

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, О.И. Гуменюк³, Ю.В. Черненко³, Е.Ю. Захарова⁴, И.А. Глушаков⁵¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация⁴ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация⁵ СПбГПМУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер – Шейе): клинический случай

Контактная информация:

Гуменюк Ольга Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Адрес: 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112, тел.: +7 (8452) 51-52-54, e-mail: saroshum@mail.ru

Статья поступила: 02.06.2024, принята к печати: 16.08.2024

Обоснование. Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене IDUA, который кодирует лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу. Приведенный клинический случай отражает важность диагностики редких заболеваний при обнаружении у пациентов фенотипических особенностей, указывающих на наличие наследственной патологии. Изменения фенотипа являются так называемым «красным флажком», который помогает специалистам заподозрить и диагностировать лизосомные болезни накопления. **Описание клинического случая.** Пациентка наблюдалась с задержкой психомоторного развития, также у нее отмечалась гепатомегалия, при аускультации сердца — функциональный систолический шум над верхушкой и в точке Боткина – Эрба. При внешнем осмотре обращали на себя внимание грубые, «гарголоидные» черты лица: крупный нос, широкая запавшая переносица, макроглоссия, толстые губы, также наблюдались синофриз, скафоцефалия, широкая грудная клетка, плосковальгусные стопы. При проведении эхокардиографии выявлены недостаточность митрального клапана и уплотнение створок клапана. Осмотр офтальмолога: гиперметропический астигматизм. Психиатр: задержка психического и речевого развития. Энзимодиагностика: выраженное снижение активности фермента альфа-L-идуронидазы. В связи с началом эпидемии COVID-19 и сомнениями родителей по поводу диагноза дальнейшего обследования не проводилось. В возрасте 6 лет пациентка повторно поступила в стационар в результате ухудшения состояния. При молекулярно-генетическом исследовании обнаружены два патогенных варианта в гене IDUA. На основании клинических данных, результатов биохимического и молекулярно-генетического исследования поставлен диагноз «МПС I». **Заключение.** Клинический случай демонстрирует классическое течение МПС I с характерными фенотипическими признаками и поражением различных органов и систем. Представленный случай демонстрирует важность профессиональной настороженности врачей различных специальностей в отношении орфанных заболеваний.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер – Шейе, клинический случай, ферментозаместительная терапия

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Гуменюк О.И., Черненко Ю.В., Захарова Е.Ю., Глушаков И.А. Мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер – Шейе): клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2024;23(4):241–246. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2778>

ОБОСНОВАНИЕ

Более 75% всех орфанных заболеваний манифестируют в возрасте до 5 лет, и большинство из них генетически детерминированы. Отсутствие должного лечения, поздняя диагностика, неосведомленность врачей о проблеме орфанных заболеваний приводит к фатальным результатам, так как большинство редких болезней — частая причина детской смерти [1].

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, вызванное мутацией гена IDUA, который кодирует лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Дефицит фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) дерматансульфата и гепарансульфата в лизосомах и внеклеточном матриксе [2].

Частота МПС I составляет 1 на 100 тыс. новорожденных, 50–80% пациентов имеют тяжелую форму заболевания. Синдром Гурлер – Шейе встречается

с частотой 1 на 100–500 тыс. новорожденных, синдром Шейе — 1 на 500 тыс. новорожденных [2].

По разнообразию клинических проявлений, обусловленных тяжестью симптомов, МПС I подразделяется на три формы: синдром Гурлер (тяжелая форма), синдром Гурлер – Шейе (промежуточная форма) и синдром Шейе (легкая форма). Синдром Гурлер – Шейе характеризуется клиническим полиморфизмом и включает в себя следующие фенотипические особенности: грубые черты лица (широкая запавшая переносица, крупный нос, большие и полные губы), множественный дизостоз, тугоподвижность суставов, вальгусная или варусная деформация ног, деформация позвоночника и грудной клетки, частые респираторные заболевания, синдром обструктивного апноэ сна, поражение сердечно-сосудистой системы (недостаточность и/или стеноз митрального, аортального клапанов сердца, кардиомиопатия, нарушение ритма и проводимости), прогрессирующие неврологиче-

ские проявления, включая гидроцефалию, туннельный синдром карпальной области, глазные проявления (помутнение роговицы, гипертелоризм и др.), проявления со стороны ЛОР-органов (хронический рецидивирующий ринит, хронический рецидивирующий средний отит, хронические инфекции носовых пазух и потеря слуха различной степени) и зубочелюстной системы (неправильный прикус и широкие межзубные промежутки) [2, 3]. Распространенным патогенным вариантом в гене *IDUA*, вызывающим синдром Гурлер, является вариант *c.208C>T (p.Gln70Ter)* в гомозиготном состоянии. При синдроме Гурлер – Шейе указанный вариант встречается в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими, «мягкими» вариантами [2–4].

