

DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2106>Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Н.В. Журкова³, Е.Ю. Захарова⁴,
Е.Ю. Воскобаева⁴, М.А. Бабайкина², Л.К. Михайлова⁵¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация⁴ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация⁵ Консультативно-диагностический центр Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. И.М. Приорова, Москва, Российская Федерация

Трудности диагностики легких форм мукополисахаридоза I типа: клинические наблюдения

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 18.04.2020 г., принята к печати: 27.04.2020 г.

132

К легким формам мукополисахаридоза I типа относятся синдромы Шейе и Гурлер–Шейе, которые характеризуются медленным прогрессированием, сохранным интеллектом и поражением преимущественно органа зрения, опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем. Ранняя диагностика, мультидисциплинарный подход к обследованию и наблюдению, а также своевременно назначенная терапия играют важную роль для сохранения качества жизни пациентов, профилактики развития осложнений и ранней инвалидизации. В статье приведены обзор опубликованных данных и описание 3 случаев легкого течения мукополисахаридоза I типа.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, синдром Шейе, синдром Гурлер–Шейе, альфа-L-идуронидаза, диагностика

(Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Воскобаева Е.Ю., Бабайкина М.А., Михайлова Л.К. Трудности диагностики легких форм мукополисахаридоза I типа: клинические наблюдения. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (2): 132–141. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2106)

КЛИНИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА

Мукополисахаридоз I типа (МПС I), как и многие другие лизосомные болезни накопления, характеризуется разнообразием клинических проявлений.

На основании возраста манифестации, скорости прогрессирования и степени тяжести клинических симптомов выделяют 3 клинические формы заболевания: синдромы Гурлер (МПС I Г), Гурлер–Шейе (МПС I ГШ) и Шейе (МПС I Ш) [1].

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Natalia V. Zhurkova³, Ekaterina Yu. Zakharova⁴,
Elena J. Voskobaeva⁴, Marina A. Babaikina², Lyudmila M. Mikhaylova⁵¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation³ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation⁴ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation⁵ Consultative and Diagnostic Center of National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation

Diagnostic Difficulties of Mucopolysaccharidosis Type I Mild Forms: Clinical Cases

Mucopolysaccharidosis type I mild forms include Scheie syndrome and Hurler–Scheie syndrome that are characterized by slow progression, intact intelligence, and primarily effect on visual organ, musculoskeletal and cardiovascular systems. Early diagnostics, multidisciplinary approach to examination and monitoring, timely management are crucial in maintenance of patients' quality of life, preventing complications development and early disability. The article provides the overview of published data and description of 3 clinical cases with mild course of mucopolysaccharidosis type I.

Key words: mucopolysaccharidosis, Scheie syndrome, Hurler–Scheie syndrome, alpha-L-iduronidase, diagnostics

(For citation: Vashakmadze Nato D., Namazova-Baranova Leyla S., Zhurkova Natalia V., Zakharova Ekaterina Yu., Voskobaeva Elena J., Babaikina Marina A., Mikhaylova Lyudmila M. Diagnostic Difficulties of Mucopolysaccharidosis Type I Mild Forms: Clinical Cases. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2020; 19 (2): 132–141. doi: 10.15690/vsp.v19i2.2106)

У пациентов с МПС I Г, самой тяжелой формой заболевания, в первые месяцы жизни выявляется задержка развития, формируются характерные грубые черты лица, контрактуры суставов, отмечаются задержка роста, деформация позвоночника, гепатоспленомегалия, наблюдаются частые респираторные заболевания (бронхиты, фарингиты, отиты, синдром обструктивного апноэ сна), болезни сердечно-сосудистой системы (патология клапанов сердца, кардиомиопатия, нарушение ритма и проводимости). На втором году жизни развиваются когнитивные и двигательные нарушения [2]. МПС I Ш характеризуется легким течением, медленным прогрессированием и отсутствием нарушений интеллекта у пациента. Синдром МПС I ГШ представляет собой промежуточный фенотип со среднетяжелым течением заболевания. В ряде случаев разделение фенотипов МПС I ГШ и МПС I Ш затруднительно и носит субъективный характер, поэтому в большинстве современных публикаций принято выделять тяжелую (*severe*) и легкую (*attenuated*) формы МПС I [3, 4]. У некоторых пациентов с МПС I ГШ также может наблюдаться небольшая задержка психического развития, но нейрпсихологи в основном оценивают пациентов только МПС I Г и крайне редко консультируют детей с другими формами МПС I [5, 6].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА

МПС I наследуется по аутосомно-рецессивному типу [4]. Заболевание возникает в результате недостаточности фермента альфа-L-идуронидазы вследствие мутаций в гене *IDUA*. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах гликозаминогликанов — гепарансульфата и дерматансульфата [2]. Частота МПС I составляет 0,7–1:100 000 новорожденных, однако при проведении скрининга в разных странах было показано, что МПС I встречается намного чаще: 1:14 567 в США и 1:17 643 в Тайване [7–9].

В настоящее время известны различные гипотезы, объясняющие патогенез заболевания. Например, C. Simonago и соавт. считают, что накопление гликозаминогликанов в лизосомах при МПС индуцирует воспаление и влияет на рост клеток соединительной ткани и других типов клеток, активируя сигнальный путь Toll-подобного рецептора 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) [10]. Активация этого пути может быть вызвана либо фрагментами гликозаминогликанов, либо липополисахаридом [11, 12]. Известен факт повышенного содержания фактора некроза опухоли альфа (*tumor necrosis factor alpha*, TNF α) в суставной ткани животных при МПС и повышение секреции провоспалительных цитокинов типа TNF α и интерлейкина (*interleukin*, IL) 1 β , а также оксида азота во внеклеточном матриксе [10]. На животных моделях было показано, что офтальмологическая патология при МПС возникает в результате накопления гликозаминогликанов, скорее всего, гепарансульфата в кератоцитах. По данным J. Ashworth и соавт., гликозаминогликаны накапливаются в большинстве глазных тканей — в роговице, конъюнктиве, эпителиальных клетках хрусталика, цилиарном теле, ганглиозных клетках трабекулярном эндотелии. Избыточная кумуляция субстрата вызывает структурные и функциональные изменения зрительного анализатора [13].

