

¹Полякова Л.В., ¹Панибрашина У.Д., ¹Щербак В.А., ²Казанцева А.Н., ¹Щербак Н.М.**МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ I ТИПА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а;

²ГУЗ «Краевая детская клиническая больница», 672027, Россия, г. Чита, ул. Новобульварная, 20

Резюме. Представлен научный обзор, освещающий мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер), обусловленный дефицитом α -L-идуронидазы, что приводит к избыточному накоплению гликозаминогликанов в лизосомах клеток с нарушением их функции. Обзор иллюстрирован клиническим примером. У мальчика с 24 недели гестационного развития отмечалось нарушение ритма сердца по типу аритмии, экстрасистолии, после рождения зарегистрирована неврологическая симптоматика, синдром дыхательных нарушений, сформировалась дилатационная кардиомиопатия. В возрасте 6 месяцев выявлена мутация гена IDUA ($\text{chr4:987858C} > \text{T}$, активность α -L-идуронидазы составила 0,03 мкмоль/литр/час (норма – больше 1,96 мкмоль/литр/час). С возраста 8 месяцев начата ферментозаместительная терапия (ФЗТ) препаратом ларонидаза в дозировке 100 мкг/кг/сут. При второй инфузии зарегистрировано беспокойство и гипертермия, в дальнейшем нежелательных явлений не было. В течение 10 недель ФЗТ отмечены остановка прогрессирования заболевания, улучшение нервно-психического развития ребенка. Ранее, до начала применения ФЗТ, все случаи данного заболевания заканчивались летальным исходом в младенческом возрасте. Особенностью данного случая является выявление редкой мутации в гене IDUA, не характерной для большинства славянских и тюркских народов.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер, α -L-идуронидаза, ферментная заместительная терапия, ларонидаза; дети

¹Polyakova L.V., ¹Panibrashina U.D., ¹Shcherbak V.A., ²Kazantseva A.N. ¹Shcherbak N.M.**MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I. A CASE REPORT**¹Chita State Medical Academy, 39a Gorky St., Chita, Russia, 672000;²State healthcare institution «Regional Children's Clinical Hospital», 20 Novobulvarnaya St., Chita, Russia, 672027

Abstract. A scientific review is presented covering mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) caused by a deficiency of α -L-iduronidase, which leads to excessive accumulation of glucosaminoglycans in cell lysosomes with impairment of their function. The review is illustrated by a clinical example. A boy had a heart rhythm disorder of the arrhythmia type, extrasystole, since the 24th week of gestation, neurological symptoms, respiratory distress syndrome were registered after birth, and dilated cardiomyopathy developed. At the age of 6 months, a mutation of the IDUA gene ($\text{chr4:987858C} > \text{T}$) was detected, the activity of α -L-iduronidase was 0,03 $\mu\text{mol/liter/hour}$ (the norm is greater than 1,96 $\mu\text{mol/liter/hour}$). From the age of 8 months, enzyme replacement therapy (ERT) was started with laronidase at a dosage of 100 $\mu\text{g/kg/day}$. During the second infusion, anxiety and hyperthermia were recorded, there were no further adverse effects. Within 10 weeks of ERT, the progression of the disease is stopped, and the child's neuropsychic development improved. Previously, before the use of ERT, all cases of this disease ended in death in infancy. A special feature of this case is the detection of a rare mutation in the IDUA gene, which is not typical for most Slavic and Turkic peoples.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, Hurler syndrome, α -L-iduronidase, enzyme replacement therapy, children

В последнее десятилетие произошел прорыв в диагностике и лечении так называемых орфанных заболеваний. Их иногда отождествляют со словом «редкие», хотя корень слова другой – orphan (англ.) – «сирота», поскольку до недавнего времени отношение к ним было как к сиротам, что, по нашему мнению, являлось неправильным. Вкладывать силы и средства в лечение распространенных болезней считалось более правильным, ибо это приносило быстрый эффект по снижению заболеваемости и смертности. Редкие болезни оставались на положении сирот, а пациенты без необходимой помощи. Однако в настоящее время в связи с развитием молекулярно-генетических исследований появилась возможность ранней диагностики, а с созданием таргетных препаратов для ферментозаместительной терапии (ФЗТ) улучшился прогноз для жизни.

Одним из таких страданий является мукополисахаридоз (МПС) I типа – это аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением гликозаминогликанов (ГАГ) – дерматансульфата и гепарансульфата – в лизосомах различных клеток организма. Это приводит к мультисистемному поражению, затрагивающему скелет, сердце, печень, глаза, центральную нервную систему и другие органы. Нарушение накопления ГАГ вызывает разнообразные клинические проявления, тяжесть которых варьируется от умеренной до крайне тяжелой.

