

Н.В. Бучинская^{1, 2}, А.О. Вечкасова², Е.Д. Ганина¹, Е.Е. Шиповскова³, В.А. Лапина^{4, 5},
Я.А. Ананьева⁵, Н.В. Журкова^{6, 7}, Н.Д. Вашакмадзе^{6, 7}, В.М. Кенис^{8, 9}, М.М. Костик²

¹ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Волгоградская областная клиническая больница № 1, Волгоград, Российская Федерация

⁴ Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

⁵ Детская клиническая больница № 8, Волгоград, Российская Федерация

⁶ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»,
Москва, Российская Федерация

⁷ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
(Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

⁸ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии
им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Диагностика синдрома Шейе в раннем детском возрасте: клинический случай

Контактная информация:

Бучинская Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, врач-генетик консультативного отделения Диагностического центра (медико-генетического), ассистент кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Тобольская, д. 5, тел.: +7 (812) 241-24-84, e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Статья поступила: 13.05.2025, принята к печати: 16.06.2025

Обоснование. Диагностика мягкой формы мукополисахаридоза I типа (МПС I) — синдрома Шейе представляет трудности в связи с неспецифическими проявлениями болезни. При этом раннее выявление заболевания имеет критическое значение для своевременного начала терапии и повышения качества жизни пациентов. **Описание клинического случая.** Мальчик П. с неотягощенной наследственностью с первых месяцев жизни наблюдался неврологом по поводу мышечной гипотонии. При введении прикорма в возрасте 6 мес у ребенка отмечена убыль массы тела, в связи с чем обратились за консультацией к педиатру. Рекомендовано дополнительное обследование. Повторно консультирован неврологом, наряду с мышечной гипотонией отмечена задержка моторного развития. По рекомендации врача-генетика выполнена энзимодиагностика (по сухим пятнам крови), выявлено резкое снижение активности альфа-L-идуронидазы — до 0,02 мкмоль/л (референсные значения 1,0–25 мкмоль/л). При одномерном электрофорезе гликозаминогликанов мочи выявлена экскреция дерматансульфата, гепарансульфата, хондроитинсульфата. Методом прямого автоматического секвенирования проведен анализ экзона 2 гена IDUA. Обнаружены ранее описанный патогенный вариант с.208C>T (p.Gln70Term), унаследованный от отца, и ранее описанный вариант с.250G>A (p.Gly84Ser), унаследованный от матери, в компаунд-гетерозиготном состоянии. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлена деформация желчного пузыря, по данным эхокардиографии — приклапанная регургитация митрального и трикуспидального клапанов. По данным лучевых исследований отмечались минимальные изменения кистей, тазобедренных суставов, шейного отдела позвоночника. **Заключение.** Раннее выявление МПС I имеет важное значение для своевременного начала терапии и повышения качества жизни пациентов. С этой целью и учитывая широкий спектр симптомов при мягких формах МПС I необходимо повышать осведомленность медицинских работников о данной патологии. Необходимым является внедрение многоуровневого подхода к диагностике, включающего как клинические, так и лабораторные методы исследования.

Ключевые слова: мукополисахаридоз I типа, синдром Шейе, клинический случай, диагностика

Для цитирования: Бучинская Н.В., Вечкасова А.О., Ганина Е.Д., Шиповскова Е.Е., Лапина В.А., Ананьева Я.А., Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Кенис В.М., Костик М.М. Диагностика синдрома Шейе в раннем детском возрасте: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2025;24(3):210–219. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2919>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызванное патогенными вариантами гена IDUA [1]. Последний кодирует лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу, участвующую в катаболизме гликозаминогликанов (ГАГ) — основных компонентов внеклеточного матрикса, обеспечивающих адгезию между клетками [2]. В результате снижения активности этого

фермента происходит накопление в тканях и клетках двух типов ГАГ — дерматансульфата и гепарансульфата — с развитием лицевого дисморфизма, гепатоспленомегалии, поражением сердца, дыхательной системы, органа зрения, изменениями скелета, появлением неврологической симптоматики [1, 3].

