO_425_22. PMID: 35791104; PMCID: PMC9426054.

11. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJ, Arias Flórez JS, et al. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev Chil Pediatr*. 2016 Jul-Aug;87(4):295–304. Spanish. doi:10.1016/j.rchipe.2015.10.004. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26613630.

12. Mohamed S, He QQ, Singh AA, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Clinical and biochemical aspects of the disease and approaches to its diagnosis and treatment. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. 2020; 77:71–117. DOI: 10.1016/bs.accb.2019.09.001. Epub 2019 Oct 26. PMID: 33004112.

13. Ozkinay F, Emecen DA, Kose M, et al. Clinical and genetic features of 13 patients with mucopolysaccharidosis type IIIB: Description of two novel NAGLU gene mutations. *Mol Genet Metab Rep*. 2021 Mar 12; 27:100732. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100732. PMID: 33747789; PMCID: PMC7966861.

14. Khan S, Alméciga-Díaz CJ, Sawamoto K, et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab*. 2017 Jan-Feb;120(1-2):78–95. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.007. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27979613; PMCID: PMC5293636.

15. Harmatz P, Shediak R. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017 Jan 1;22(3):385–406. DOI: 10.2741/4490. PMID: 27814620.

16. Nicolas-Jilwan M, AlSayed M. Mucopolysaccharidoses: overview of neuroimaging manifestations. *Pediatr Radiol*. 2018 Sep;48(10):1503–1520. DOI: 10.1007/s00247-018-4139-3. Epub 2018 May 11. PMID: 29752520.

17. Kantaputra PN, Kayserili H, Güven Y, et al. Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Mar;37(2):263–8. DOI: 10.1007/s10545-013-9645-8. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23974652.

18. Ballıkaya E, Eymirli PS, Yıldız Y, et al. Oral health status in patients with mucopolysaccharidoses. *Turk J Pediatr*. 2018;60(4):400–406. DOI: 10.24953/turkjp.2018.04.007. PMID: 30859764.

19. Montañó AM, Lock-Hock N, Steiner RD, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet*. 2016 Jun;53(6):403–18. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103322. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26908836; PMCID: PMC4893087.

20. Zhou J, Lin J, Leung WT, et al. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res*. 2020 Feb;9(1):1–9. DOI: 10.5582/iridr.2020.01011. PMID: 32201668; PMCID: PMC7062595.

21. Alden TD, Amartino H, Dalla Corte A, et al. Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2017 Dec;122S:41–48. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.09.011. Epub 2017 Sep 28. PMID: 29153846.

22. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Mar;36(2):339–55. DOI: 10.1007/s10545-013-9586-2. Epub 2013 Feb 6. PMID: 23385297; PMCID: PMC3590412.

23. Abramov AS, Ternovoi SK, Serova NS. Possibilities of X-Ray diagnostic methods in assessing instability of the spinal motor segments of the cervical spine // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019. No. 3. In Russian [Абрамов А.С., Терновой С.К., Серова Н.С. Возможности рентгеновских методов диагностики в оценке нестабильности позвоночно-двигательных сегментов шейного отдела позвоночника // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 3]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28811> (20 мая 2019г.)

24. Terai H, Nakamura H. Surgical Management of Spinal Disorders in People with Mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 10;21(3):1171. DOI: 10.3390/ijms21031171. PMID: 32050679; PMCID: PMC7037985.

25. Giussani C, Guida L, Canonico F, et al. Cerebral and occipito-atlanto-axial involvement in mucopolysaccharidosis patients: clinical, radiological, and neurosurgical features. *Ital J Pediatr*. 2018 Nov 16;44(Suppl 2):119. DOI: 10.1186/s13052-018-0558-x. PMID: 30442179; PMCID: PMC6238297.

26. Liu HT, Song J, Zhou FC, et al. Cervical spine involvement in pediatric mucopolysaccharidosis patients: Clinical features, early diagnosis, and surgical management. *Front Surg*. 2023 Jan 6; 9:1059567. doi: 10.3389/fsurg.2022.1059567. PMID: 36684186; PMCID: PMC9852728.

27. Mackenzie WG, Dhawale AA, Demczko MM, et al. Flexion-extension cervical spine MRI in children with skeletal dysplasia: is it safe and effective? *J Pediatr Orthop*. 2013 Jan;33(1):91–8. DOI: 10.1097/BPO.0b013e318279c51f. PMID: 23232386.

28. Lacy J, Bajaj J, Gillis CC. Atlantoaxial Instability. 2023 Jun 12. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30137847.