Стоит отметить нарастание клинической симптоматики по мере прогрессирования болезни: дети при рождении выглядят здоровыми, частым проявлением считается наличие пупочной грыжи. Накопление ГАГ во многих органах приводит к прогрессирующей патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем и летальному исходу. Диагностика МПС I при медленном прогрессировании заболевания чрезвычайно сложна. По большей части диагноз основывается на анализе появившихся признаков и симптомов. Первичный лабораторный признак МПС I, подтверждающий диагноз, — выраженное резкое снижение или полное отсутствие активности фермента альфа-L-идуридазы в лейкоцитах периферической крови, культивируемых фибробластах и пятнах высушенной крови, а также повышенная экскреция ГАГ с мочой [3–5]. Но стоит отметить, что ни один из данных биомаркеров не позволяет спрогнозировать тяжесть заболевания и его форму [2].

Ниже представлено описание клинического случая МПС I (синдром Гурлер – Шейе).

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Ребенок К., 2016 г.р., пол — женский, родилась от третьей беременности (первая — замершая на сроке 9 нед, вторая — рождение здоровой девочки), вторых родов (беременность — двойня, внутриутробная гибель второго ребенка при сроке 6–9 нед). Девочка родилась в сроке 37 нед путем кесарева сечения с массой 2900 г, длиной тела — 50 см, окружностью головы — 33 см, по шкале APGAR — 8/8 баллов. Нервно-психическое развитие до 1 года соответствовало возрасту.

Генеалогический анамнез: девочка татарка по национальности, родилась в некровнородственном браке.

С двух лет мама пациентки стала обращать внимание на изменение (огрубление) черт лица, задержку физического развития, диспропорциональность телосложения, тугоподвижность суставов кисти, быструю утомляемость при ходьбе. По поводу тугоподвижности суставов пациентка наблюдалась и обследовалась у кардиоревматолога, были исключены артриты инфекционного и аутоиммунного генеза.

С первых месяцев жизни у ребенка отмечались воронкообразная деформация грудной клетки и расхождение прямых мышц живота. Состояла на учете у хирурга по поводу пупочной грыжи. В возрасте одного года при осмотре у невролога диагностирована мышечная дистония. Также с этого возраста наблюдается задержка психомоторного развития (первые шаги — после полутора лет, первые слова начала произносить после двух лет).

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Olga I. Gumenuyk³, Yuri V. Chernenkov³, Ekaterina Yu. Zacharova⁴, Igor A. Glushakov⁵

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

⁴ Federal State Budgetary Scientific Institution Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁵ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Mucopolysaccharidosis Type I (Hurler – Scheie Syndrome): Case Report

Background. Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is an inherited disease caused by pathogenic variants in the *IDUA* gene, which encodes the lysosomal enzyme alpha-L-iduronidase. This clinical case demonstrates the importance of diagnosing rare diseases when patients have phenotypic features indicating hereditary pathology presence. Phenotype changes can be so-called “red flag” that helps specialists suspect and diagnose lysosomal storage diseases. **Clinical case description.** The patient was observed with delayed psychomotor development; she also had hepatomegaly and on auscultation of the heart there was a functional systolic murmur above the apex and in the Botkin–Erb point on heart auscultation. Coarse “garholoid” facial features attracted attention at external examination: large nose, wide sunken nose bridge, macroglossia, thick lips, synophrysis, scaphocephaly, wide chest, and flat-valgus feet. Echocardiography has revealed mitral valve insufficiency and hardened valve leaflets. Ophthalmologist examination: hypermetropic astigmatism. Psychiatrist examination: mental and speech development delay. Enzymatic diagnostics: significant decrease in alpha-L-iduronidase activity. No further examinations were carried out due to the onset of the COVID-19 epidemic and parents' doubts about the diagnosis. The patient was readmitted to the hospital at the age of 6 years due to aggravation of her condition. A molecular genetic study has revealed two pathogenic variants in the *IDUA* gene. Diagnosis of MPS I was established according to the clinical data, results of biochemical and molecular genetic studies. **Conclusion.** This clinical case demonstrates the classic course of MPS I with typical phenotypic signs and lesions in various organs and systems. The presented case demonstrates the importance of professional vigilance among doctors of various specialties regarding orphan diseases.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, Hurler–Scheie syndrome, clinical case, enzyme replacement therapy

