DOI: 10.31082/1728-452X-2018-195-9-41-46

УДК 616-053.2:575.1:615.35

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА У ДЕТЕЙ

ШАРИПОВА М.Н.¹, АДАМОВА Г.С.¹, ТУЛЕБАЕВА А.К.²¹Научный центр педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан, г. Алматы.²Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

С диагнозом Мукополисахаридоз I в клинике Научного центра педиатрии и детской хирургии с 2011 года под наблюдением находились 10 детей. Из них с синдромом Гурлер-Шейе 8 детей и двое - с синдромом Гурлер, с характерным фенотипом и вовлечением в патологический процесс всех органов и систем. Недостаточность митрального и аортального клапанов, среднее значение ФИ - 66,9%. У 4 детей и в 75% установлены нарушения функции внешнего дыхания по смешанному типу. Ферментозаместительную терапию дети получали в среднем в течение 3 лет. Отмечались положительная динамика в физическом развитии и замедление прогрессирования поражения внутренних органов.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер, синдром Шейе, ферментозаместительная терапия, дети.

БАЛАЛАРДАҒЫ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗДЫҢ I ТҮРІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ АҒЫМЫ ЖӘНЕ ФЕРМЕНТ АЛМАСТЫРУШЫ ТЕРАПИЯНЫҢ ТИІМДІЛІГІ

ШАРИПОВА М.Н.¹, АДАМОВА Г.С.¹, ТУЛЕБАЕВА А.К.²¹Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрлігінің Педиатрия және бала хирургиясы ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,²С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Педиатрия және бала хирургиясы ғылыми орталығы клиникасында 2011 жылдан бері Мукополисахаридоз I түрі диагнозымен 10 бала емделген. 8 бала Гурлер-Шейе, екі бала Гурлер синдромымен. Мукополисахаридозға тән фенотиппен бірге барлық ағзалары мен жүйелерінің зақымданған. Митральды және аорталық қақпақшаларының жетіспеушілігі, орташа ФИ-66,9%. Респираторлы функцияның бұзылысы 4 балада байқалған, 75%-нда тыныс алу бұзылысының аралас типі анықталған. Балалар фермент алмастырушы терапияны 3 жыл көлемінде қабылдаған. Физикалық дамуында жақсы нәтижесі байқалуымен қатар ішкі ағзалардың дамуы баяулаған.

Негізгі сөздер: Мукополисахаридоз I түрі, Гурлер синдромы, Шейе синдромы, фермент алмастырушы ем, бала.

CLINICAL FEATURES AND EFFICACY OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN CHILDREN WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I

SHARIPOVA M.N.¹, ADAMOVA G.S.¹, TULEBAYEVA A.K.²¹Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery

Ministry of Healthcare and Social Development of Kazakhstan Republic, Almaty c.

²Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Since 2011y 10 children with Mucopolysaccharidosis type I were under observation in complex somatic pathology ward of Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery. 8 children were with Hurler-Scheie syndrome and two children with Hurler syndrome. All children have typical phenotype and involvement in pathological process all organs and systems. Valvular heart diseases (mitral and aortic valves insufficiency), myocardial contractility - average EF 66.9%. Respiratory function was assessed in 4 children, 75% of children had combined type of respiratory dysfunction. Children received enzyme replacement therapy (ERT) in average during 3 years. On ERT there was a positive trend in physical development and delay in progression of multisystem impairment.

Keywords: mucopolysaccharidosis I, Hurler syndrome, Scheie syndrome, enzyme replacement therapy, child.

Актуальность: Мукополисахаридозы (МПС) – группа наследственных болезней накопления, характеризующихся активным аккумулярованием гликозаминогликанов (ГАГ) в связи с генетически обусловленной недостаточностью лизосомальных ферментов,

участвующих в их расщеплении. В зависимости от вида недостающего лизосомального фермента и аккумулярования определенных ГАГ (дерматан сульфат, кератан сульфат, хондроитин сульфат, гепаран сульфат) на сегодняшний день известно 7 типов МПС: I, II, III, IV, VI, VII и IX.