29. Charrow J, Alden TD, Breathnach CA, et al. Diagnostic evaluation, monitoring, and perioperative management of spinal cord compression in patients with Morquio syndrome. *Mol Genet Metab*. 2015 Jan;114(1):11–

8. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.10.010. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25496828.
30. Sganzerla EP, Giussani C, Grimaldi M, et al. Craniovertebral junction pathological features and their management in the mucopolysaccharidoses. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2014; 40:313–31. DOI: 10.1007/978-3-319-01065-6_11. PMID: 24265052.
31. Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 23;21(4):1517. DOI: 10.3390/ijms21041517. PMID: 32102177; PMCID: PMC7073202.
32. Dlouhy BJ, Dahdaleh NS, Menezes AH. Evolution of transoral approaches, endoscopic endonasal approaches, and reduction strategies for treatment of craniovertebral junction pathology: a treatment algorithm update. *Neurosurg Focus.* 2015 Apr;38(4): E8. DOI: 10.3171/2015.1.FOCUS14837. PMID: 25828502.
33. S Dickman CA, Apostolides PJ, Karahalios DG. Surgical techniques for upper cervical spine decompression and stabilization. *Clin Neurosurg.* 1997; 44:137–60. PMID: 10080006.
34. Goel A, Laheri V. Plate and screw fixation for atlanto-axial subluxation. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;129(1-2):47–53. DOI: 10.1007/BF01400872. PMID: 7998495.
35. Harms J, Melcher RP. Posterior C1-C2 fusion with polyaxial screw and rod fixation. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001 Nov 15;26(22):2467–71. DOI: 10.1097/00007632-200111150-00014. PMID: 11707712.
36. Moretto A, Bosatra MG, Marchesini L, et al. Anesthesiological risks in mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 16;44(Suppl 2):116. DOI: 10.1186/s13052-018-0554-1. PMID: 30442160; PMCID: PMC6238251.
37. Borgo A, Cossio A, Gallone D, et al. Orthopaedic challenges for mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018 Nov 16;44(Suppl 2):123. DOI: 10.1186/s13052-018-0557-y. PMID: 30442173; PMCID: PMC6238259.
38. Tret'yakova AN, Ryabykh SO, Ochirova PV, et al. Anesthesiological support for surgical correction of kyphosis in a child with type I mucopolysaccharidosis (Gurler syndrome): a clinical case and literature analysis // *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii.* 2015. Vol. 5. No. 3. P. 55–62. In Russian [Третьякова А.Н., Рябых С.О., Очирова П.В. и др. Анестезиологическое обеспечение хирургической коррекции кифоза у ребенка с мукополисахаридозом 1 типа (синдром Гурлера): клинический случай и анализ литературы // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2015. Т. 5. № 3. С. 55–62]. DOI: 10.17816/psaic191.
39. Mohammed YM, Khan S. Advanced Techniques for Securing Airway in Mucopolysaccharidoses and the Impact of New Therapeutic Approaches. *Cureus.* 2020 Sep 22;12(9): e10582. DOI: 10.7759/cureus.10582. PMID: 33110718; PMCID: PMC7581216.
40. Sahin O, Thompson HP, Goodman GW, et al. Mucopolysaccharidoses and the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS.* 2022 Sep 19;19(1):76. DOI: 10.1186/s12987-022-00373-5. PMID: 36117162; PMCID: PMC9484072.
41. Sawamoto K, Chen HH, Alméciga-Díaz CJ, et al. Gene therapy for Mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2018 Feb;123(2):59–68. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.12.434. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29295764; PMCID: PMC5986190.
42. Nakamura-Utsunomiya A, Nakamae T, Kagawa R, et al. A Case Report of a Japanese Boy with Morquio A Syndrome: Effects of Enzyme Replacement Therapy Initiated at the Age of 24 Months. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 2;21(3):989. DOI: 10.3390/ijms21030989. PMID: 32024277; PMCID: PMC7037301.

Информация об авторах:

Степаненко Александр Витальевич, студент 6 курса ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Денисова Ксения Александровна, студент 6 курса ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Степаненко Виталий Васильевич, к.м.н., заведующий отделением нейрохирургии СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»;

Шаповалов Александр Сергеевич, врач-нейрохирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сысоев Кирилл Владимирович, к.м.н., врач-нейрохирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ким Александр Вонгиевич, д.м.н., доцент ВАК, заведующий отделением нейрохирургии для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Stepanenko Aleksandr V., 6th year student of Military medical academy named after S. M. Kirov;

Denisova Ksenia A., 6th year student of Military medical academy named after S. M. Kirov;

Stepanenko Vitaly V., MD, Head of the Neurosurgical Department, City Multifield Hospital No. 2;

Shapovalov Aleksandr S., Neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Sysoev Kirill V., MD, Neurosurgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Kim Aleksandr V., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Neurosurgical Almazov National Medical Research Centre.