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ МЯГКИХ ФОРМ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА

Своевременная диагностика легких форм МПС I затруднена медленным прогрессированием болезни, иногда диагноз устанавливается на 4–5-м десятилетии жизни [14, 15]. В дебюте у пациентов появляются грыжи и респираторные заболевания, которые не являются специфическими признаками и не привлекают внимание родителей и педиатров. У детей нормальное или немного сниженное интеллектуальное развитие. Долго не снижается толерантность к физическим нагрузкам, сохраняется выносливость. Патология опорно-двигательного аппарата, помутнение роговицы, изменения фенотипа и поражение сердечно-сосудистой системы — наиболее распространенные симптомы при легких фенотипах МПС I — прогрессируют также медленно [16, 17].

Нарушения опорно-двигательного аппарата. МПС характеризуется деформацией позвоночника и суставов, контрактурами и анкилозами без признаков предшествующего артрита. Степень проявлений и возраст манифестации изменений опорно-двигательного аппарата разнятся в зависимости от типов МПС. Например, у больных МПС IV типа имеется тенденция к гипермобильности мелких суставов и отмечается килевидная деформация грудной клетки, что не характерно для других типов МПС [14, 15, 18]. Задержка роста у пациентов с МПС I чаще наблюдается после 2-го года жизни, но при легких формах рост может быть нормальным [19].

Офтальмологическая патология. Для пациентов с МПС I характерны помутнение роговицы, глаукома, ретинопатия, гиперметропия, отек зрительного нерва, атрофия зрительного нерва, катаракта и другие патологии. Помутнение роговицы является наиболее частым симптомом и может развиваться в течение первого года жизни [20–22]. Нарушение рефракции (например, гиперметропия, астигматизм) также распространено среди пациентов с МПС I из-за утолщения слоев роговицы и связано с накоплением гликозаминогликанов [13, 23, 24]. Глаукома встречается у взрослых пациентов [25, 26]. При синдроме МПС I Ш реже, чем при синдроме Гурлер, встречаются атрофия и отек зрительного нерва [13].

Кардиоваскулярная патология. Распространенность и тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний при всех типах МПС составляет 60–100% [27]. При МПС I патологии клапанов сердца и другие кардиоваскулярные проявления болезни встречаются нередко [28–30]. Основным клиническим признаком является патология клапанного аппарата сердца (недостаточность и/или стеноз клапанов, миксоматоз) [27]. Наиболее часто встречается патология митрального и аортальных клапанов (у 56 и 44% соответственно), реже (у 22%) — поражение трехстворчатого клапана [17]. В основном диагностируют недостаточность на клапанах, реже стеноз, иногда у пациента диагностируют оба состояния одновременно [17, 30, 31]. Развивается инфильтративная кардиомиопатия, отмечаются нарушения ритма сердца, реже — утолщение коронарных сосудов. Описаны единичные случаи развития ишемической болезни сердца у взрослых пациентов, гипертрофии левого желудочка, дилатация левого желудочка, перегрузка левого предсердия и/или левого желудочка и, в конечном итоге, развитие диастолической и систолической дисфункций [17, 29].

Ниже представлено описание трех пациентов с легким течением заболевания — МПСІ ГШ и МПСІ Ш, диагнозы которым были установлены задолго до появления в России ферментозаместительной терапии. На их примере можно отследить историю естественного течения болезни.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

Мария Б., 40 лет, русская. Предъявляет жалобы на нарушение функции верхних и нижних конечностей, снижение остроты зрения.

Анамнез болезни

В возрасте 4 лет родители заметили ограничение подвижности в кистях рук. В течение 3 лет наблюдалась с диагнозом «Ювенильный ревматоидный артрит? Склеродермия?». Проводилась терапия пенициллинами, применяли физиопроцедуры, электрофорез и массаж без существенного эффекта. Учитывая прогрессирование тугоподвижности в кистях и присоединение контрактур в крупных суставах, девочка направлена в клинику для обследования, где впервые ортопедом было заподозрено генетическое заболевание. В 7-летнем возрасте на основании клинической картины (ограничение подвижности в кистях, уменьшение гибкости в позвоночнике), данных лабораторного исследования (низкая активность альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах периферической крови, высокие показатели экскреции гликозаминогликанов) и ДНК-диагностики установлен диагноз «Синдром Гурлер–Шейе. с.878_889dup (p.Thr293_Tyr296dup)/с.1598С>Т (p.Pro533Leu)».

С 10 лет отмечает покалывание в пальцах и снижение чувствительности, связанные с синдромом запястного канала. В возрасте 20 лет в Германии проведена

Рис. 1. Пациентка с синдромом Шейе, 40 лет
Fig. 1. Female patient with Scheie syndrome, 40 years



операция по поводу карпального синдрома с положительным эффектом. С 17 лет, со слов пациентки, постепенно начала снижаться острота зрения, по данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования отмечались недостаточность митрального клапана 1–2-й степени, недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени. В возрасте 26 лет по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и шейного отдела позвоночника — выраженная гипертрофия связок в шейном отделе позвоночника с признаками абсолютного спинального стеноза и компрессии спинного мозга. В возрасте 29 лет, учитывая медленное прогрессирование болезни, диагноз был изменен на синдром Шейе и рекомендована ферментозаместительная терапия препаратом ларонидаза из расчета 100 ЕД/кг/введение. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в виде увеличения объема движения в суставах, повышения остроты зрения, повысились трудоспособность и выносливость (шестиминутный тест ходьбы — 550 м).

До начала терапии в возрасте 25 и 28 лет пациентка родила двух здоровых детей. Через 2 года от начала ферментозаместительной терапии наступила третья беременность. Во время беременности и кормления грудью патогенетическая терапия была отменена на 1,5 года, что привело к ухудшению состояния с появлением быстрой утомляемости, слабости, костных изменений, дальновзоркости, помутнения роговицы, снижения остроты зрения в темноте, патологии клапанного аппарата сердца. Детям было проведено генетическое обследование, мутаций не выявлено.

Анамнез жизни

Рождена от 2-й беременности, протекавшей без особенностей. При рождении масса 3300 г, длина 52 см. Раннее психомоторное развитие по возрасту. Привита по индивидуальному графику.