Мукополисахаридоз I типа (МПСI) обусловлен недостаточностью лизосомального фермента альфа-L-идуронидазы и характеризуется активным накоплением гепаран и дерматан сульфатов [1]. Известно 3 клинических подтипа МПС I: синдром Гурлер (Hurler syndrome OMIM #607014), Гурлер-Шейе (Hurler-Scheie syndrome OMIM #607015) и Шейе (Scheie syndrome OMIM # 607016). Для всех трех подтипов характерен дефицит одного фермента. Синдромы названы в честь первооткрывателей: синдром Гурлер был впервые описан австрийским педиатром Гертрудой Гурлер (Hurler Gertrud) и немецким педиатром Мейнхардом фон Пфаундлером (Pfaundler Meinhard von) в 1917 г. Позже американским офтальмологом Шейе (H.G. Scheie) описана вторая форма болезни с более поздним началом и более доброкачественным течением, названная синдромом Шейе. Последней описана промежуточная форма болезни, названная синдромом Гурлер-Шейе.

Заболевание редкое, распространенность в европейской популяции составляет от 0,68 до 3,85 на 100000 живорожденных [2, 3]. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Причиной заболевания является мутация в гене IDUA, локализованном на 4p16.3. Описано более 100 мутаций в гене IDUA, вызывающих МПС. Наиболее частые мутации Q70X и W402X [4].

Клиническое течение всех трех подтипов отличается друг от друга [1]. Наиболее тяжелой формой является синдром Гурлер, характеризующийся ранней манифестацией (в первый год жизни), грубыми чертами лица (гарголизм), макроцефалией, макроглоссией, пупочной и пахово-мошоночной грыжами, гепатоспленомегалией, поражением костно-суставной системы, клиникой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, вовлечением в патологический процесс ЦНС виде гидроцефалии и грубой задержки психо-моторного развития, поражением ЛОР-органов. Продолжительность жизни максимально до 10-летнего возраста.

Синдром Гурлер-Шейе клинически протекает менее агрессивно, манифестирует на втором году жизни. Выраженность гарголизма средней степени, макроцефалия, задержка в интеллектуальном развитии умеренная, вовлечение в патологический процесс дыхательной, сердечно-сосудистой и костно-суставной систем, туннельный синдром, снижение слуха, гепатолиенальный синдром. Пациенты с синдромом Гурлер-Шейе доживают до зрелого возраста.

Самой мягкой и наиболее благоприятной формой МПС I является синдром Шейе. Для него характерны мягкие проявления гарголизма, гепатоспленомегалия, поражения дыхательной и сердечно-сосудистой систем, тугоподвижность суставов; карпальный туннельный синдром, снижение слуха, при этом ментальное развитие соответствует возрасту, интеллект сохранен. Пациенты с синдромом Шейе социально адаптированы [5, 6].

По данным литературы поражение сердечно-сосудистой системы при МПС I встречается в 60-90%, преимущественно с изменением клапанного аппарата сердца в виде недостаточности митрального клапана в 92%, и аортального клапана в 57% [7, 8]. Патология со стороны респираторной системы встречается часто, смертность

от дыхательной недостаточности составляет 63% [9, 10]. Повреждение костно-суставной системы имеет прогрессирующий характер, вплоть до деструкции костно-суставной ткани [11]. Со стороны центральной нервной системы часты проявления в виде снижения интеллекта, задержки психо-речевого развития, судорожного синдрома, что связано с атрофическими изменениями в головном мозге и прогрессирующей гидроцефалией [12].

В настоящее время разработана патогенетическая ферментозаместительная терапия (ФЗТ) МПС I с использованием рекомбинантной формы человеческой альфа-L-идуронидазы - препарата Ларонидаза (Альдуразим), одобренного в 2003 году FDA (США) в том же году и ЕМЕА (Европа). Но данный препарат не способен проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозит прогрессию неврологической симптоматики [13]. По этой причине помимо ФЗТ, для лечения МПС I проводят так же трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Данный метод лечения успешно используется в течение 30 лет. В исследованиях доказана эффективность ТГСК, проведенной в ранние сроки, до 2-летнего возраста пациента [14]. Оперативная коррекция проводится для улучшения функции клапанного аппарата сердца, известны успешные оперативные замены митрального и аортального клапанов при МПС I [15].

С 2011 года в Республике Казахстан дети с диагнозом МПС I начали получать ФЗТ Альдуразимом в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи.