МПС I — это панэтническое заболевание, распространенность которого составляет 1 на 100 тыс. новорожденных [1, 4]. В зависимости от возраста манифеста-

ции и степени выраженности клинических проявлений выделяют три формы МПС I: синдром Гурлер (MPS IH — тяжелая форма), синдром Гурлер – Шейе (MPS IHS — промежуточная форма), синдром Шейе (MPS IS — легкая форма). Распространенность синдрома Гурлер составляет 0,76, синдрома Гурлер – Шейе — 0,24, синдрома Шейе — 0,07 на 100 тыс. новорожденных [4]. Возраст манифестации клинических проявлений сильно варьирует — от первых месяцев жизни до более позднего возраста (средний возраст появления первых симптомов болезни — 5,4 года) [2, 3]. Время дебюта заболевания зависит от варианта нуклеотидной замены гена *IDUA*, остаточной активности фермента альфа-L-идуридазы, влияния эпигенетических и внешних факторов среды (образ жизни, ежедневная активность, питание, в том числе обеспеченность витаминами и микроэлементами) [2].

Синдром Гурлер характеризуется ранним началом клинических проявлений [5]. В таких случаях без патогенетической терапии, включающей ферментозаместительную терапию (ФЗТ) и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), происходит быстрое прогрессирование заболевания с поражением центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой, костно-суставной и дыхательной систем. И даже после ТГСК, особенно при ее проведении в возрасте старше 2 лет, могут отмечаться интеллектуальные нарушения, хотя и значительно менее выраженные, чем при отсутствии лечения [6].

Долгосрочное наблюдение за 25 пациентами с синдромом Гурлер (интервал наблюдения — 7–33 года) показало, что психические нарушения развиваются у 68%, из них депрессия — у 13 человек (в возрасте 13–31 года), гиперактивность и синдром дефицита внимания отмечены у 4, острые психотические эпизоды — у 3 [6]. Оценка интеллекта по шкале Векслера у 16 пациентов выявила, что индекс рабочей памяти (медиана — 69,5 баллов) и индекс скорости обработки (медиана — 65 баллов) были ниже значений индекса вербального понимания (медиана — 79 баллов) и индекса перцептивного рассуждения (медиана — 74 баллов) [6].

Более мягкие фенотипы МПС I (синдром Шейе, Гурлер – Шейе) отличаются от синдрома Гурлер отсутствием когнитивных нарушений, а также более поздним возрастом манифестации заболевания [7]. Однако при синдроме Гурлер – Шейе тяжесть соматических проявлений более выраженная, чем при синдроме Шейе. Клиническая картина мягких форм характеризуется медленным прогрессированием, сохранным интеллектом и поражением преимущественно органа зрения, опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем [8].

Изучению генотип-фенотипических корреляций при МПС I посвящено несколько исследований [9, 10]. У большинства пациентов с тяжелой формой выявлены нон-сенс-варианты на одном или обоих аллелях гена *IDUA*, в то время как миссенс-варианты или варианты сайта

Nataliya V. Buchinskaya^{1,2}, Anastasia O. Vechkasova¹, Ekaterina D. Ganina¹, Ekaterina E. Shipovskova³, Victoriya A. Lapina^{4,5}, Yana A. Ananyeva⁵, Nataliya V. Zhurkova^{6,7}, Nato D. Vashakmadze^{6,7}, Vladimir M. Kenis^{8,9}, Mikhail M. Kostik²

¹ Saint-Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint-Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russian Federation

⁴ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

⁵ Children's Clinical Hospital No. 8, Volgograd, Russian Federation

⁶ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁷ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁸ Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Scheie Syndrome Diagnosis in Early Childhood: Case Study