Наследственный анамнез

Наследственность по болезням накопления не отягощена.

Физикальная диагностика

В 40 лет — рост 165 см, масса тела 78 кг. Состояние удовлетворительное. Положение активное. Контактна. Голос низкий. Помутнение роговицы. Гиперстенического телосложения. Питание регулярное, полноценное. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные. Мягкие фенотипические особенности: широкая переносица, широкий рот с пухлыми губами, короткая шея. Суставы безболезненны при пальпации, деформация мелких суставов кистей, локтевых суставов, ограничение подвижности в плечевых суставах (не поднимает руки выше горизонтального уровня). Множественный дизостоз, тугоподвижность и болезненность суставов рук и стоп, сформировавшаяся «когтистая лапа» Ограничение движения головы в стороны. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхания 18/мин. Перкуторный звук легочный. Дыхание везикулярное. Границы относительной сердечной тупости: правая — правый край грудины, левая — среднеключичная линия. Аускультация сердца: тоны звучные. Шумы: систолический в проекции митрального клапана, в точке Боткина, акцент 2-го тона на легочной артерии. Ритм правильный. Пульс 70 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление

120/70 мм рт. ст. Язык влажный. Миндалины не увеличены. Живот не увеличен. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Сознание ясное. Память сохранена. Интеллектуальное развитие не страдает. Слух в норме. Парезы и параличи отсутствуют. Координация не нарушена.

Предварительный диагноз

Клиническая картина, данные лабораторных, инструментальных исследований и генетического теста подтверждают мукополисахаридоз I типа, синдром Шейе.

Диагностические процедуры

Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости, почек, щитовидной железы, молочных желез — без патологии.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки — без патологии.

ЭхоКГ. Конечный диастолический размер 5,9 (норма 3,5–5,6), конечный систолический размер 4,0 (норма 2,5–3,8), конечный диастолический объем 172 (норма 60–190), конечный систолический объем 68 мл (норма 30–65), ударный объем 104 мл (норма 30–125), фракция выброса 60 (норма 65–75), толщина межжелудочковой перегородки 1,0 см (норма 0,6–1,2), толщина задней стенки левого желудочка 1,0 (норма 0,6–1,2), левое предсердие 4,9 см (норма 1,9–4,0). Правое предсердие 5,0×4,5. Митральный клапан: створки фиброзированы, регургитация 2-й степени. Стеноз и недостаточность аортального клапана 1-й степени. Легочная гипертензия. Легочный клапан: скорость кровотока 1,1 м/с, регургитация 1–2-й степени, среднее давление в легочной артерии 40–45 мм рт. ст. Эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия, незначительное расширение левого и правого предсердия.

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). За весь период мониторирования регистрировались синусовый ритм, синусовая аритмия, частота сердечных сокращений (ЧСС): среднее 74/мин, минимальное 42/мин, максимальное 151/мин. Выявлено непатологическое число наджелудочковых экстрасистол — 27. Ишемических изменений сегмента ST и пауз более 2 сек не выявлено.

Суточное мониторирование артериального давления. Признаков артериальной гипертензии не выявлено.

MPT головного мозга. Обращают на себя внимание множественные зоны глиоза размерами до 11 мм в белом веществе больших полушарий, боковые желудочки увеличены в объеме, субарахноидальные пространства расширены.

MPT позвоночника. Шейный лордоз выпрямлен, на уровне C₃–Th₃ — кифотическая деформация. Тела позвонков деформированы краевыми остеофитами, сниженной высоты, замыкательные пластинки имеют выпуклую структуру. Межпозвонковые диски гипогидратированы, без признаков избыточного пролабирования. На уровне C₁–C₃ отмечается сужение просвета позвоночного канала с сохранением просвета шириной 2,8 мм. Спинальный мозг прослеживается на всем протяжении, истончен на уровне сужения, очаговых изменений не содержит. Мышечные структуры правильно сформированы. Заключение: «Изменения соответствуют проявлениям мукополисахаридоза. Микроангиоэнцефалопатия.

Внутренняя гидроцефалия без наличия трансэндимального отека (без признаков окклюзии). Наружная заместительная гидроцефалия. Сужение позвоночного канала C₁–C₃ с гипотрофией структур спинного мозга на этом уровне».

MPT шейного отдела позвоночника: протрузия межпозвоночных дисков C₂–C₆. Сужение позвоночного канала на уровне C₁–Th₁, частичное стенозирование позвоночного канала на уровне C₂–C₄.

Консультация офтальмолога (заключение): «Гиперметропия средней степени, дистрофия сетчатки».

Клинический диагноз

Мукополисахаридоз I типа, синдром Шейе. Контрактуры в мелких и крупных суставах конечностей. Стеноз позвоночного канала на шейном уровне. Гиперметропия средней степени, дистрофия сетчатки. Помутнение роговицы. Инфильтративная кардиомиопатия. Стеноз и недостаточность митрального клапана, регургитация 2-й степени. Стеноз и недостаточность аортального клапана 1-й степени. Недостаточность легочного клапана 1-й степени. Легочная гипертензия.

Исходы и прогноз

В настоящее время работает старшим научным сотрудником, кандидат наук (рис. 1).

Клинический пример № 2

Ирина Р., 21 год, русская. В настоящее время предъявляет жалобы на тугоподвижность в суставах, снижение остроты зрения, ухудшение способности видеть в темноте.