Цель исследования. Изучить клиническое течение и эффективность ФЗТ у детей с МПС I.

Объект исследования. Под наблюдением находились 10 детей с верифицированным МПС I, получавшие ФЗТ в среднем в течение 3-х лет.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании клинических данных у всех 10 детей был выставлен диагноз МПС. Далее для верификации типа было проведено определение в лейкоцитах сухой капли крови активности лизосомального фермента и молекулярно-генетическое исследование. Обследуемые дети прошли комплексное лабораторно-инструментальное исследование: антропометрия, рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ, спирография, оценка толерантности к физической нагрузке методом 6-минутного теста ходьбы (6MTX) и теста 3-х минут подъема по лестнице (3MSC).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех обследованных детей был выявлен сниженный уровень фермента альфа-L-идуронидазы, исследование проводили в лаборатории Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Германия). Молекулярно-генетическое исследование осуществлено у 5 пациентов в лаборатории генетики и клеточной биологии Научного центра здоровья детей (г. Москва, Российская Федерация). В результате выявлены следующие мутации: с.1598C>T (p.Pro533Leu), с.1709A>T (p.Asp570Val), с.208C>T (p.Gln70X), IVS9as-1 G>T (CS128167), описанные в геномной базе данных HGMD как вызывающие МПС I. Вместе с тем у 3 детей из 5 установлена с.1709A>T (p.Asp570Val) мутация, ранее

не описанная, но являющаяся патогенной по данным компьютерного анализа (Alamut Visual).

Среди обследуемых детей было 6 девочек и 4 мальчика. Средний возраст на момент наблюдения составил 6,3 года (2-15 лет). Диагноз установлен в среднем в возрасте 3,5 года. До постановки диагноза МПС все дети находились на диспансерном учете у невропатолога со следующими диагнозами: детский церебральный паралич; гипертензионно-гидроцефальный синдром; задержка психомоторного развития. Этнически дети представлены в основном казахской национальностью (60%), два пациента таджикской (20%) и по одному ребенку турецкой и русской национальностей (10%). Среди обследуемых детей были по 2 сибса из двух семей, в одной из которых родители являлись близкими родственниками.

При осмотре у 7 детей из 10 установлена задержка в физическом развитии, выражавшаяся в снижении длины тела, по сравнению с имеющимися возрастными нормативами. Из них у 1 ребенка (14,3%) ниже 10 процентиля по центильной шкале градации признака, а у 6 детей (85,7%) ниже 3 процентиля. Аналогичная картина наблюдалась и в отношении массы тела, где ее отставание зарегистрировано у половины обследованных. В одном случае ниже 10 (20%) процентиля и в 4 (80%) случаях ниже 3 процентиля. Распределение по типам проводилось согласно тяжести течения и прогрессирования патологических проявлений. У двоих детей был синдром Гурлер, у остальных 8 – синдром Гурлер-Шейе. Синдром Гурлер характеризовался тяжелым прогрессированием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, выраженной интеллектуальной задержкой, поведенческими расстройствами, грубыми чертами лица (гарголизм). Переходный синдром Гурлер-Шейе был выставлен на основании более мягкой клиники, средней степени выраженности гарголизма и нормального ментального развития либо незначительной его задержки. Для всех детей был характерен типичный фенотип: макроцефалия, низко расположенные ушные раковины, макроглоссия, гарголизм (широкая и плоская переносица, вывернутые ноздри, толстые губы, выраженные надбровные дуги (рис. 1), низкий рост волос, гипертрихоз, короткие конечности, широкая стопа, кисть по типу «когтистой лапы», ограничение движений в лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных суставах; пупочная грыжа, аденоиды, шумное дыхание, храп во сне, частые респираторные инфекции (до 4-5 раз в год).