Background. Diagnosis of the mild form of mucopolysaccharidosis type I (MPS I) — Scheie syndrome — can be problematic due to its non-specific manifestations. However, its early detection is crucial for the timely therapy initiation and for improving patients' quality of life. **Case presentation.** Boy P. with unremarkable medical history was observed by neurologist due to muscle hypotension from the first months of life. The child had decrease in body weight after implementation of supplemental feeding at the age of 6 months, thus, they have administered to pediatrician. Further examination has been recommended. He was re-consulted by neurologist due to muscle hypotension, delayed motor development was noted. Enzyme diagnosis (dry blood spots) was performed according to geneticist recommendation: significant decrease in alpha-L-iduronidase activity was detected — up to 0.02 $\mu\text{mol/L}$ (reference values 1.0–25 $\mu\text{mol/L}$). One-dimensional electrophoresis of urine glycosaminoglycans has revealed dermatan sulfate, heparan sulfate, chondroitin sulfate excretion. The analysis of exon 2 in the *IDUA* gene was performed via direct automatic sequencing. Previously described pathogenic variant c.208C>T (p.Gln70Term) inherited from child's father and previously described variant c.250G>A (p.Gly84Ser) inherited from the mother were revealed in compound-heterozygous state. Ultrasound examination of the abdominal organs has revealed gallbladder deformation, echocardiography — paravalvular regurgitation on the mitral and tricuspid valves. Minimal changes in hands, hip joints, and cervical spine were noted according to imaging studies. **Conclusion.** Early diagnosis of MPS I is crucial for timely therapy initiation and patients' quality of life improvement. In this regard and considering wide range of symptoms in mild forms of MPS I, it is necessary to increase the awareness of medical workers about this pathology. Moreover, we should introduce a multi-level approach to diagnosis, including both clinical and laboratory research methods.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I, Scheie syndrome, clinical case, diagnosis

For citation: Buchinskaya Nataliya V., Vechkasova Anastasia O., Ganina Ekaterina D., Shipovskova Ekaterina E., Lapina Victoriya A., Ananyeva Yana A., Zhurkova Nataliya V., Vashakmadze Nato D., Kenis Vladimir M., Kostik Mikhail M. Scheie Syndrome Diagnosis in Early Childhood: Case Study. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):210–219. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2919>

сплайсинга, как правило, приводят к более легким формам болезни.

Анализ вариантов нуклеотидных замен гена *IDUA* у пациентов с МПС I в России показал, что у пациентов с синдромом Гурлер ($n = 157$) наиболее распространенными сочетаниями нуклеотидных вариантов были с.[208C>T]/[208C>T] (43%), с.[208C>T]/[1205G>A] (7%) и с.[187C>T]/[187C>T] (4%) [11]. В общей сложности среди пациентов с мягким фенотипом ($n = 49$) 71% были гетерозиготными по «нулевому» и миссенс-варианту, а 14% — гомозиготными либо компаунд-гетерозиготными по двум миссенс-вариантам [11]. Однако сообщалось о случаях, когда пациенты демонстрировали фенотип, отличный от ожидаемого [9, 12].

Анализ данных 538 пациентов из регистра МПС I (380 пациентов с тяжелым и 158 — с мягким фенотипом) показал, что ни у одного из пациентов с мягким фенотипом нуклеотидные варианты гена *IDUA* не приводили к нарушению транскрипции или трансляции [10]. При этом 95,6% пациентов с мягкими клиническими проявлениями МПС I имели хотя бы один миссенс-вариант, который обеспечивает наличие минимальной остаточной активности альфа-L-идуронидазы [10]. Однако необходимо с осторожностью интерпретировать прогностическое значение миссенс-вариантов гена *IDUA*, поскольку многие из них достаточно редкие и могут вызывать формирование различных фенотипов даже в гомозиготном состоянии. Эти варианты гена нуждаются в более детальном изучении и проведении функционального анализа [10].