Заболевание возникает в результате недостаточности фермента альфа α -L-идуронидазы вследствие мутаций в гене IDUA. На сегодняшний день известно более 300 патогенных вариантов гена IDUA, но о распространении мутаций в разных популяциях и этнических группах известно немного из-за низкой распространённости заболевания. В Российской Федерации для большинства славянских и тюркских народов наиболее распространенным вариантом гена IDUA является NM_000203.5c.208C > T [1]. Дефицит α -L-идуронидазы приводит к нарушению катаболизма дерматансульфата и гепарансульфата в клетках, нарушая функции клеток и тканей, в том числе коллагена и эластина. Эти ГАГ являются компонентами протеогликанов соединительной ткани, и их накопление влияет на различные органы (роговицу, кости, нервную систему). Помимо прямого токсического действия ГАГ, в патогенезе МПС I играют роль воспалительные и иммунные реакции, запускаемые, например, высвобождением фактора некроза опухоли альфа и активацией TLR4-пути. Эти механизмы приводят к широкому спектру клинических проявлений [2].

Клиническая картина.

Клиническая картина МПС I типа варьирует, что позволяет выделить три формы заболевания — синдромы Гурлер (МПС I Г), Гурлер-Шейе (МПС I ГШ) и Шейе (МПС I Ш), — в зависимости от возраста начала заболевания, скорости прогрессирования и тяжести симптомов [3].

1. Синдром Гурлер.

Наиболее тяжелая форма МПС I, проявляется в первый год жизни задержкой психомоторного развития, умственной отсталостью, грубыми чертами лица («гаргоилизм»), пороками сердечных клапанов, помутнением роговицы, задержкой роста и ограничением подвижности суставов. Возможны гепатомегалия и грыжи (пупочные, пахово-мошоночные) [4]. С прогрессированием заболевания развиваются кардиореспираторные, неврологические (снижение интеллекта, речевая задержка, изменения мышечного тонуса, поражение черепных нервов, тугоухость) и соматические нарушения. Характерны множественные костные изменения: тугоподвижность суставов, «когтистая лапа», деформация тазобедренных суставов (соха valga), укорочение и деформация ключиц и ребер, укорочение фаланг пальцев, платиспондилия, кифоз, кифосколиоз [5].

Сообщающаяся гидроцефалия – частый признак тяжелой формы МПС I, но редко встречается при легких формах (синдромы Шейе и Гурлер-Шейе). Сдавление спинного мозга (из-за утолщения оболочек или нестабильности атлантоаксиального сустава) проявляется нарушениями походки, мышечной слабостью, неуклюжестью (при сохранных моторных навыках) и дисфункцией мочевого пузыря. Судороги чаще встречаются при тяжелых формах и обычно хорошо поддаются лечению антиконвульсантами. Карпальный туннельный синдром часто возникает у детей в возрасте 5–10 лет и взрослых, приводя к контрактурам, нарушению чувствительности, парезу и потере функции. Психомоторное развитие задерживается, достигая максимума к 2–4 годам, после чего происходит регресс. Поведенческие проблемы (гиперактивность, агрессия) связаны с когнитивным дефицитом,

потерей слуха и нарушениями сна. У некоторых пациентов наблюдаются аутистические черты, а медикаментозная терапия нарушений поведения часто оказывается неэффективной [6]. Также характерны частые респираторные инфекции (риниты, отиты), а накопление ГАГ в дыхательных путях может вызвать обструктивное апноэ. Возможны помутнение и пигментная дегенерация роговицы, глаукома, утолщение клапанов сердца, сужение артерий, ригидность миокарда, кардиомиопатии, артериальная гипертензия и сердечная недостаточность. Также могут наблюдаться гепатоспленомегалия, гипертрихоз, снижение слуха и зрения, пупочные/паховые грыжи. На поздних стадиях у детей развиваются тугоухость, снижение зрения и умственная отсталость [7]. У пациентов с данным заболеванием формируется типичный фенотип Гурлер, который наблюдается при многих заболеваниях, связанных с патологией лизосомальных ферментов [8]:

- грыжа передней брюшной стенки,
- гротескные черты лица,
- помутнение роговицы,
- глухота,
- множественный дизостоз,
- умственная отсталость,
- тугоподвижность в суставах,
- висцеромегалия.

Заболевание часто заканчивается летальным исходом до 10 лет из-за дыхательной и сердечной недостаточности, тяжелых респираторных инфекций.

2. Синдром Гурлер-Шейе.