Оценка функции респираторной системы проводилась методом спирографии у 4 пациентов. Остальные дети не смогли пройти данный тест в связи со сложностью выполнения необходимых требований при исследовании. У 3 детей было выявлено нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу, в виде снижения показателей функциональной жизненной емкости легких (FVC) и объема форсированного выдоха за 1 секунду (FVC1): среднее значение FVC=53,6%, FVC1=56,8%, при норме $\geq 80\%$. 1 ребенок имел нормальные показатели. Исследование функции сердечно-сосудистой системы осуществлялась методом рентгенографии органов грудной клетки и ЭхоКГ. На рентгенограмме органов грудной клетки кардио-торакальный индекс (КТИ) показал расширение тени сердца в поперечнике у 50% обследуемых, среднее значение КТИ

Рисунок 1. Девочка Т., возраст 2 г. 8 мес. МПС I (синдром Гурлер)

составило 56,4%. Результаты ЭхоКГ выявили вовлечение в патологический процесс клапанного аппарата сердца в 100% в виде уплотнения митрального и аортального клапанов. При этом у 70% детей определялись недостаточность митрального клапана с регургитацией I ст., у 20% - недостаточность митрального клапана с регургитацией II ст, у одного ребенка (10%) был сочетанный порок клапанного аппарата сердца митрального клапана (недостаточность I ст.) и аортального клапана (недостаточность II ст.). У 50% детей отмечалась дилатация полостей сердца и гипертрофия миокарда левого желудочка: средние значения ТЗСЛЖ=7,2 мм, МЖП=7 мм. При этом сократительная способность миокарда была умеренно увеличена, ФИ в среднем составил 66,9%, что является индикатором повышенной нагрузки на миокард левого желудочка. Одному ребенку до постановки диагноза МПС I, в возрасте 2 лет была проведена операция: пластика митрального клапана прокладкой Гор-текс, в связи с прогрессирующей недостаточностью клапана. По результатам ЭхоКГ на момент наблюдения: клапан функционирует удовлетворительно, стеноз с регургитацией I ст.

При проведении УЗИ органов брюшной полости гепатомегалия была установлена у 6 детей (60%), печень выступала из-под края реберной дуги в среднем на 4,5 см, средняя высота правой доли – 91,3 мм, левой – 52 мм; спленомегалия была установлена у одного пациента. Исследование костно-суставной системы выявило у всех детей (100%) деформацию грудной клетки, тораколюмбальный кифоз позвоночника («кошачий горб», рис. 2), кисть по типу «когтистой лапы» - широкая кисть с короткими и утолщенными фалангами пальцев (рис. 3); утолщение лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных суставов с ограничением их подвижности, в 60% вальгусная деформация нижних конечностей (рис. 4), нарушение походки,

боль в ногах, повышенная утомляемость при физической нагрузке.

Рисунок 2. Девочка Т., 2 г. 8 мес. МПС I (синдром Гурлер), тораколюмбальный кифоз

При исследовании ЛОР-органов аденоиды были выявлены у 30%, одному ребенку ранее провели аденоидэктомию. В 30% случаев имели место пупочная грыжа и в 10% паховая. У половины детей (50%) интеллектуальное развитие соответствовало возрасту, у троих детей ментальная задержка была умеренная, в то время как у двоих пациентов с синдромом Гурлер имело место выраженная задержка психо-речевого развития с когнитивными и поведенческими нарушениями.

С целью уточнения физической выносливости дети проходили тест 6MTX и 3MSC. Все дети прошли тесты, за исключением одного ребенка, который в возрасте 1 года 8 мес. не был в состоянии передвигаться без поддержки. Средняя дистанция 6MTX = 224 м, 3MSC = 73,9 ступени.

Одному ребенку с МПС I в возрасте 2 лет была проведена ТГСК в условиях Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой (г. Москва, Российская Федерация). На данный момент ребенок находится под динамическим наблюдением врачей вышеуказанного центра.

На сегодняшний день из наблюдаемых нами детей препарат Альдуразим получают 7 детей, из расчета 100 Ед/kg 1 раз в нед. в виде внутривенных инфузий в течение 4-х лет. Оценка эффективности терапии в динамике была проведена 3 детям с МПС I (Гурлер-Шейе), находившимся на стационарном лечении в Научном центре педиатрии и детской хирургии: 2 мальчика и 1 девочка. На момент наблюдения дети находились на ФЗТ в течение 3 лет (таблицы 1- 3).