Анамнез болезни

На первом году жизни наблюдалась у офтальмолога с диагнозом «Врожденная глаукома OU?». В возрасте старше 2 лет появилось ограничение объема движения в кистях рук. Ревматолог установил диагноз «Ювенильный ревматоидный артрит». Рекомендованный метотрексат девочка принимала в течение одного года. В 3 года проведено оперативное лечение по поводу пупочной грыжи. В 4 года — аденотомия. Из-за постепенно прогрессирующей контрактуры в верхних и нижних конечностях девочка была направлена на консультацию к генетику. На основании клинической картины заболевания — особенности фенотипа (большие губы, короткая шея), изменения в суставах, небольшое помутнение роговицы и снижение активности фермента альфа-L-идуридазы до 0,01 нМ/мг/ч (норма 61,7) — был поставлен диагноз «Мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер–Шейе». В 6 лет впервые выявлены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: недостаточность митрального клапана 1–2-й степени. В возрасте 9 лет ребенку поставлен диагноз «Мукополисахаридоз, тип I, предположительно Шейе». В возрасте 12 лет пациентка прошла полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Перед инициацией ферментозаместительной терапии обращало внимание: особенности фенотипа — широкая переносица, короткая шея, пухлые губы, задержка роста, контрактуры в крупных и мелких суставах конечностей; помутнение роговицы; по данным ЭхоКГ — недостаточность митрального клапана 2–3-й степени, недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени; умеренная гепатомегалия. Через 7 лет после установ-

Рис. 2. Пациентка с синдромом Гурлер–Шейе в возрасте 8 мес (А), 9 лет (Б), 20 лет (В)
Fig. 2. Female patient with Hurler–Scheie syndrome at the age of 8 months (A), 9 years (Б), 20 years (B)



ления диагноза, учитывая антропометрические данные (масса тела 23 кг, длина 120 см), было рекомендовано еженедельное введение препарата ларонидаза в дозе 100 ЕД/кг/введение (2500 ЕД). Переносимость препарата хорошая. Перерыва в лечении не было.

Анамнез жизни

Рождена от 1-й беременности, протекавшей без особенностей. От первых самостоятельных родов в срок. Масса тела при рождении 3360 г, длина — 51 см. Раннее психомоторное развитие по возрасту. Вакцинирована по возрасту.

Наследственный анамнез

Наследственность по болезням накопления не отягощена.

Физикальная диагностика

Масса 50 кг, рост 149 см. Умеренного питания. Низкого роста. Интеллект не страдает. Особенности фенотипа: широкая переносица, макроглоссия, короткая шея, толстые губы, гипертрихоз на спине. Помутнение роговицы. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Нарушение осанки. Сгибательные контрактуры локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей, вальгусная деформация нижних конечностей. В легких дыхание равномерно проводится во все отделы, везикулярное. Частота дыхания 17/мин. Границы относительной сердечной тупости не увеличены. Сердечные тоны ритмичные, систолический шум на верхушке и в V точке. ЧСС 74 уд./мин, артериальное давление 105/60 мм рт. ст. Живот доступен глубокой пальпации, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Менархе с 13 лет.

Предварительный диагноз

Мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер–Шейе. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Контрактуры в мелких и крупных суставах конечностей.

Диагностические процедуры

Клинический и биохимический анализ крови — без патологии.

ЭКГ. ЧСС 65 уд./мин. Интервал QRS 0,09 сек. Электрическая ось сердца не отклонена. Синусовая аритмия. Повышение электрической активности миокарда левого желудочка.

УЗИ брюшной полости. Печень повышенной эхогенности, размеры в пределах нормы.

ЭхоКГ. Стеноз митрального клапана, недостаточность митрального клапана 2-й степени. Недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени. С момента начала патогенетической терапии существенная отрицательная динамика не отмечается.

МРТ головного мозга. Незначительное расширение наружных ликворных пространств лобной, теменной области. Умеренно выраженная асимметрия боковых желудочков с небольшим расширением височного рога правого бокового желудочка. Признаков гидроцефалии не выявлено.

МРТ шейного отдела. Признаки остеохондроза шейного отдела позвоночника. Тела С₃ и С₄ имеют клиновидную деформацию за счет несращения апофизов.

Рентгенологическое исследование тазобедренных суставов. Уплотнение вертлужных впадин с двух сторон. Определяется умеренный субхондриальный склероз вертлужных впадин. Лонное сочленение расширено. Суставные поверхности асимметричны. Заключение: «Рентгенологические признаки дисплазии лонного сочленения и тазобедренных суставов».

Электромиография (ЭМГ) игольчатая. Гистограмма потенциала двигательных единиц соответствует I типу ЭМГ стадии дегенеративно-реиннервационного процесса. Заключение: «ЭМГ-признаки морфофункциональной реорганизации двигательных единиц, связанные с невритическими изменениями в мышце». Учитывая снижение чувствительности в кистях рук, периодические боли при письме, у девочки имеет место карпальный синдром, требующий хирургического вмешательства.

Консультация офтальмолога (заключение): «Глазные яблоки округлой формы. Толщина хориоретинального комплекса CD 2,8 мм, OS 2,0 мм. Помутнение роговицы. В заднем отделе глазного яблока в проекции диска зрительного нерва визуализируется проминенция (?), состояние OU 1,9 мм. Продольный ультразвуковой срез зрительных нервов равномерный, контуры четкие».

Молекулярно-генетическое обследование. В гене *IDUA* выявлены мутации с.208C>T p.Q70* и с.826G>A (Glu276Lys) в компаунд-гетерозиготном состоянии. После генетического исследования (мутация с.208C>T p.Q70* неоднократно описана в гомозиготном состоянии у пациентов с синдромом Гурлер) диагноз был пересмотрен.

Клинический диагноз

Мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер–Шейе. Недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Контрактуры в мелких и крупных суставах конечностей. Нарушение функции кистей и тазобедренных суставов. Карпальный синдром. Помутнение роговицы.

Исходы и прогноз

В настоящее время учится в колледже по специальности «банковское дело» (рис. 2).

Клинический пример № 3

Михаил Ш., 26 лет, русский. В настоящее время предъявляет жалобы на снижение остроты зрения, ограничение подвижности в суставах конечностей.