Основные клинические признаки включают ограниченную подвижность суставов, низкорослость и помутнение роговицы. Первые симптомы обычно проявляются в возрасте 3–8 лет и характеризуются скафоцефалией, макроцефалией, запавшей переносицей, пухлыми губами, помутнением роговицы, микрогнатией, умеренным гипертрихозом и утолщением кожи. Наблюдается диспропорциональное телосложение с замедленным ростом после первого года жизни, приводящим к низкорослости. Выявляются дизостозы, килевидная грудина, кифосколиоз, ограниченная подвижность суставов. Также характерны частые респираторные инфекции (риниты, отиты), гипертрофия небных миндалин и возможны обструкции дыхательных путей, в том числе стеноз гортани. Отмечается задержка психоречевого развития, с последующим развитием глубокой деменции, карпального туннельного синдрома, сообщающейся гидроцефалии и пахименингита шейного отдела позвоночника, который может приводить к компрессии спинного мозга и миелопатии. Возможны клапанные пороки сердца, гепатоспленомегалия и грыжи (паховые, мошоночные, пупочные) [9].

3. Синдром Шейе.

Эта форма характеризуется более легким течением, слабо выраженным краниофациальным дисморфизмом (гаргоилизм), аортальными пороками сердца и нормальным интеллектом. Ведущими симптомами являются нарушения опорно-двигательного аппарата, в частности, ограничение подвижности и боли в суставах, формирование «когтистой лапы», полый стопы и вальгусной деформации коленных суставов. На ранней стадии может развиваться помутнение роговицы, а после 30 лет — глаукома и пигментная дегенерация сетчатки. Психомоторное развитие, как правило, нормальное или незначительно замедленное, но возможен карпальный туннельный синдром с парестезиями и атрофией мышц тенара [10].

Диагностика.

Сложности ранней диагностики МПС обусловлены редкостью заболевания, вариабельностью симптомов и неспецифичностью ранних признаков (грыжи, частые респираторные инфекции). Ранняя диагностика МПС у детей до полугода имеет решающее значение. Врачи-ортопеды должны обращать внимание на симптомы, такие как ограничение отведения бедер, грыжи в первые три месяца жизни, а также контрактуры суставов. Своевременное выявление МПС позволяет начать лечение и замедлить прогрессирование заболевания [11].

В анализах мочи регистрируется повышенное содержание дерматансульфата и гепарансульфата.

Пациенты, получающие ФЗТ, должны проходить обследование не реже чем каждые 6 месяцев; пациенты без ФЗТ – не реже одного раза в год.

- Ключевым маркером является определение активности α -L-идуронидазы: сниженная активность фермента в культуре фибробластов, лейкоцитах или высушенных пятнах крови.

- Молекулярно-генетическое исследование выявляет мутации в гене IDUA. Это исследование необходимо для подтверждения диагноза МПС I. Обнаружение патогенной или вероятно патогенной мутации позволяет обследовать родственников, а также проводить пренатальную и преимплантационную диагностику [12].

- Инструментальные методы.

Для диагностики МПС проводят рентгенографию костей скелета, с помощью которой можно выявить характерные дизостозы, такие как утолщение костей, деформации суставов, изменение формы позвонков (платиспондилия, кифоз, лордоз), изменение формы черепа (скафоцефалия, брахицефалия), укорочение конечностей, изменения в тазобедренных суставах [13]. Для оценки степени задержки окостенения, выявления укорочения костей запястья и деформации фаланг применяют рентгенографию кистей и стоп. Также широко распространено проведение компьютерной томографии (КТ). Она предоставляет более детальное изображение костной ткани, чем рентгенография, позволяя уточнить характер и степень дизостозов. КТ может быть использована для оценки состояния внутренних органов, таких как печень, селезенка, сердце. Для визуализации мягких тканей, в том числе спинного и головного мозга, выявления признаков компрессии, аномалий развития и гидроцефалии проводят магнитно-резонансную томографию (МРТ). Ультразвуковое исследование (УЗИ) применяется для оценки размеров печени и селезенки. Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы, выявления клапанных пороков и гипертрофии миокарда проводят эхокардиографию (ЭхоКГ). Не менее важным инструментальным методом для диагностики МПС является электрокардиография (ЭКГ). С помощью ее можно зарегистрировать нарушения ритма и проводимости сердца. Результаты инструментальных исследований помогают оценить тяжесть заболевания и определить степень поражения различных органов и систем [14].

Лечение.

Патогенетическая терапия.