Каждый пациент с МПС уникален в отношении порядка проявления симптомов, их эволюции и прогрессирования [8]. Мультисистемность поражения определяет необходимость междисциплинарного подхода к наблюдению как детей, так и взрослых с МПС I. Полиморфизм клинических проявлений, характерный для многих лизосомных болезней накопления, в том числе и для МПС, существенно затрудняет дифференциальную диагностику этих болезней. Для диагностики МПС I используются следующие лабораторные методы: исследование спектра ГАГ в моче и определение активности альфа-L-идуронидазы. Завершающим этапом диагностики является молекулярно-генетическое исследование — полное секвенирование гена *IDUA* [12, 13]. Ранняя диагностика позволяет своевременно начать лечение, направленное на замедление прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни. В настоящее время для лечения МПС одобрены ФЗТ и ТГСК. Для пациентов с тяжелой формой (синдром Гурлер) рекомендована ТГСК с возможной последующей ФЗТ, а для лечения пациентов с мягкими формами — ФЗТ [13, 14].

Ниже представлено описание клинического случая, отражающее сложность ранней диагностики синдрома Шейе, не имеющего ярких фенотипических проявлений, указывающих на наличие редкой наследственной патологии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пробанд П., мальчик, от первой беременности, протекавшей на фоне миопии, угрозы прерывания на 15-й нед, отрицательного резус-фактора у матери, в связи с чем проводилось введение антирезусного иммуноглобулина на 30-й нед гестации. Роды первые, срочные (на 39–40-й нед), самостоятельные. При рождении масса тела ребенка — 4050 г, длина — 58 см, оценка по шкале APGAR — 8/8 баллов, закричал сразу. Выписан на 4-е сут с массой 3920 г.

Наследственный анамнез. Наследственность по врожденным порокам развития, хромосомным аномалиям, болезням накопления и другим наследственным болезням неотягощена.

Анамнез заболевания. С первых месяцев жизни наблюдался неврологом по поводу мышечной гипотонии. После введения прикорма в возрасте 6 мес у ребенка отмечена убыль массы тела (100 г), в связи с чем обратились за консультацией к педиатру, рекомендовано дополнительное обследование. Консультирован неврологом, отмечены мышечная гипотония и задержка моторного развития (ребенок не сидел). Рекомендована консультация врача-генетика. Раннее психомоторное развитие: держал голову с 2–2,5 мес, переворачивался на живот с 3–4 мес, ползал по-пластунски с 6,5 мес, сел и начал ползать на четвереньках с 8,5 мес, встал у опоры в 9,5 мес, ходил вдоль опоры с 11 мес. Лепет с 10–11 мес.

В возрасте 9 мес впервые осмотрен врачом-генетиком. Клинически выявлены легкая задержка моторного развития и малые аномалии развития: высокий лоб, легкий гипертелоризм глаз, эпикант, низкорасположенные ушные раковины, расширение пупочного кольца (рис. 1). Выполнена энзимодиагностика (определение активности альфа-L-идуронидазы в сухих пятнах крови): выявлено резкое снижение активности фермента — до 0,02 мкмоль/л (референсные значения 1,0–25 мкмоль/л), характерное для МПС I. Проведен электрофорез ГАГ мочи, по результатам которого обнаружена повышенная экскреция гепарансульфата, дерматансульфата и хондроитинсульфата. Концентрация ГАГ в моче — 32,2 мг/ммоль креатинина (референсные значения 3,3–40,0), дерматансульфата — 33,25 ммоль/моль креатинина (референсные значения 0–45), хондроитинсульфата — 10,12 ммоль/моль креатинина (референсные значения 0–50), гепарансульфата — 3,29 ммоль/моль креатинина (референсные значения 0–3). Методом прямого автоматического секвенирования проведен анализ экзона 2 гена *IDUA* (NM_000203.5): обнаружен нуклеотидный вариант с.208C>T (*p.Gln70Term*) в гетерозиготном состоянии, описанный в Human Gene Mutation Database (HGMD; <https://www.hgmd.cf.ac.uk/>) как патогенный (CM930424), а также нуклеотидный вариант с.250G>A (*p.Gly84Ser*) в гетерозиготном состоянии, описанный в HGMD как патогенный (CM1310271). Был выполнен сегрегационный анализ — родителям пробанда методом прямого автоматического секвенирования проведен поиск выявленных вариантов гена *IDUA*: у матери обнаружен вариант с.250G>A (*p.Gly84Ser*) в гетерозиготном состоянии, у отца — вариант с.208C>T (*p.Gln70Term*) в гетерозиготном состоянии.