For citation: Vashakmadze Nato D., Gumenuyk Olga I., Chernenkov Yuri V., Zacharova Ekaterina Yu., Glushakov Igor A. Mucopolysaccharidosis Type I (Hurler – Scheie Syndrome): Case Report. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(4):241–246. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2778>

Рис. 1. Пациентка К., 6 лет. Деформация суставов кистей по типу «когтистая кисть»: укорочение и утолщение длинных костей, утолщение кортикального слоя, деформация метаэпифизов, участки разрежения губчатого вещества (остеопороз), сгибательные контрактуры
Fig. 1. Patient K., 6 years old. The hand deformity – “clawed hand”: shortened and thickened long bones, cortical thickening, deformed epiphyseal cartilages, areas of rarefied spongy substance (osteoporosis), flexion contractures



Источник: фото из архива родителей, 2022.
 Source: photo from parents' archive, 2022.



Рис. 2. Пациентка К., 6 лет. Обращают на себя внимание грубоватые черты лица, низкий рост, короткая шея, воронкообразная грудная клетка, пупочная грыжа, деформация суставов
Fig. 2. Patient K., 6 years old. Coarsening of the facial features, short stature, short neck, pectus excavatum, umbilical hernia, joint deformities



Источник: фото из архива родителей, 2022.
 Source: photo from parents' archive, 2022.

С трех лет наблюдается у отоларинголога по поводу гипертрофии небных и носоглоточной миндалин II степени, хронического аденоидита. При проведении эхокардиографии диагностированы недостаточность митрального клапана III степени, миксоматозная дегенерация митрального клапана с умеренной митральной недостаточностью, выпот в полости перикарда. При обследовании у офтальмолога диагностирован слабый гиперметропический астигматизм. В возрасте трех с половиной лет ребенок амбулаторно консультирован генетиком, заподозрен мукополисахаридоз. При проведении энзимодиагностики выявлено резкое снижение активности альфа-L-идуридазы до 0,01 (норма 1–25 мкМ/л/ч). Методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена *IDUA*, в экзоне 12 гена обнаружен не описанный ранее вариант нуклеотидной последовательности *c.1688A>C (p.Gln563Pro)* в гетерозиготном состоянии, второй мутантный аллель выявлен не был, но, учитывая клинические особенности, результаты энзимодиагностики, был поставлен диагноз «мукополисахаридоз I типа». Для

поиска второго мутантного аллеля рекомендовано дообследование пациентки и ее родителей. В связи с началом эпидемии COVID-19 и сомнениями родителей в корректности установленного диагноза дальнейшие обследования не проводились.

В возрасте 6 лет пациентка поступила в университетскую клиническую больницу № 1 им. С.П. Миротворцева СГМУ г. Саратова в результате ухудшения состояния: отмечались усиление деформации суставов, выраженная задержка роста.

Физикальная диагностика

При осмотре в возрасте 6 лет обращали на себя внимание низкий рост, короткая шея, грубоватые черты лица, увеличение живота в объеме, увеличение печени (+3,5 см от края реберной дуги), воронкообразная грудная клетка, пупочная грыжа, деформация кистей по типу «когтистая кисть», деформация суставов нижних конечностей (рис. 1, 2).

Физическое развитие: рост — 100 см, масса тела — 15 кг, ИМТ — 15 (50-й центиль), SDS роста — 2,0. Девочка контактна, интеллектуальное развитие соответствует возрасту.

При аускультации сердца выслушивается функциональный систолический шум над верхушкой и в точке Боткина – Эрба с иррадиацией в левую аксиллярную область. Тест на 6-минутную ходьбу не прошла из-за выраженной утомляемости в нижних конечностях при ходьбе.