Для лечения мукополисахаридоза I типа применяют ФЗТ ларонидазой (рекомбинантная человеческая α -L-идуронидаза) для снижения накопления ГАГ [15]. Ларонидаза – рекомбинантный ферментный препарат, содержит 100 ЕД (0,58 мг) ларонидазы в 1 мл. Механизм действия основан на восстановлении концентрации фермента альфа-L-идуронидазы, что приводит к гидролизу и предотвращению накопления ГАГ. Ларонидаза быстро выводится из крови и поглощается клетками через маннозо-6-фосфатные рецепторы. Рекомендуемая доза – 100 ЕД/кг ежедневно, вводимая внутривенно в течение 3-4 часов. Начальная скорость введения составляет 2 ЕД/кг/час, с возможным постепенным увеличением до 43 ЕД/кг/час (при хорошей переносимости). Ларонидаза может применяться до и после трансплантации костного мозга от гетерозиготного донора, если донорские клетки не полностью вытеснили клетки реципиента.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) рекомендуется детям с МПС I в возрасте до 2,5 лет с коэффициентом развития $DQ > 70$ [16]. Результаты достигаются при использовании HLA-совместимых стволовых клеток костного мозга или пуповинной крови от родственных доноров. ТГСК улучшает состояние печени и селезенки, функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем и предотвращает когнитивные нарушения, если проводится в раннем возрасте. Успех ТГСК зависит от возраста ребёнка, тяжести заболевания (особенно состояния сердечно-сосудистой и нервной систем), типа донора и приживаемости трансплантата без реакции "трансплантат против хозяина". ТГСК эффективно сохраняет интеллект даже при тяжёлых генотипах, хотя помутнение роговицы и деформации скелета полностью не устраняются. Перед ТГСК рекомендуется ФЗТ продолжительностью 12 недель. Также ФЗТ необходима и после проведения ТГСК продолжительностью 15–17 недель. Решение о лечении МПС I принимает

мультидисциплинарная команда, включающая лечащего врача, специалистов (невролога, кардиолога, отоларинголога, ортопеда и др.), специалиста по трансплантации костного мозга и медицинского психолога. ТГСК у пациентов с синдромом Гурлер наиболее эффективна на ранней стадии, как только позволяет состояние пациента [17].

Симптоматическая терапия.

При возникновении аллергических реакций на ларонидазу показана премедикация перед инфузией. ФЗТ может вызывать побочные эффекты (лихорадка, озноб, рвота, крапивница, анафилаксия) во время или после инфузии. Лечение таких реакций должно соответствовать современным стандартам (антигистаминные, антипиретики, глюкокортикоиды). Лечение поведенческих расстройств включает седативные и анксиолитические препараты, коррекцию поведения под строгим медицинским контролем (стационар). Офтальмологическая, ортопедическая (включая хирургическое вмешательство при необходимости) и ЛОР-патология лечится по стандартным протоколам. Эпилепсия, артериальная гипертензия и запоры лечатся соответствующими препаратами согласно клиническим рекомендациям. Хроническая нейропатическая боль купируется антиконвульсантами и антидепрессантами (дозы подбираются индивидуально), при этом следует отдавать предпочтение наименее инвазивным методам. Эффективность фармакотерапии боли зависит от контроля сопутствующей медикаментозной терапии и мониторинга безопасности лечения [18].

Хирургическое лечение.

Хирургическое лечение пациентов с МПС I проводится мультидисциплинарной командой согласно клиническим рекомендациям [19]. Показанием к декомпрессии нервных стволов служит сохранённый интеллект в сочетании с нарушением функции кистей или нервной проводимости (по электронейромиографии). При коммуникативной гидроцефалии (прогрессирующее увеличение желудочков по МРТ и/или давление цереброспинальной жидкости $>250\text{--}300$ см вод. ст.) показано вентрикулоперитонеальное шунтирование. Стеноз шейного отдела позвоночника, особенно при сужении сагиттального диаметра позвоночного канала более чем на 50%, требует декомпрессии спинного мозга, даже при отсутствии неврологической симптоматики, для предотвращения необратимых повреждений. Выраженные деформации или артроз конечностей, неподдающиеся консервативной терапии, требуют эндопротезирования суставов или корригирующих остеотомий. При наличии показаний (синдром обструктивного апноэ, экссудативный отит, затрудненное носовое дыхание, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей) рекомендуется аденотомия и/или тонзиллэктомия. У пациентов с МПС I хирургическое вмешательство требуется чаще, чем в общей популяции; предпочтение отдается щадящим эндоскопическим методам [20].

Клинический случай. Мальчик В., 1 год родился от 2 беременности, 1 преждевременных оперативных родов на сроке 36 недель гестации. Беременность, наступившая путем ЭКО (от донора), протекала на фоне гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии (стационарное лечение). Мальчик от 47-летней матери, страдавшей отсутствием овуляции, аневризмой межпредсердной перегородки, миопией высокой степени, хроническим пиелонефритом, ХБП 1 степени, хроническим тонзиллитом. Масса ребенка при рождении 2 770 г, рост 49 см. Оценка по шкале Апгар – 7-8 баллов. Пренатально на 24 неделе гестации по ЭхоКГ плода отмечались дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), нарушение ритма сердца по типу аритмии, экстрасистолии.