Рисунок 3. Мальчик З., 12 лет. МПС I (синдром Гурлер-Шейе), «когтистая лапа»

Рисунок 4. Мальчик З., 12 лет. МПС I (синдром Гурлер-Шейе), вальгусная деформация нижних конечностей

Таблица 1. Эффективность ФЗТ. Пациент З.Ш., возраст 15 лет. МПС I (синдром Гурлер-Шейе)

Показатели	До ФЗТ	На 156 нед. терапии
Рост	104 см	106 см
Вес	19,3 кг	20 кг
КТИ	64%	64%
ФИ	72%	57%
Печень: левая доля, правая доля	57 мм 106 мм	58 мм 97 мм
Селезенка	83x42 мм	85x38 мм
6MTX	270	300
3MSC	90	100

Таблица 2. Эффективность ФЗТ. Пациент З., возраст 14 лет. МПС I (синдром Гурлер-Шейе)

Показатели	До ФЗТ	На 156 нед. терапии
Рост	110 см	113 см
Вес	18 кг	20 кг
КТИ	62%	60%
ФИ	67%	65%
Печень: левая доля, правая доля	52 мм 82 мм	51 мм 84 мм
Селезенка	82x32 мм	77x30 мм
6MTX	310	315
3MSC	100	105

Таблица 3. Эффективность ФЗТ. Пациент М., возраст 3 года. МПС I (синдром Гурлер-Шейе)

Показатели	До ФЗТ	На 52 нед. терапии
Рост	85 см	92 см
Вес	11,5 кг	14 кг
КТИ	65%	45%
ФИ	78%	76%
Печень: левая доля, правая доля	38 мм 83 мм	40 мм 82 мм
Селезенка	63x31 мм	62x35 мм
6MTX	220	240
3MSC	90	110

На фоне терапии отмечалась положительная динамика в физическом развитии: рост в среднем составил 103,6 см, увеличившись на 4 см от исходного среднего - 99,6 см; отмечалась положительная динамика в отношении массы тела - прибавка на 1,8 кг. По результатам рентгенограммы органов грудной клетки КТИ в динамике уменьшился на 7,3%, среднее его значение составило 56,3%. Со стороны сердечно-сосудистой системы гипертрофия миокарда в динамике уменьшилась, однако поражение клапанного аппарата сердца оставалось без изменений. ФИ у одного пациента снизилась до 57%, у второго оставались на высоких цифрах (76%), что также является показателем гиперфункции левого желудочка. У третьего ребенка сократительная способность миокарда удерживалась в пределах нормы = ФИ 65%. Тест толерантности к физической нагрузке показал положительную динамику: дистанция 6MTX увеличилась на 20 м, количество ступеней 3MSC увеличилось на 12. Гепатомегалия в динамике удержива-

лась, но не прогрессировала, при этом размеры селезенки уменьшились по сравнению с исходными данными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам проведенного наблюдения за детьми с МПС I можно констатировать, что все обследуемые дети имели мультиорганное поражение – изменения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и костно-суставной систем. Клинически ведущими симптомами были: гипостатура, гарголизм, множественные костно-суставные изменения, гепатомегалия, пупочная грыжа, недостаточность митрального и аортального клапанов. Отмечалась положительная динамика на фоне терапии в виде прибавки в росте, весе; улучшение физической выносливости. Отсутствовало прогрессирование поражения со стороны сердечно-сосудистой системы, тогда как при естественном течении заболевания (без ФЗТ) отмечалось прогрессирование патологического процесса [16].