В возрасте 11 мес пробанд находился на обследовании в педиатрическом отделении областной детской клинической больницы. Осмотрен офтальмологом, оториноларингологом — патологии не выявлено. Детский эндокринолог отмечал высокорослость и легкую белково-энергетическую недостаточность. Выполнена игольчатая электронейромиография — патологии не выявлено. По данным эхокардиографии: митральный клапан — приклапанная регургитация, трикуспидальный клапан — приклапанная регургитация. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и шейного отдела позвоночника — патологии не выявлено. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — выявлена деформация желчного пузыря.

В возрасте 1 года по данным объективного осмотра врачом-генетиком рост ребенка — 83 см (z-score 2,98; 99,9 перцентиль), масса тела — 10,83 кг (z-score 0,92;

Рис. 1. Пациент с синдромом Шейе в возрасте 5 мес (А), 9 мес (Б) и на момент постановки диагноза в возрасте 1 года (В)
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2025.

Fig. 1. Patient with Scheie syndrome at the age of 5 months (A), at the age of 9 months (Б) and at diagnosis at the age of 1 year (В)
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2025.



82,1 перцентиль), индекс массы тела (ИМТ) — 15,5 кг/м² (z-score -1,0; 16-й перцентиль). Отмечается высокорослость, тонус мышц диффузно снижен, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, долихоцефалическая форма черепа, окружность головы — 49 см, большой родничок закрыт, черепные швы сомкнуты. Длинная шея. Высокая граница роста волос на лбу, гипертелоризм глаз, глазная щель несколько удлинена, периорбитальная пастозность, широкая уплощенная переносица, пухлые щеки, периодически приоткрыт рот. Окружность грудной клетки — 49,5–50 см, развернута нижняя апертюра грудной клетки. Расширение пупочного кольца. Наружные половые органы развиты по мужскому типу. Печень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. При тракции за руки достаточно группируется в плечевом поясе и позвоночнике, пытается сесть. При вертикализации — опора на полную стопу. Активно тянется к предметам каждой рукой, перекладывает из одной руки в другую, использует указательный жест. Встает на четвереньки, ползает на четвереньках, садится из положения на четвереньках, самостоятельно сидит, встает у опоры. Близких дифференцирует. Внимательно смотрит в лица, улыбается в ответ на улыбку. Произносит лепетные цепочки слогов. Внешний вид пробанда на момент консультации врачом-генетиком представлен на серии фотографий (см. рис. 1).

Предварительный диагноз

Мукополисахаридоз I типа, предположительно, вариант Шейе.

Динамика и исходы

В возрасте 1 года мальчик госпитализирован в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского (г. Москва). По данным УЗИ органов брюшной полости: признаки увеличения размеров печени и селезенки. Рекомендовано наблюдение, так как параметры физического развития ребенка выше средних значений, а значит, могло иметь место соразмерное увеличение размеров и печени, и селезенки. На электрокардиограмме выявлены резкая аритмия (дыхательная) и неполная блокада правой нож-

ки пучка Гиса, при этом частота сердечных сокращений в пределах возрастной нормы, ритм синусовый. В стационаре проведена врачебная комиссия, по результатам которой, учитывая тяжесть болезни, пробанду рекомендовано пожизненное еженедельное введение препарата ларонидаза (Альдуразим). ФЗТ инициирована в возрасте 1 года 1 мес, переносимость удовлетворительная, побочные реакции не зарегистрированы.