С рождения состояние средней степени тяжести за счёт неврологической симптоматики, минимальных дыхательных нарушений на фоне незрелости. По данным ЭхоКГ не исключался двустворчатый аортальный клапан, регистрировалась умеренная легочная гипертензия. Для обследования переведен в отделение патологии новорожденных. Состояние при поступлении было средней степени тяжести за счёт неврологической симптоматики, обменно-трофических нарушений. При проведении дообследования диагностированы изменения со стороны сердца: врожденный кардит, назначена терапия бисопрололом и каптоприлом. С 14 суток жизни отмечалась отрицательная динамика за счет нарастания симптомов интоксикации. По данным рентгенографии органов брюшной полости выявлены признаки некротизирующего энтероколита. Ребенок переведен на полное парентеральное питание, поликомпонентную антибактериальную терапию. Динамика состояния была

волнообразная, после стихания симптомов воспаления вновь зарегистрированы лихорадка, значительное повышение острофазовых белков крови. В возрасте 28 дней переведен в отделение реанимации новорожденных. Состояние было тяжелое за счёт интестинальных нарушений на фоне некротизирующего энтероколита, интоксикации, сердечной недостаточности на фоне течения кардита, тяжелой анемии. Проведена гемотрансфузия, интенсивная антибактериальная терапия, голодная пауза. На фоне терапии динамика положительная, через три дня с момента перевода в реанимацию начата энтеральная нагрузка с постепенным расширением. В возрасте 1 месяц 10 дней поступил для дальнейшего лечения в отделение раннего возраста. Состояние при поступлении тяжелое, за счёт интестинальной дисфункции, интоксикации, неврологической симптоматики. Проводилась пролонгированная антибактериальная терапия. На фоне расширения питания до физиологического объема ребенка отмечалась отрицательная динамика в виде хронической сердечной недостаточности: стойкая тахикардия, гепатомегалия. По данным ЭхоКГ выявлена кардиомиопатия, дилатационный фенотип. Недостаточность аортального клапана I ст. ХСН 2А. ФК 2 по Ross. Неврологом установлено перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС) гипоксически-ишемического генеза тяжёлой степени, восстановительный период. Заключение офтальмолога: помутнение роговицы обоих глаз. УЗИ абдоминальное: увеличение размеров печени, селезенки, диффузные изменения паренхимы, обогащение венозного рисунка печени; увеличение лимфатических узлов в проекции ворот печени; тенденция к пиелоектазии справа. По данным нейросонографии – умеренные диффузные изменения паренхимы головного мозга, расширение наружных ликворных пространств, вентрикуломегалия.

С 2 месяцев жизни началось титрование карведилола, каптоприла, мочегонная терапия. На фоне терапии отмечалась небольшая положительная динамика. Учитывая сочетание дилатационной кардиомиопатии с неврологической симптоматикой и задержкой развития, сделано предположение о генетическом синдроме.

В возрасте 6 месяцев проходил стационарное лечение в федеральной клинике в Москве. Проведено генетическое исследование на кариотип: 46XY. Тандемная масс-спектрометрия: активность α -L-идурунидазы составила 0,03 мкмоль/литр/час (норма больше 1,96 мкмоль/литр/час). Молекулярно-генетическое исследование методом прямого автоматического секвенирования: выявлен патогенный нуклеотидный вариант chr4:987858СТ в гомозиготном/гемизиготном состоянии в гене IDUA. Вариант chr4:987858СТ ранее у пациентов в России не описывался. На основании клинических, лабораторных, инструментальных исследований генетиком федеральной клиники выставлен диагноз: Мукополисахаридоз I типа. Ребенку рекомендована ФЗТ препаратом ларонидаза.

После этого в течение 14 дней находился в федеральной клинике в Санкт-Петербурге, где ему имплантирован центральный венозный катетер и начат поиск донора для трансплантации костного мозга. Выписан из центра с рекомендациями повторной госпитализации в плановом порядке для подготовки к ТГСК.

В возрасте 8 месяцев 12 дней в стационаре краевой детской больницы инициирована ФЗТ, введена первая доза лекарственного препарата ларонидаза (альдуразим, Джензайм Фармасьютикалз, Великобритания) из расчета 100 Ед/кг/введение 1 раз в неделю в/в капельно, с премедикацией хлоропирамином. Препарат вводится согласно инструкции с применением инфузионного фильтра, начальная скорость 2 ЕД/кг/час, при удовлетворительной переносимости каждые 15 мин. проводится увеличение скорости до 30 ЕД/кг/час. Введение препарата производится в течение 4 часов. В возрасте 8 месяцев 19 дней принято решение, что ФЗТ ларонидазой может проводиться в амбулаторно-поликлинических условиях. В амбулаторных условиях введена вторая доза ларонидазы, во время которой отмечалось беспокойство, через час от начала введения сопровождалось повышением температуры тела до 38,8 °С. Введена суспензия ибупрофена 100 мг/5,0 мл в дозе 5,0 мл внутрь, применены физические методы охлаждения. Последующие введения ларонидазы проводятся еженедельно по понедельникам, нежелательных явлений не зарегистрировано. Всего проведено 10 введений ларонидазы. В течение 10 недель терапии отмечены остановка клинического прогрессирования заболевания, улучшение нервно-психического развития ребенка. Мальчик научился держать голову, ползать, стал вставать на ноги с опорой. Заметно больше начал интересоваться

игрушками, подолгу играет с ними, проявляет большой интерес и любознательность.