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Atul Mehta, Brian Winchester. Lysosomal storage disorders. A practical guide. 2012.
- 2 Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M: Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. J Inherit Metab Dis 2005;28:1011-1017.
- 3 Murphy AM, Lambert D, Treacy EP, O'Meara A, Lynch SA: Incidence and prevalence of MPS I in the Irish Republic. Arch Dis Child 2009, 94:52-54.
- 4 Terlato NJ, Cox GF: Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. Genet Med 2003, 5:286-294.
- 5 Neufeld EF, Muenzer J: The mucopolysaccharidoses. In The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Volume chapter 136. Edited by: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A. New York: McGraw-Hill; 2007.
- 6 Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, Muenzer J, Norato DY, Shapiro E, Thomas J, Viskochil D, Wraith JE: The MPS I registry: Design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. Mol Genet Metab 2007, 91:37-47.
- 7 Carl-Friedrich Wippermann, Michael Beck, Dietmar Schranz, Ralf Huth, Ina Michel-Behnke, Bodo-Knut Jungst. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. European Journal of Pediatrics, 1995, 154 (2) 98-101.
- 8 Шарипова М.Н., Тулебаева А.К., Адамова Г.С. Влияние ферментозаместительной терапии на сердечно-сосудистую систему детей с мукополисахаридозом. Педиатрия и детская хирургия, №3 (81), 2015, стр.61-62.
- 9 Gustavo H.Cabrera, Isabel Fernandez, Marcelo Dominguez, Lorne A.Clarke. Left ventricular aneurysm in an adult patient with mucopolysaccharidosis type I: comment on pathogenesis of a novel complication. Molecular Genetic and Metabolism 2012, 106(4):470-3.
- 10 Gabriela N.Leal, Ana C. de Paula, Claudio Leone, Chong A. Kim. Echocardiographic study of pediatric patients with mucopolysaccharidosis. Cardiologu in the Young, 2010. volume 20, issue 3, 254-26.
- 11 Lorne A.Clarke. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses: glycosaminoglycan storage is merely the instigator. Rheumatology Journal, 2011. Volume 50, issue supp5, 13-18.
- 12 D.I. Zafeiriou, S.P. Batzios. Brain and spinal MR Imaging findings in mucopolysaccharidoses: A review. American Journal of Neuroradiology, 2012. 34: 5-13.
- 13 Kakkis ED, McEntee MF, Schmidtchen A, Neufeld EF, Ward DA, Gompf RE, Kania S, Bedolla C, Chien SL, Shull RM: Long-term and high-dose trials of enzyme replacement therapy in the canine model of mucopolysaccharidosis I. Biochem Mol Med 1996, 58:156-167.
- 14 Boelens JJ, Prasad VK, Tolar J, Wynn RF, Peters C: Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. Pediatr Clin North Am 2010, 57:123-45.
- 15 Crystal Bonnicksen, Joseph Dearani, Hartzell Schaff, Martin Abel, Heidi Connolly. Surgical intervention in mucopolysaccharidosis related valvular heart diseases. Journal of American College of Cardiology. 2013. Volume 61, issue 10S.
- 16 Elizabeth A. Braunlin, Paul R. Harmatz, Maurizio Scarpa, Beatriz Furlanetto, Christoph Kampmann, James P. Loeher, Katherine P. Ponder, William C. Roberts, Howard M. Rosenfeld, Roberto Giugliani. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. J Inherit Metabolic Disease, 2011, 34:1183-1197.

Для корреспонденции:

1. **Тулебаева Асель Кайратовна**, педиатр, PhD докторант КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.
Раб. адрес: г. Алматы, ул.Толе би, 94, раб. тел.: 299 21 26.
Моб. тел.: +7 701 408 65 60
E-mail: tulesya@mail.ru
2. **Шарипова Майра Набимуратовна**, педиатр, гастроэнтеролог, д.м.н, НЦПДХ МЗиСР РК.
г. Алматы. Раб. адрес: проспект Аль-Фараби, 146, раб. тел.: 299 35 91.
Моб. тел.: +7 701 379 89 88
E-mail: mairash24@mail.ru
3. **Адамова Гаухар Сармантаевна**, педиатр, гастроэнтеролог, к.м.н, НЦПДХ МЗиСР РК.
г. Алматы. Раб. адрес: проспект Аль-Фараби, 146,
Моб. тел.: +7 777 240 62 80
E-mail: goha70@mail.ru.

Данная статья впервые была опубликована в журнале «Педиатрия и детская хирургия», 2016. - №4. - С. 28-33.

«Данная статья является разрешенным автором репринтом опубликованной ранее статьи в журнале «Педиатрия и детская хирургия». Высказанные в данной статье выводы, мнения или рекомендации отображают точку зрения автора статьи и могут не совпадать с мнением ТОО «Санофи-авентис Казахстан» или данного издания «Международный профессиональный журнал «Медицина»». Данный репринт не должен рассматриваться как рекомендация к использованию каких-либо лекарственных препаратов или методов лечения. Санофи не несет ответственности за любые выводы, информацию, неточности или ошибки, допущенные в статье, а также за последствия возможного использования информации, содержащейся в статье».

GZEA.ALDU.18.09.0427