Предварительный диагноз

МПС I: синдром Гурлер – Шейе (мукополисахаридоз I, H/S — промежуточный фенотип). Миксоматозная дегенерация митрального клапана, недостаточность митрального клапана III степени. ХСН IIA. ФК 2. Гипертрофия небных миндалин 1–2-й степени. Аденоиды 1–2-й степени. Гиперметропический астигматизм. Помутнение роговицы. Гепатомегалия. Грыжа белой линии живота. Смешанная тугоухость II степени.

Динамика и исходы

Эхокардиография: недостаточность митрального клапана III степени, наличие уплотнения створок. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: добавочная доля селезенки, гепатомегалия.

Осмотр оториноларинголога: признаки гипертрофии аденоидов (лицо одутловатое, дыхание ртом); шейная лимфаденопатия. Осмотр окулиста: гиперметропический астигматизм. Психиатр: задержка психического и речевого развития. Сурдолог и аудиометрическое исследование: смешанная тугоухость II степени.

По результатам повторной энзимодиагностики: активность альфа-L-идуронидазы резко снижена — до 0,01 мкМ/л/ч (норма 1–25 мкМ/л/ч). В моче выявлен повышенный уровень гепарансульфата и дерматансульфата. Методом прямого автоматического секвенирования проведен повторный анализ гена *IDUA* в клетках биоптата кожи пациентки и крови родителей и старшей сестры. У пробанда обнаружен не описанный ранее в литературе вариант нуклеотидной последовательности с.1688A>C (*p.Gln563Pro*) в экзоне 12 гена в гетерозиготном состоянии (данный вариант обнаружен у пробанда при обследовании ранее, в возрасте 3,5 лет) и в экзоне 9 гена — вариант с.1205G>A (*p.Trp402Term*) в гетерозиготном состоянии. Таким образом, у пациентки обнаружен патогенный вариант в гене *IDUA* в компаунд-гетерозиготном состоянии. У матери обнаружен вариант с.1688A>C (*p.Gln563Pro*), у отца и старшей сестры пробанда — с.1205G>A (*p.Trp402Term*) в гетерозиготном состоянии.

Временная шкала

Хронология развития заболевания, его ключевые события и прогноз для пациентки К. представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причиной для диагностического поиска у пациента явились жалобы на деформацию суставов кисти, на умеренную задержку психоречевого и физического развития. Задержка развития — довольно распространенная жалоба у детей дошкольного возраста, вызванная как соматическими заболеваниями, так и поражением нервной системы. У обследованной пациентки проводилась дифференциальная диагностика с неврологическими заболеваниями и неинфекционным полиартритом. Комбинация поражения сердца, костно-мышечной и опорно-двигательной систем, глаз в сочетании с фенотипическими особенностями позволила заподозрить наличие наследственной патологии и назначить проведение молекулярно-генетической диагностики. По данным источников литературы, первые симптомы синдрома

Гурлер – Шейе в среднем появляются к 3–8 годам [6]. Ранняя диагностика заболевания способствует своевременному началу заместительной терапии [6].

До настоящего времени сохраняются проблемы диагностики и лечения редких заболеваний: низкая орфанная настороженность врачей и населения, недостаток времени у врача для полноценного осмотра и анализа анамнестических данных ребенка во время приема, формальный подход к диагностическому поиску, проблема маршрутизации трудного пациента, социально-экономические, религиозные причины. Часть этих проблем имели место во время диагностической «одиссеи» нашего пациента.

Клинические проявления МПС носят разнообразный характер. Наиболее часто у пациентов с МПС встречаются поражения со стороны сердца, дыхательной системы и опорно-двигательного аппарата [1, 3–5].

По данным отечественной и зарубежной литературы, распространенность кардиальной патологии у пациентов с МПС I варьирует от 60 до 100%. Наиболее частой причиной смерти детей с МПС I, не получающих лечение, являются осложнения именно со стороны сердечно-сосудистой системы, а также органов дыхания [7, 8].