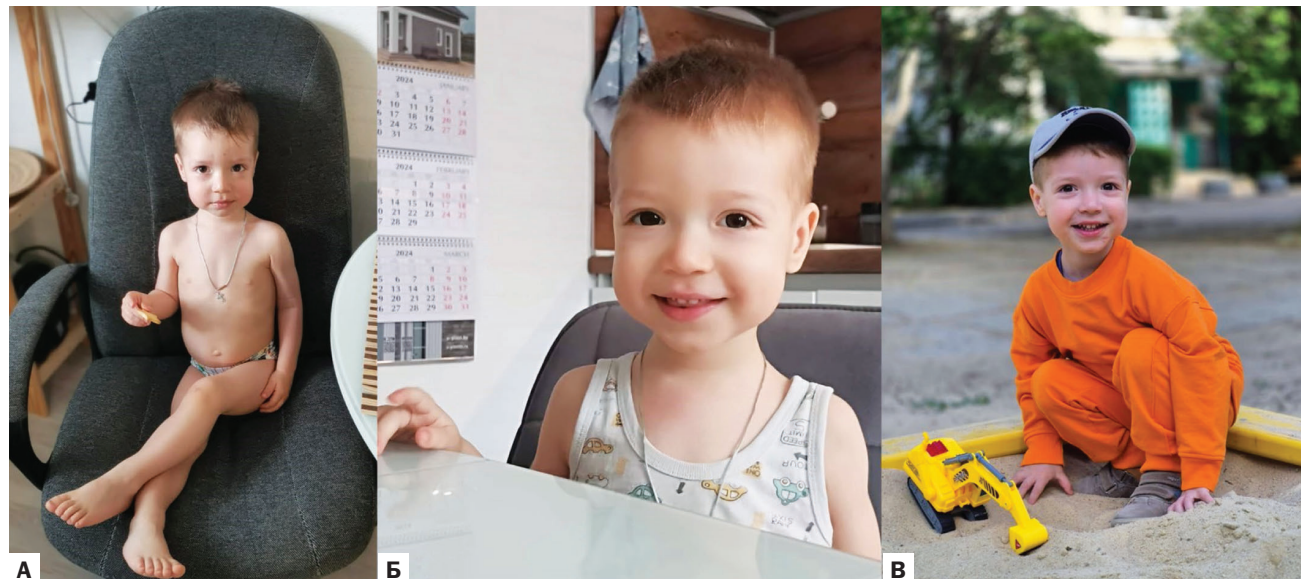
В возрасте 2 лет 2 мес ребенок госпитализирован в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского для повторного обследования. Данные физического развития: рост — 98 см (z-score 2,83; 99,8 перцентиль), масса тела — 14,6 кг (z-score 1,28; 90-й перцентиль), ИМТ — 15 кг/м² (z-score -0,61; 27,1 перцентиль). Физическое развитие дисгармоничное, высокорослость. Легкое огрубление черт лица, высокий лоб, высокая граница роста волос на лбу. Груднопоясничный кифоз, развернутая апертюра грудной клетки, грудина укорочена. Ограничение отведения левого (30°) и правого (45°) бедра, вальгусное положение стоп, гипермобильность мелких суставов. Слабость мышц спины и живота, тенденция к крыловидным лопаткам, тонус мышц диффузно снижен. Область сердца не изменена, верхушечный толчок локализован в 5-м межреберье по левой среднеключичной линии. Границы относительной сердечной тупости: верхняя — 3-е ребро, правая — по правому краю грудины, левая — по левой среднеключичной линии. Тоны сердца звучные, ритмичные, неинтенсивный систолический шум в области верхушки сердца. Живот мягкий, безболезненный, широкое пупочное кольцо, печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. На коже в области правой ягодицы отмечается участок гиперпигментации (невус?) округлой формы, коричневого цвета, 2,0 × 1,5 см. Речь — единичные слова, слоги. Ребенок активный, контактный, интересуется игрушками.