В амбулаторных условиях ребенок наблюдается в 5-й группе здоровья с **клиническим диагнозом**: Основной: E76.0 Мукополисахаридоз I типа. Синдром Гурлер (тяжелая форма) мутация гена IDUA (chr4:987858C > T в гомозиготном/гемизиготном состоянии).

Осложнение основного заболевания: (I 42.0) Кардиомиопатия, дилатационный фенотип. Повышенная трабекулярность левого желудочка. Недостаточность аортального клапана I ст. Расширение корня аорты. Открытое овальное окно. ХСН 2А ст. ФК 2 по Ross. Функционирующий артериальный проток.

Сопутствующий: Перинатальная энцефалопатия сложного генеза, поздний восстановительный период. Перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза тяжёлой степени, умеренная сообщающаяся гидроцефалия. Выраженный миотонический синдром. Выраженная задержка психомоторного развития. Хронический экссудативный двусторонний средний отит. Хронический полисинусит. Пупочная грыжа. Паховая грыжа справа. Пахово-мошоночная грыжа слева. Физиологический фимоз. ВАР ребра: ребро Люшка. Анемия средней степени тяжести смешанного генеза. Помутнение роговицы обоих глаз. Двусторонняя тугоухость. Недоношенность 36 недель.

Продолжает принимать препараты: каптоприл 0,006255 мг 3 раза в день ежедневно постоянно, спиронолактон 0,005 1 раз в день постоянно, бисопролол 0,00125 мг 2 раза в день ежедневно постоянно, холекальциферол 2500 ЕД 1 раз в день ежедневно постоянно, железа (III) гидроксид полимальтозат 50 мг/мл 5 капель 2 раза в день ежедневно. Планируется продолжить ФЗТ пожизненно.

Заключение. Таким образом, несмотря на редкость патологии, у мальчика диагностирован мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер – на основании клинических признаков болезни: сочетания дилатационной кардиомиопатии, помутнения роговицы, тугоухости и выраженной задержки темпов моторного развития. Диагноз подтверждён полногеномным секвенированием. Особенностью данного случая является выявление редкой мутации в гене IDUA, не характерной для большинства славянских и тюркских народов. Представленный клинический случай позволит повысить осведомленность о данном заболевании. При подозрении на мукополисахаридоз I типа важно помнить, что это мультисистемное поражение, затрагивающее скелет, сердце, печень, глаза, центральную нервную систему и другие органы. Проблемы задержки диагностики и лечения обусловлены, в первую очередь, низкой осведомленностью врачей о данном редком заболевании, ограниченным количеством описанных в литературе подобных случаев. Ферментозаместительная терапия позволяет улучшить прогноз больных с мукополисахаридозом I типа.

Сведения о вкладе авторов.

Полякова Л.В. – 35% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Панибрашина У.Д. – 35% (сбор данных, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Щербак В.А. – 10% (сбор данных, техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Казанцева А.Н. – 10% (сбор и интерпретация данных).

Щербак Н.М. – 10% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании и конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о соответствии статьи научной специальности.

3.1.21 – Педиатрия.

3.3.3 – Патологическая физиология.

Список литературы:

1. Voskoboeva E.Y., Bookina T.M., Semyachkina A.N. et al. Mucopolysaccharidosis Type I in the Russian Federation and Other Republics of the Former Soviet Union: Molecular Genetic Analysis and Epidemiology. *Front Mol Biosci.* 2022. 24 (8). 783644. doi: 10.3389/fmolb.2021.783644.
2. Machnikowska-Sokołowska M., Myszczyk A., Wieszała E. et al. Mucopolysaccharidosis Type I among Children-Neuroradiological Perspective Based on Single Centre Experience and Literature Review. *Metabolites.* 2023. 13 (2). 209. doi: 10.3390/metabo13020209.
3. Kingma S.D.K., Jonckheere A.I. MPS I: Early diagnosis, bone disease and treatment, where are we now? *J Inher Metab Dis.* 2021. 44 (6). 1289-1310. doi: 10.1002/jimd.12431.
4. Рылова Н.В., Шакирова А.А., Хусаинова А.Р. и др. Мукополисахаридоз I типа – синдром Гурлер. *Практическая медицина.* 2020. 18 (1). 126–129.
5. Lund T.C., Doherty T.M., Eisengart J.B. et al. Biomarkers for prediction of skeletal disease progression in mucopolysaccharidosis type I. *JIMD Rep.* 2020. 58 (1). 89–99. doi: 10.1002/jimd2.12190.
6. Kubaski F., de Oliveira Poswar F., Michelin-Tirelli K. et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics (Basel).* 2020. 10 (3). 161. doi: 10.3390/diagnostics10030161.
7. Sakuru R., Bollu P.C. Hurler Syndrome. 2023. 10. In: StatPearls Internet. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
8. Клиточенко Г.В., Малюжинская Н.В., Петрова И.В. Клиника и современные возможности терапии мукополисахаридозов. *Лекарственный вестник.* 2021. 15. 3 (83). 50–55.
9. Assadeck H., Toudou Daouda M., Bako H. et al. Hurler-Scheie syndrome in Niger: a case series. *J Med Case Rep.* 2019. 25. 13 (1). 102. doi: 10.1186/s13256-019-2047-2.
10. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Трудности диагностики легких форм мукополисахаридоза I типа: клинические наблюдения. *Вопросы современной педиатрии.* 2020. 19 (2). 132–141. DOI 10.15690/vsp.v19i2.2106.
11. Diogo R., Diogo L., Serra R. et al. Mucopolysaccharidosis Type I: The Importance of Early Diagnosis for Adequate Treatment. *Cureus.* 2023. 15 (12). e50595. doi: 10.7759/cureus.50595.
12. Burlina A.B., Gragnaniello V. Newborn screening of mucopolysaccharidosis type I. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022. 59 (4). 257–277. doi: 10.1080/10408363.2021.2021846.
13. Huang S., Nascene D.R., Shanley R. et al. Natural history of craniovertebral abnormalities in a single-center study in 54 patients with Hurler syndrome. *J Neurosurg Pediatr.* 2024. 33 (6). 574–582. doi: 10.3171/2024.1.PEDS23281.
14. Bay L., Amartino H., Antacle A., Arberas C. et al. New recommendations for the care of patients with mucopolysaccharidosis type I. *Arch Argent Pediatr.* 2021. 119(2):e121-e128. doi: 10.5546/aap.2021.eng.e121.
15. Parini R., Deodato F. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations. *Int J Mol Sci.* 2020. 21 (8): 2975. doi: 10.3390/ijms21082975.
16. Hampe C.S., Wesley J., Lund T.C., et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules.* 2021 11 (2). 189. doi: 10.3390/biom11020189.
17. Nan H., Park C., Maeng S. et al. Mucopolysaccharidoses I and II: Brief Review of Therapeutic Options and Supportive/Palliative Therapies. *Biomed Res Int.* 2020. 4. 2020. 2408402. doi: 10.1155/2020/2408402.
18. Байдакова Г.В., Баранов А.А., Вахлова И.В. и др. Современные подходы к ведению детей с мукополисахаридозом I типа. *Педиатрическая фармакология.* 2022. 19 (4). 342–353. DOI 10.15690/pf.v19i4.2443.
19. Penon-Portmann M., Blair D.R., Harmatz P. et al. Current and new therapies for mucopolysaccharidoses. *Pediatr Neonatol.* 2023. 64. Suppl 1. S10-S17. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.10.001.
20. van den Broek B.T.A., van Doorn J., Hegeman C.V. et al. Hurdles in treating Hurler disease: potential routes to achieve a "real" cure. *Blood Adv.* 2020 Jun 23; 4 (12): 2837–2849. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001708.

References:

1. Voskoboeva EY, Bookina TM, Semyachkina AN. et al. Mucopolysaccharidosis Type I in the Russian Federation and Other Republics of the Former Soviet Union: Molecular Genetic Analysis and Epidemiology. *Front Mol Biosci.* 2022. 24 (8). 783644. doi: 10.3389/fmolb.2021.783644.
2. Machnikowska-Sokołowska M, Myszczyk A, Wieszala E. et al. Mucopolysaccharidosis Type I among Children-Neuroradiological Perspective Based on Single Center Experience and Literature Review. *Metabolites.* 2023. 13(2). 209. doi: 10.3390/metabo13020209
3. Kingma SDK, Jonckheere AI. MPS I: Early diagnosis, bone disease and treatment, where are we now? *J Inherit Metab Dis.* 2021. 44(6). 1289-1310. doi: 10.1002/jimd.12431.
4. Rylova NV, Shakirova AA, Khusainova AR. et al. Mucopolysaccharidosis type I - Hurler syndrome. *Practical Medicine.* 2020. 18 (1). 126-129.
5. Lund TC, Doherty TM, Eisengart JB. et al. Biomarkers for prediction of skeletal disease progression in mucopolysaccharidosis type I. *JIMD Rep.* 2020. 58(1). 89-99. doi: 10.1002/jmd2.12190.
6. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K. et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics (Basel).* 2020. 10(3). 161. doi: 10.3390/diagnostics10030161
7. Sakuru R, Bollu PC. Hurler Syndrome. 2023 Jul 10. In: *StatPearls Internet.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
8. Klitochenko GV, Malyuzhinskaya NV, Petrova IV. Clinical features and modern treatment options for mucopolysaccharidoses. *Medicinal Bulletin.* 2021. 15. 3(83). 50-55.
9. Assadeck H, Toudou Daouda M, et al. Hurler-Scheie syndrome in Niger: a case series. *J Med Case Rep.* 2019. 25. 13(1). 102. doi: 10.1186/s13256-019-2047-2.
10. Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV. et al. Difficulties in diagnosing mild forms of mucopolysaccharidosis type I: clinical observations. *Issues of modern pediatrics.* 2020. 19 (2). 132-141. DOI 10.15690/vsp.v19i2.2106.
11. Diogo R, Diogo L, Serra R. et al. Mucopolysaccharidosis Type I: The Importance of Early Diagnosis for Adequate Treatment. *Cureus.* 2023.15(12). e50595. doi: 10.7759/cureus.50595.
12. Burlina AB, Gragnaniello V. Newborn screening of mucopolysaccharidosis type I. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022. 59(4). 257-277. doi: 10.1080/10408363.2021.2021846.
13. Huang S, Nascene DR, Shanley R. et al. Natural history of craniovertebral abnormalities in a single-center study in 54 patients with Hurler syndrome. *J Neurosurg Pediatr.* 2024. 33(6). 574-582. doi: 10.3171/2024.1.PEDS23281.
14. Bay L, Amartino H, Antacle A, Arberas C. et al. New recommendations for the care of patients with mucopolysaccharidosis type I. *Arch Argent Pediatr.* 2021. 119(2):e121-e128. doi: 10.5546/aap.2021.eng.e121.
15. Parini R, Deodato F. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations. *Int J Mol Sci.* 2020. 21(8). 2975. doi: 10.3390/ijms21082975.
16. Hampe CS, Wesley J, Lund TC, Orchard PJ. et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules.* 2021 11(2). 189. doi: 10.3390/biom11020189
17. Nan H, Park C, Maeng S. et al. Mucopolysaccharidoses I and II: Brief Review of Therapeutic Options and Supportive/Palliative Therapies. *Biomed Res Int.* 2020. 4. 2020. 2408402. doi: 10.1155/2020/2408402.
18. Baidakova GV, Baranov AA, Vakhlova IV. et al. Modern approaches to the management of children with mucopolysaccharidosis type I. *Pediatric pharmacology.* 2022. 19(4). 342-353. DOI 10.15690/pf.v19i4.2443
19. Penon-Portmann M, Blair DR, Harmatz P. et al. Current and new therapies for mucopolysaccharidoses. *Pediatr Neonatol.* 2023. 64 Suppl 1. S10-S17. doi: 10.1016/j.pedneo.2022.10.001.
20. van den Broek BTA, van Doorn J, Hegeman CV. et al. Hurdles in treating Hurler disease: potential routes to achieve a "real" cure. *Blood Adv.* 2020 Jun 23;4(12):2837-2849. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001708.

Информация об авторах:

1. **Полякова Любовь Валерьевна**, ординатор кафедры педиатрии факультета ДПО, e-mail: abcd4136628141@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-2316-7805>.
2. **Панибрашина Ульяна Дмитриевна**, ординатор кафедры педиатрии факультета ДПО, e-mail: ulya.fedotova.25@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3982-2610>.
3. **Щербак Владимир Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета ДПО, e-mail: shcherbak2001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>, Author ID РИНЦ 497238, SPIN-код: 7095-5359, Author ID Scopus 56175430800, Researcher ID WoS K-4626-2017.
4. **Казанцева Анастасия Николаевна**, заведующая отделением раннего возраста № 1, e-mail: KazAnNik103@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4483-6039>.
5. **Щербак Наталья Михайловна**, к.м.н., доцент, ассистент кафедры педиатрии факультета ДПО, e-mail: natalia.shcherbak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2472-6952>, Author ID РИНЦ 635252, SPIN-код: 8154-0889.

Author information

1. **Polyakova L.V.**, Resident of the Pediatric Department of Postgraduate training, e-mail: abcd4136628141@gmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0000-2316-7805>.
2. **Panibrashina U.D.**, Resident of the Pediatric Department of Postgraduate training, e-mail: ulya.fedotova.25@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3982-2610>.
3. **Shcherbak V.A.**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Pediatric Department of Postgraduate training, e-mail: shcherbak2001@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2032-7612>, Author ID РИНЦ: 497238, SPIN-код: 7095-5359, Author ID Scopus: 56175430800, Researcher ID WoS K-4626-2017.
4. **Kazantseva A.N.**, Head of the Department № 1 for Infants, e-mail: KazAnNik103@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-4483-6039>.
5. **Shcherbak N.M.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Assistant of the Pediatric Department of Postgraduate training, e-mail: natalia.shcherbak@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2472-6952>, Author ID РИНЦ: 635252, SPIN-код: 8154-0889.

Информация.

Дата опубликования – 24.06.2025