Клинические проявления поражения сердца у описанной пациентки носят серьезный и жизнеугрожающий характер. Поражение сердечно-сосудистой системы развивается вследствие прогрессирующей инфильтрации ГАГ не только клапанов, но и миокарда, коронарных артерий и проводящей системы. Примерно половина пациентов с тяжелой формой МПС I умирают от застойной сердечной недостаточности. Наиболее часто встречается патология митрального и аортального клапанов [7, 8]. Суставной синдром также считается нередким клиническим проявлением МПС у детей.

Специальные лабораторные методы диагностики позволяют выявить измененный спектр ГАГ в моче (повышение концентрации гепарансульфата и дерматансульфата), что характерно для МПС. «Золотым стандартом» диагностики является определение активности фермента в пятнах высушенной крови [2]. Молекулярно-генетические методы не только позволяют подтвердить диагноз, но и в некоторых случаях помогают при прогнозе течения болезни. Так, патогенные варианты *p.Gln63Term*, *p.Trp402Term*, *p.Gln70Term* относятся к тяжелым и в гомозиготном состоянии всегда приводят к синдрому Гурлер,

Рис. 3. Пациентка К.: хронология ключевых событий
Fig. 3. Patient K.: key events chronology



в то время как *p.Arg619Gly* и *p.Ser633Leu* описаны при «мягких» формах МПС I [2].

При проведении гистопатологического анализа ткани клапана при его замене может быть выявлено выраженное накопление ГАГ в его строме и в цитоплазме макрофагов [9]. Однако протезирование клапанов у пациентов с МПС I остается сложным процессом из-за анатомических особенностей и полиорганного поражения, что требует междисциплинарной координации для достижения оптимального послеоперационного исхода [9].

Пациентам с установленным диагнозом МПС I рекомендовано проведение ферментной заместительной терапии (ФЗТ) для восстановления уровня ферментной активности с целью гидролиза накопленных ГАГ и предотвращения их дальнейшего накопления [10, 11]. Препаратом для патогенетической ФЗТ является ларонидаза [2, 6, 12]. Ларонидаза — рекомбинантная форма человеческой альфа-L-идуронидазы, производимая с использованием технологии рекомбинантной ДНК [2, 13]. Однако важно помнить об ограничениях ФЗТ: препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Пациентам с синдромом Гурлер на ранней стадии болезни в качестве терапии первой линии показано проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что позволяет в большей степени избежать осложнений со стороны центральной нервной системы [14, 15].

Родители, семья пациента после установки диагноза имеют разные проблемы: в первую очередь, сложности с эмоциональной адаптацией; трудности поиска информации и врачей-экспертов; не все специалисты готовы брать на себя ответственность за ведение пациента; отсутствие координации усложняет маршрутизацию пациента и приводит к несвоевременному получению помощи; увеличиваются также финансовые расходы семьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МПС I является тяжелой жизнеугрожающей патологией, требующей ранней диагностики. Дети с МПС I требуют клинической настороженности специалистов и реализации диагностического алгоритма с определением фермента альфа-L-идуронидазы. Патогенетическая ФЗТ способствует замедлению прогрессирования заболевания, уменьшению органомегалии (уменьшению размеров печени и селезенки), улучшению работы сердечно-сосудистой системы, снижению уровня экскретируемых ГАГ.

Диагноз орфанного заболевания подразумевает диспансерное наблюдение с привлечением специалистов различного профиля и разработку оптимального плана мероприятий по реабилитации пациентов. Ранняя диагностика лизосомных болезней накопления, в частности МПС I, способствует улучшению прогноза заболевания и качества жизни пациента, а также снижению летальности.

Именно персонализированный подход, тщательный длительный и успешный терапевтический поиск, совместная работа специалистов разных медицинских дисциплин, прямой и постоянный контакт с родителями и стойкое желание помочь ребенку позволят своевременно установить диагноз и начать ФЗТ, а следовательно — продлить жизнь пациенту.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя ребенка при обращении в медицинское учреждение получено письменное

информированное добровольное согласие на использование результатов обследования и лечения, публикацию фотографий с научной целью (дата подписания согласия: 01.12.2022).

INFORMED CONSENT

The child's legal representative has signed written informed voluntary consent (during admission to medical facility) on the use diagnosis and treatment results, publication of photographs for scientific purposes (signed on 01.12.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Д. Вашакмадзе — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

О.И. Гуменюк — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

Е.Ю. Захарова — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

Ю.В. Черненко — работа с данными, анализ данных.