Анамнез болезни

С раннего возраста часто болел респираторными инфекциями, в т.ч. повторными отитами, бронхитами. В 6 мес осмотрен хирургом: диагностированы правосторонняя паховая и пупочная грыжи. Примерно в этом возрасте ребенок начал самостоятельно садиться, и мама обратила внимание на деформацию в поясничном отделе позвоночника. С раннего возраста (1,5 года) наблюдался у ортопеда с диагнозом кифосколиоза, получал курс физиопроцедур, гимнастики и массажа без эффекта. В возрасте 2 года 7 мес при плановой госпитализации осмотрен невропатологом и направлен к генетику для консультации. При осмотре обратили на себя внимание нарушение осанки, кифосколиоз, небольшое ограничение подвижности в мелких фалангах кистей рук. Диагноз «Мукополисахаридоз I типа, синдром

Гурлер–Шейе» был подтвержден лабораторно: обнаружено повышение экскреции гликозаминогликанов с мочой (470 ед. цетилперидина хлорида/г креатинина, норма до 244), креатинина 0,1 г/л и снижение активности альфа-L-идуронидазы до 1,2 нмоль фенола/18 ч/мг белка. Ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование: в гене *IDUA* выявлена мутация с.208C>T p.Q70* и с.1139A>G, p.Q380R в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Постепенно болезнь прогрессировала. К 6 годам появились фенотипические изменения (гипоплазия надбровных дуг, широкая запавшая переносица, утолщение крыльев носа, выступающий лоб, широкая и короткая шея, широкая грудная клетка, «крыловидные» лопатки). В 6 лет выполнено грыжесечение, в 9 лет — аденотомия. В возрасте 10 лет заключение офтальмолога: «Гиперметропия средней степени, диффузное помутнение роговицы». В 11 лет впервые выявлены недостаточность митрального клапана 1–2-й степени и умеренная гепатомегалия.

В возрасте 15 лет мальчик был госпитализирован для проведения обследования и инициации ферментозаместительной терапии. При поступлении в клинику масса тела 40 кг, рост 154 см.

При УЗИ органов брюшной полости отмечено увеличение печени (правая 104 мм, левая 135 мм) и селезенки (132×65 мм).

На ЭхоКГ — недостаточность митрального клапана 2-й степени.

ЭКГ — без патологии.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: легочный фон симметричный, воздушность не снижена. Острых очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Корни структурные. Деформация ребер, сколиотические изменения грудного отдела позвоночника.

MPT груднопоясничного отдела позвоночника: кифосколиоз 2–3-й степени, полупозвонок L₁ с левосторонним поясничным кифосколиозом позвоночника, сужение спинномозгового канала на уровне L₁–L₂.

Консультация офтальмолога (заключение): «Помутнение всех слоев роговицы, гиперметропия высокой степени».

Учитывая интеллектуальное развитие, соответствующее возрасту (мальчик посещал общеобразовательную школу, учился хорошо), и медленное прогрессирование болезни без патогенетической терапии, был назначен препарат ларонидаза из расчета 100 ЕД/кг/введение.

Рис. 3. Пациент с синдромом Гурлер–Шейе в возрасте 9 мес (А), 15 лет (Б) и 26 лет (В) вместе семьей
Fig. 3. Patient with Hurler–Scheie syndrome at the age of 9 months (A), 15 years (B) and 26 years (B) with family



В 2012 г. оперирован: установлен костный имплантат L₁ в поясничном отделе позвоночника. В 2015–2017 гг. в терапии отмечались перерывы от 1 до 3 мес, что приводило к слабости, снижению аппетита, вялости, апатии; беспокоили боли в кистях рук, спине; постепенно уменьшился объем движения в кистях; наблюдалось ухудшение зрения.

Анамнез жизни

Рожден от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания на 6–15-й нед. От первых самостоятельных родов в срок. Масса тела при рождении 3100 г, длина 52 см. Закричал сразу. Раннее психомоторное развитие по возрасту.

Наследственный анамнез

Наследственность по болезням накопления не отягощена.

Физикальная диагностика

На момент осмотра масса тела 60 кг, рост 160 см. Интеллект сохранен. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. Умеренного питания. Лицо симметричное, несколько амимичное. Сила мышц в руках (пациента просят максимально сжать 2–3 пальца врача поочередно каждой кистью) — 4–5 баллов (максимально — 5). Особенности фенотипа: высокий лоб, широкая переносица, короткая шея, большой язык. Носит очки, умеренное помутнение роговицы. Кифосколиоз. Контрактуры в крупных суставах и умеренное ограничение подвижности в кистях пальцев рук. В легких дыхание проводится равномерно во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 18/мин. Границы относительной сердечной тупости не увеличены. ЧСС 88 уд./мин. Артериальное давление 115/70 мм рт. ст. Сердечные тоны аритмичные, систолический шум на верхушке. Живот доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме.

Предварительный диагноз

Мукополисахаридоз I типа.

Диагностические процедуры

ЭКГ. Ритм 59–65 уд./мин. Ритм синусовый. Повышение электрической активности миокарда левого желудочка. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Признаки нейрогенных вагусных влияний.

ЭхоКГ. Миксоматоз аортального клапана, регургитация 1-й степени. Регургитация на митральном клапане 2-й степени.

Консультация офтальмолога (заключение): «Тапеторетинальная абнотрофия; дегенерация роговицы; гиперметропия высокой степени».

УЗИ брюшной полости, почек — без патологии.

Клинический диагноз

Мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер–Шейе. Недостаточность митрального и аортального клапанов. Контрактуры в мелких и крупных суставах конечностей. Кифосколиоз 2–3-й степени. Карпальный синдром. Помутнение роговицы. Тапеторетинальная абнотрофия; дегенерация роговицы; гиперметропия высокой степени.

Исходы и прогноз

Закончил школу и колледж. В настоящее время женат, имеет двух детей (мальчик и девочка, здоровы, генетическое обследование проведено, мутаций нет) (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами представлены клинические случаи легкого течения МПС I с сохраненным интеллектом. У одного пациента (клинический пример № 1) первые проявления заболевания заметили после 4 лет, у двух других (примеры № 2 и 3) — на первом и втором году жизни. Все пациенты начали получать терапию достаточно поздно, что повлияло на скорость прогрессирования болезни. Несмотря на ранний дебют, болезнь у всех пациентов прогрессировала медленно. У пациентки № 1 огрубление черт лица практически не выражено, у двух других пациентов — крайне незначительны. На легкое течение МПС I впервые обратили внимание H. Scheie и соавт., которые в 1962 г. опубликовали статью, где впервые описали несколько случаев «нового» фенотипа синдрома Гурлер. В числе пациентов были брат с сестрой (27 и 25 лет соответственно), которые жаловались на снижение остроты зрения (диффузное помутнение роговицы), с раннего возраста имели ограничение подвижности в крупных и мелких суставах, грыжи, шумы в сердце (ЭКГ было в норме), увеличение миндалин. В отличие от больных с типичным синдромом Гурлер, у них был нормальный интеллект и мягкие изменения фенотипа [32]. Легкие формы МПС не могут быть отнесены к «портретным» диагнозам, поэтому пациентов гораздо реже отправляют на консультацию к генетику, и врачи не настроены при физикальном осмотре пациента в отношении именно МПС.