Фенотипические особенности пациента в возрасте 2 лет и 2 лет 10 мес представлены на рис. 2.

При обследовании в возрасте 2 лет 2 мес в стационаре на ЭКГ — умеренная синусовая брадикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. На ЭхоКГ: полости сердца не расширены, перегородки интактны, стенки не утолщены, клапаны и крупные сосуды не изменены.

Рис. 2. Пациент с синдромом Шейе при динамическом наблюдении: в возрасте 2 лет (А, Б) и в возрасте 2 лет 10 мес (В)
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2025.

Fig. 2. Patient with Scheie syndrome at dynamic follow-up: at the age of 2 years (A, B) and at the age of 2 years 10 months (B)
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2025.



Глобальная систолическая функция правого желудочка по гиперкинетическому типу. Диастолическая функция левого желудочка не нарушена. Глобальная и локальная систолические функции удовлетворительные. Насосная функция сердца достаточная. УЗИ брюшной полости: гепатоспленомегалия не выявлена. По данным компьютерной томографии височных костей — аденоидные вегетации. По данным электроэнцефалографии — пароксизмальная активность не обнаружена. Консультация офтальмолога — гиперметропический астигматизм; невролога — моторное и психоречевое развитие соответствует возрасту. Консультация медицинского психолога: выявлены трудности в речи (экспрессивная, импрессивная речь), мышлении (наглядно-действенное, наглядно-образное), мелкой моторике. Консультация сурдолога: патология слуха не выявлена. ГАГ мочи в пределах референсных значений.

В возрасте 2 лет 10 мес по данным рентгенологического исследования отмечены небольшое увеличение шейечно-диафизарного угла и ацетабулярного индекса, нормальная структура костной ткани тазовых, бедренных костей, нормальная ширина перешейки подвздошных костей (рис. 3), умеренное утолщение диафизов III, IV и V пястных костей, незначительное истончение оснований II–V пястных костей (рис. 4). МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника показала минимальные изменения в виде умеренного сужения переднего резервного ликворного пространства, утолщение мягких тканей ретроодонтоидного пространства, незначительную гипоплазию зубовидного отростка позвонка C2 и умеренное снижение высоты тел шейных позвонков C3–C6 (рис. 5).

После года лечения ребенок прибавил в росте около 15 см (рис. 6).

В возрасте 2 лет 10 мес не наблюдается прогрессирования болезни с поражением сердечно-сосудистой системы, органов зрения и слуха. Отмечается положительная динамика концентрации ГАГ в моче с нормализацией экскреции гепарансульфата до 0,7 ммоль/моль креатинина (референсные значения 0–3 ммоль/моль креатинина). Согласно заключению медицинского психолога, отмечается положительная динамика психомоторного развития

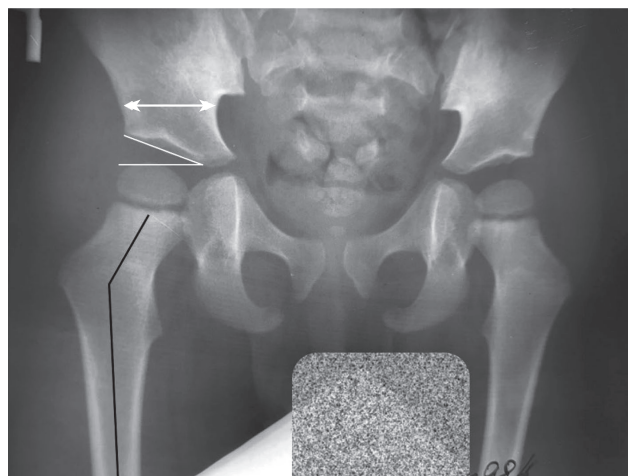
с сохранением темповой задержки развития речи и нарушений мелкой моторики. Однако у пациента отмечено медленное прогрессирование скелетной дисплазии — появились легкая асимметрия грудной клетки, ограничение движений в тазобедренных суставах.