И.А. Глушаков — работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nato D. Vashakmadze — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Olga I. Gumenuyk — concept development, data processing, data analysis, manuscript editing.

Ekaterina Yu. Zacharova — concept development, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Yuri V. Chernenkov — data processing, data analysis.

Igor A. Glushakov — data processing, data analysis, manuscript editing.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

О.И. Гуменюк

<https://orcid.org/0000-0001-5736-9624>

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Ю.В. Черненко

<https://orcid.org/0000-0002-6896-7563>

И.А. Глушаков

<https://orcid.org/0000-0002-3075-9910>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Новиков П.В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-правовые аспекты ее решения // *Терапевтический архив*. — 2014. — Т. 86. — № 12. — С. 3–12. [Novikov PV. The problem of rare (orphan) diseases in the Russian Federation: Medical and normative legal aspects of its solution. *Therapeutic Archive*. 2014;86(12):3–12. (In Russ).]
2. Мукополисахаридоз, тип I: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков. — Минздрав России; 2021. — 75 с. [*Mukopolisakharidoz, tip I: Clinical guidelines*. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Genetics. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. 75 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/380_2. Ссылка активна на 25 июля 2024.
3. Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, et al. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr*. 2018; 44(Suppl 2):133. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0550-5>
4. Вашакмадзе Н.Д., Костик М.М., Журкова Н.В. и др. Характеристика суставного синдрома у детей с мукополисахаридозом I типа // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 6S. — С. 567–575. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2364> [Vashakmadze ND, Kostik MM, Zhurkova NV, et al. Articular Syndrome Characteristics in Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):567–575. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2364>]
5. Grech R, Galvin L, O'Hare A, et al. Hurler syndrome (Mucopolysaccharidosis type I). *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2012008148. doi: <https://doi.org/10.1136/bar-2012-008148>
6. Федосеева И.Ф., Бедарева Т.Ю., Визило Т.Л., Пиневиц О.С. Редкое наследственное заболевание — мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер-Шейе: клиническое наблюдение у ребенка 2 лет // *Современные проблемы науки и образования*. — 2021. — № 3. — С. 1–9. — doi: <https://doi.org/10.17513/spno.30779> [Fedoseeva IF, Bedareva TY, Vizilo TL, Pinevich OS. Rare hereditary disease — mucopolysaccharidosis type I, Hurler-Scheie syndrome: clinical observation in a 2-year-old child. *Modern problems of science and education*. 2021;(3):1–9. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17513/spno.30779>]
7. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Патология сердца и сосудов у детей с мукополисахаридозом I типа // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 4. — С. 16–22. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i4.1058> [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Gevorkyan AK, et al. Cardiovascular pathology in children with type I mucopolysaccharidosis. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2014;11(4):16–22. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v11i4.1058>]
8. Encarnacion CO, Hang D, Earing M, et al. Mucopolysaccharidoses causing valvular heart disease: report and review of surgical management. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2020;11(4): NP22–NP24. doi: <https://doi.org/10.1177/2150135117690105>
9. Sherwood DJ, Adams MC, Mazzella AJ, et al. Mucopolysaccharidosis type I diagnosed by aortic and mitral valve replacement. *JACC Case Rep*. 2021;3(18):1891–1894. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.10.013>
10. Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Бабайкина М.А. и др. Комбинированная терапия при тяжелых формах мукополисахаридоза, тип I (синдроме Гурлер): описание клинических случаев // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 6. — С. 554–559. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2701> [Vashakmadze NV, Zhurkova NV, Babaykina MA, et al. Combination Treatment for Severe Forms of Mucopolysaccharidosis, Type I (Hurler Syndrome): Case Report. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):554–559. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2701>]
11. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: Findings from the MPS I registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):911–919. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1644-x>
12. Pérez-López J, Morales-Conejo M, López-Rodríguez M, et al. Efficacy of laronidase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type I who initiated enzyme replacement therapy in adult age. A systematic review and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2017;121(2):138–149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.04.004>
13. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Результаты ферментозаместительной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер: клинические случаи // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 3. — С. 196–202. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2037> [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Patients with Hurler Syndrome: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(3):196–202. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i3.2037>]
14. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatr*. 2009;123(1):229–240. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3847>
15. Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(8): e0184065. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184065>