M. Weck и соавт. провели подробный анализ данных регистра пациентов с МПС I ($n = 987$), накопленных к 2013 г. [33]. Преобладали пациенты с МПС I Г (61%), реже встречались больные с синдромом МПС I ГШ (23%), еще реже — с МПС I Ш (13%). В 3% случаев тип МПС не был определен. Первые симптомы заболевания у пациентов с фенотипом МПС I ГШ появились в возрасте от 3 до 7 лет, у пациентов с МПС I Ш — от 5 до 13 лет [33]. Было отмечено, что при мягких формах заболевания задерживается диагностика и, соответственно, инициация терапии, что негативно влияет на качество жизни таких больных в последующем [33].

Молекулярно-генетические особенности легких форм мукополисахаридоза I типа

По данным L. Clarke и соавт., в международном регистре пациентов с МПС I у половины больных (74/158) с легким фенотипом были обнаружены варианты в гене *IDUA*, влияющие на транскрипцию или трансляцию гена в сочетании с «легкой» миссенс-мутацией [34]. Наиболее частыми генотипами при легкой форме МПС I являются p.L490P/L490P (у 13%), p.P533R/P533R (у 11%) и p.L238Q/W402X (у 4%) [34].

В представленных нами клинических случаях пациенты были компаунд-гетерозиготами по одной тяжелой (с.208C>T p.Q70*) и второй легкой мутации (с.826G>A (Glu276Lys)). Поскольку в Российской Федерации, в отличие от европейских стран, наиболее частой мутацией является p.Q70* [35], не удивительно, что двое из наших пациентов (клинические примеры № 2 и 3) являются компаунд-гетерозиготами по этой мутации в сочетании с другим, более легким аллелем [35].

По данным международного регистра, кифоз был единственной аномалией, присутствовавшей у большинства (70%) пациентов с фенотипом МПС I Г, и гораздо реже у пациентов с МПС I ГШ (34%) и МПС I Ш (21%). И наоборот, контрактуры в суставах и синдром запястного канала присутствовали у большинства пациентов с МПС I Ш (69 и 51% соответственно) и МПС I ГШ (57 и 28% соответственно), реже — у больных МПС I Г (38 и 8% соответственно). Средний возраст появления при МПС I Ш симптома запястного канала в виде боли, покалывания, онемения, слабости, жжения составил 13 лет [33]. У наших пациентов с раннего возраста наблюдались изменения со стороны костно-суставного аппарата: контрактуры в суставах, нарушение осанки, у двоих задержка роста. Одна из наших пациенток оперирована по поводу синдрома запястного канала, другой эта операция планируется.

По данным регистра, патологии сердечных клапанов чаще наблюдаются у больных МПС I Ш (68% случаев), чуть реже — у пациентов с МПС I ГШ (59%) [33]. M. Page и D. Campbell описали два случая, когда МПС I Ш у взрослых пациентов был заподозрен только после выявления кардиоваскулярной патологии [36]. В первом случае 56-летний мужчина был госпитализирован из-за судорог и правостороннего гемипареза. При проведении компьютерной томографии (КТ) головы выявлен левосторонний ишемический очаг и заподозрена эмболия, что подтолкнуло врачей провести дополнительное обследование пациента на предмет сердечной патологии. При осмотре обращали внимание особенности фенотипа (широкая переносица, короткая шея), деформация грудной клетки, ограничение подвижности в суставах и помутнение роговицы. Мужчина от близкородственного брака, старшие брат и сестра умерли от сердечной недостаточности. На ЭКГ — признаки ранее перенесенного инфаркта. Эмиссионная КТ выявила ишемию миокарда, хотя пациент никогда не испытывал дискомфорта в грудной клетке. По данным лабораторной диагностики (увеличение содержания гликозаминогликанов в моче и энзимодиагностика) подтвердился диагноз МПС I Ш [36]. Второй пациент, 52-летний мужчина, госпитализирован из-за компрессионного перелома поясничного отдела позвоночника. Перед подготовкой к операции на ЭКГ обнаружена гипертрофия левого желудочка. При ЭхоКГ выявлена тяжелая гипертрофия левого желудочка (критерии тяжести авторами не указаны) с умеренным стенозом аорты и митрального клапана. Аортальный клапан был умеренно кальцинирован и утолщен, а листочки митрального клапана были узловыми и сильно утолщенными. Из физических данных обращали на себя внимание низкие рост (136 см) и масса тела (38,5 кг), контрактуры в крупных суставах и Гурлер-подобный фенотип. Диагноз МПС I Ш был подтвержден после проведения энзимодиагностики (обнаружен дефицит фермента альфа-L-идуронидазы) и генетического исследования (обнаружена мутация в гене *IDUA*) [36]. У описанных нами пациентов также были выявлены изменения со стороны сердца (патология клапанного аппарата сердца, инфильтративная кардиомиопатия), которые прогрессировали. Последнее могло быть связано с поздним началом терапии и перерывами в лечении (у пациентки № 1 во время третьей беременности и у пациента № 3 из-за нарушения организации терапии). В частности, известно, что ферментозамести-

тельная терапия улучшает проявления инфильтративной кардиомиопатии, прогрессирование патологии клапанов сердца замедляется [17, 27]. Негативно на состояние сердечно-сосудистой системы влияют отмена или перемены в терапии [37].

Патология глаз развивается при всех подтипах МПС I и является патогномичным симптомом. По данным международного регистра, помутнение роговицы — наиболее распространенный симптом у пациентов с фенотипом МПС I Ш (встречается у 70–82%), который впервые диагностируется в возрасте 9–11 лет. Степень помутнения не коррелировала с возрастом [33]. K. Newkirk и соавт. сравнивали накопление гликозаминогликанов в роговице на фоне проведения ферментозаместительной терапии в разных дозах или без лечения. Выяснилось, что только высокодозная ферментозаместительная терапия привела к снижению накопления гликозаминогликанов в роговице [38]. Помимо нее, для устранения офтальмологической патологии пациентам выполняется пересадка роговицы. В будущем возможна и прямая пересадка стволовых клеток в глаз [39]. Трансплантация роговицы, к сожалению, осложняется высоким риском отторжения, поэтому поиск новых методов терапии этого осложнения является актуальным [39]. Сравнительно недавно на животных моделях МПС была показана успешность применения генной терапии с использованием аденоассоциированного вируса (AAV8G9-IDUA) для лечения помутнения роговицы [40].

Другие клинические проявления легких форм мукополисахаридоза

При анализе данных международного регистра показано, что грубые черты лица более характерны для пациентов с тяжелым и среднетяжелым типом МПС (обнаруживают у каждого второго ребенка в 8-летнем возрасте). Средний возраст дебюта изменений фенотипа при МПС I ГШ составил 3,5 года. Однако следует отметить, что огрубление черт лица при мягких формах МПС I не такое выраженное, как при МПС I Г, а у пациентов с МПС I ГШ может практически отсутствовать [21].

Гепатомегалия присутствовала у большинства пациентов с фенотипами МПС I Г (70%) и МПС I ГШ (67%), реже (48%) — у пациентов с МПС I Ш. Примерно с такой же частотой обнаруживаются и грыжи [33]. Интересные данные представлены в двух публикациях O. Gabrielli и соавт., которые наблюдали брата и сестру в течение длительного времени. Мальчик, 12 лет, с мягким течением заболевания начал получать ферментозаместительную терапию с 5-месячного возраста, в отличие от родной сестры (17 лет), которой ферментозаместительная терапия была отсрочена до 5-летнего возраста в связи с поздней диагностикой синдрома Гурлер–Шейе. Углубленное клинико-лабораторное диагностическое обследование мальчика в возрасте 12 лет показало, что на фоне раннего начала терапии, еще до появления симптомов заболевания, степень поражения суставов, позвоночника и сердечно-сосудистой системы у него была минимальной в сравнении с сестрой, хотя оба имели одинаковую мутацию в гене и снижение активности фермента. При этом у сибсов были установлены разные диагнозы: у брата — МПС I Ш, у сестры — МПС I ГШ. Очевидно, что ферментозаместительная терапия позволяет модифицировать клинический фенотип, перевести

его из тяжелой формы в более легкую и замедлить прогрессирование болезни [41, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя диагностика МПС I ГШ и МПС I Ш затруднена по нескольким причинам: редкость заболевания, широкая вариабельность клинической картины, легкое течение болезни, а также неспецифический характер некоторых ранних проявлений (грыжи, частые респираторные заболевания). Специфичные фенотипические изменения, помутнение роговицы, начальные проявления патологии сердечно-сосудистой системы не всегда привлекают внимание родителей, чаще они обращаются к врачам по поводу патологии опорно-двигательного аппарата. Поэтому важно, чтобы врачи-ортопеды знали клинические признаки МПС I и могли отправить пациента на генетическую диагностику. Последняя дает возможность не только установить диагноз МПС I, но и в некоторых случаях уточнить его клиническую форму, а, следовательно, тяжесть течения болезни и прогноз качества жизни пациентов. Вместе с тем для правильной классификации клинических форм МПС I в мультидисциплинарную команду целесообразно подключить нейропсихолога. Специалисты этого профиля необходимы для ежегодной оценки DQ (индекс, отражающий долю нормального развития у ребенка в данном возрасте) в раннем возрасте и далее IQ (умственное развитие) не только у пациентов с синдромом Гурлер, но и у пациентов с МПС I ГШ и МПС I Ш.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациентов было получено подписанное информированное добровольное согласие на публикацию их изображений (даты подписания: пациент № 1 — 17.04.2020 г., пациент № 2 — 11.04.2020 г., пациент № 3 — 13.04.2020 г.).

INFORMED CONSENT

Patients have signed informed consent on publication of their photos (date of signature: patient № 1 — 17.04.2020, patient № 2 — 11.04.2020, patient № 3 — 13.04.2020).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин».

Н. В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин».

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофиавентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

Е. Ю. Захарова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nato D. Vashakmadze — receives fees for lecturing from Takeda, Sanofi, Biomarin companies.

Natalia V. Zhurkova — receives fees for lecturing from Takeda, Sanofi, Biomarin companies.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceuticals LLC, FORT LLC, Shire Biotech Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie LLC, Pierre Fabre LLC.

Ekaterina Yu. Zakharova — receives fees for lecturing from Takeda, Sanofi, Biomarin companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Д. Вашакмадзе

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

Л. С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Н. В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Е. Ю. Захарова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Moore D, Martin J, et al. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:24. doi: 10.1186/1750-1172-3-24.
- Neufeld EF, Muenzer J. *The mucopolysaccharidoses*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Edited by C. Scriver, et al. New York: McGraw Hill; 2001. Pp. 3421–3452.
- Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr.* 2005;94(7):872–877. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02004.x.
- Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004;144(5 Suppl):27–34. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.052.
- Martins AM, Dualibi AP, Norato D, et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr.* 2009; 155(4 Suppl):S32–46. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.005.
- Beck M, Muenzer J, Scarpa M. Evaluation of disease severity in Mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Rehab Med.* 2010;3(1): 39–46. doi: 10.3233/PRM-2010-0100.
- Villoria JG, Pajares S, Lopez RM, et al. Neonatal screening for inherited metabolic diseases in 2016. *Semin Pediatr Neurol.* 2016;23:257–272. doi: 10.1016/j.spen.2016.11.001.
- Hopkins PV, Campbell C, Klug T, et al. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J Pediatr.* 2015;166(1):172–177. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.09.023.
- Lin SP, Lin HY, Wang TJ, et al. A pilot newborn screening program for mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:147. doi: 10.1186/1750-1172-8-147.
- Simonaro CM, D'Angelo M, He X, et al. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease: implications for the mucopolysaccharidoses and other connective tissue diseases. *Am J Pathol.* 2008;172 (1):112–122. doi: 10.2353/ajpath.2008.070564.

11. Taylor KR, Yamasaki K, Radek KA, et al. Recognition of hyaluronan released in sterile injury involves a unique receptor-complex dependent on Toll-like receptor 4, CD44, and MD-2. *J Biol Chem.* 2007;282(25):18265–18275. doi: 10.1074/jbc.M606352200.
12. Xia Y, Yamagata K, Krukoff TL. Differential expression of the CD14/TLR4 complex and inflammatory signaling molecules following i.c.v. administration of LPS. *Brain Res.* 2006;1095(1): 85–95. doi: 10.1016/j.brainres.2006.03.112.
13. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2006;51(1):1–17. doi: 10.1016/j.survophthal.2005.11.007.
14. Бучинская Н.В., Костик М.М., Колобова О.Л., Мельников Л.Н. Как не пропустить мягкие формы мукополисахаридоза I типа у пациентов с суставными проявлениями заболевания? // *Вопросы современной педиатрии.* — 2018. — Т. 17. — № 6. — С. 473–479. [Buchinskaya NV, Kostik MM, Kolobova OL, Melnikova LN. How not to miss the mild forms of mucopolysaccharidosis type I in patients with articular manifestations of the disease? *Current Pediatrics.* 2018;17(6):473–479. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v17i6.1978.
15. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., и др. Поражение костной системы у больных с мукополисахаридозом I типа // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2016. — Т. 61. — № 4. — С. 114–121. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Gevorkyan AK, et al. Skeletal system involvement in patients with mucopolysaccharidosis type I. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016;61(4):114–121. (In Russ.)] doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-114-121.
16. Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(4):421–427. doi: 10.1007/s10545-010-9113-7.
17. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(6): 1183–1197. doi: 10.1007/s10545-011-9359-8.
18. Oussoren E, Brands MM, Ruijter GJ, et al. Bone, joint and tooth development in mucopolysaccharidoses: Relevance to therapeutic options. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2011; 1812:1542–1556. doi: 10.1016/j.bbdis.2011.07.013.
19. Rozdzynska-Swiatkowska A, Jurecka A, Cieslik J, Tytki-Szymanska A. Growth patterns in children with mucopolysaccharidosis I and II. *World J Pediatr.* 2015;11(3):226–231. doi: 10.1007/s12519-014-0517-6.
20. Beesley CE, Meaney CA, Greenland G, et al. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: Frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. *Hum Genet.* 2001; 109(5):503–511. doi: 10.1007/s004390100606.
21. Beck M, Arn P, Giugliani R, et al. The natural history of MPS I: Global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med.* 2014;16(10):759–765. doi: 10.1038/gim.2014.25.
22. Ganesh A, Bruwer Z, Al-Thihli K. An update on ocular involvement in mucopolysaccharidoses. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24(5):379–388. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283644ea1.
23. Fahnehjelm KT, Tornquist AL, Winiarski J. Ocular axial length and corneal refraction in children with mucopolysaccharidosis (MPS I-Hurler). *Acta Ophthalmol.* 2012;90(3):287–290. doi: 10.1111/j.1755-3768.2010.01934.x.
24. Schumacher RG, Brzezinska R, Schulze-Frenking G, Pitz S. Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. *Pediatr Radiol.* 2008;38(5):543–550. doi: 10.1007/s00247-008-0788-y.
25. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: Mucopolysaccharidoses. *Clin Ophthalmol.* 2015;9: 1633–1644. doi: 10.2147/OPTH.S78368.
26. Tomatsu S, Lavery C, Giugliani R, et al. Mucopolysaccharidoses Update (2 Volume Set); Nova Medicine & Health: New York, NY, USA, 2018.
27. Soliman O, Timmermans GM, Nemes A, et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(5):750–757. doi: 10.1007/s10545-007-0586-y.
28. Minakata M, Konishi Y, Matsumoto M, Miwa S. Surgical treatment for Scheie's Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type I-S). Report of two cases. *Jpn Circ J.* 1998;62(9):700–703. doi: 10.1253/jcj.62.700.
29. Seward JB, Casaclang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(17):1769–1779. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.040.
30. Murashita T, Kobayashi J, Shimahara Y, et al. Double-valve replacement for Scheie's syndrome subtype mucopolysaccharidosis type I-S. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(3):1104–1105. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.03.051.
31. Masuda H, Morishita Y, Taira A, Kuriyama M. Aortic Stenosis associated with Scheie's Syndrome. *Chest.* 1993;103: 968–970. doi: 10.1378/chest.103.3.968.
32. Scheie HG, Hambricker GW, Barness LA. A newly recognized forme fruste of Hurler's disease (gargoylism). *Am J Ophthalmol.* 1962;53:753–769.
33. Beck M, Arn P, Giugliani R, et al. The natural history of MPS I: global pepectives from the MPS I Registry. *Genet Med.* 2014; 16(10):759–765. doi: 10.1038/gim.2014.25.
34. Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, et al. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clin Genet.* 2019;96(4): 281–289. doi: 10.1111/cge.13583.
35. Poletto E, Pasqualim G, Giugliani R, et al. Worldwide distribution of common IDUA pathogenic variants. *Clin Genet.* 2018;94(1):95–102. doi: 10.1111/cge.13224.
36. Marilou Page, David Campbell. *Scheie's Syndrome: Quite Rare, Quite Predictable.* CTS Net; 2016.
37. Harada H, Uchiwa H, Nakamura M, et al. Laronidase replacement therapy improves myocardial function in mucopolysaccharidosis I. *Mol Gen Metab.* 2011;103(3):215–219. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.03.016.
38. Newkirk KM, Atkins RM, Dickson PI, et al. Ocular lesions in canine mucopolysaccharidosis I and response to enzyme replacement therapy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8): 5130–5135. doi: 10.1167/iovs.10-6751.
39. Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: Diagnosis and treatment. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):125. doi: 10.1186/s13052-018-0559-9.
40. Miyadera K, Conatser L, Llanga TA, et al. Intrastromal gene therapy prevents and reverses advanced corneal clouding in a canine model of mucopolysaccharidosis I (MPS I). *Mol Ther.* 2020;S1525-0016(20)30185-4. doi: 10.1016/j.ythet.2020.04.004.
41. Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics.* 2010;125(1):e183–187. doi: 10.1542/peds.2009-1728.
42. Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet.* 2016;17:19. doi: 10.1186/s12881-016-0284-4.