Прогноз

Прогноз благоприятный в связи с ранней постановкой диагноза, мягкой формой заболевания и своевременным началом ФЭТ.

Рис. 3. Рентгенограмма тазобедренных суставов в прямой проекции у пациента с синдромом Шейе, возраст 2 года 10 мес
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2025.

Fig. 3. Hip joints X-rayin (frontal view) in a patient with Scheie syndrome, 2 years 10 months
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2025.

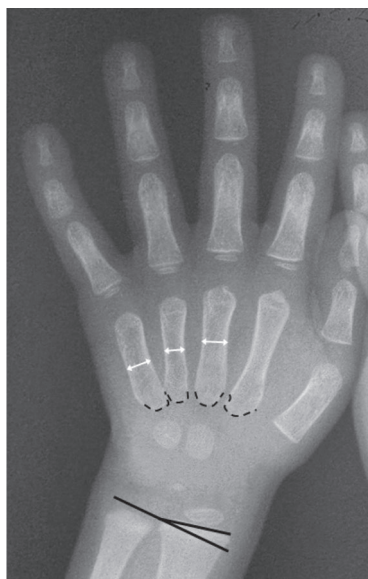


Примечание. Шейечно-диафизарный угол (черные линии) — 145°; ацетабулярный индекс (белые линии) — 18°, нормальная ширина перешейки подвздошной кости (белая линия со стрелками).

Note. Collum-diaphyseal angle (black lines) — 145°; acetabular index (white lines) — 18°, normal width of iliac isthmus (white line with arrows).

Рис. 4. Рентгенограмма левой кисти в прямой проекции у пациента с синдромом Шейе, возраст 2 года 10 мес
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2025.

Fig. 4. Left hand X-ray (frontal view) in a patient with Scheie syndrome, 2 years 10 months
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2025.



Примечание. Угол инклинации лучевой кости (черные линии) — 15°, умеренное утолщение диафизов III, IV и V пястных костей (белые линии со стрелками), незначительное истончение оснований II–V пястных костей (черные пунктирные линии).

Note. Radial inclination angle (black lines) — 15°, moderate thickening of the diaphysis of III, IV and V metacarpal bones (white lines with arrows), mild thinning of the bases of the II–V metacarpal bones (black dotted lines).

Рис. 5. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга и шейного отдела позвоночника в T1-режиме (центральный сагиттальный срез) у пациента с синдромом Шейе, возраст 2 года 10 мес
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2025.

Fig. 5. Brain and cervical spine MRI in T1 mode (central sagittal section) in a patient with Scheie syndrome, 2 years 10 months
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2025.



Примечание. Умеренное сужение переднего резервного ликворного пространства (белая стрелка), вызванное пролабированием передней стенки спинномозгового канала на уровне C1–C2 (белая пунктирная линия), утолщение мягких тканей ретроодонтоидного пространства (черная стрелка), незначительная гипоплазия зубовидного отростка позвонка C2 (красная стрелка), умеренное снижение высоты тел шейных позвонков C3–C6 (синие стрелки).

Note. Moderate narrowing of the anterior reserve cerebrospinal fluid space (white arrow) caused by spinal canal anterior walls prolapse at C1–C2 level (white dotted line), thickening of the retroodontic space soft tissues (black arrow), slight hypoplasia of the odontoid process of C2 (red arrow), moderate decrease in C3–C6 bodies height (blue arrows).

Временная шкала

Хронология развития болезни пациента П., ее ключевые события и прогноз представлены на рис. 7.

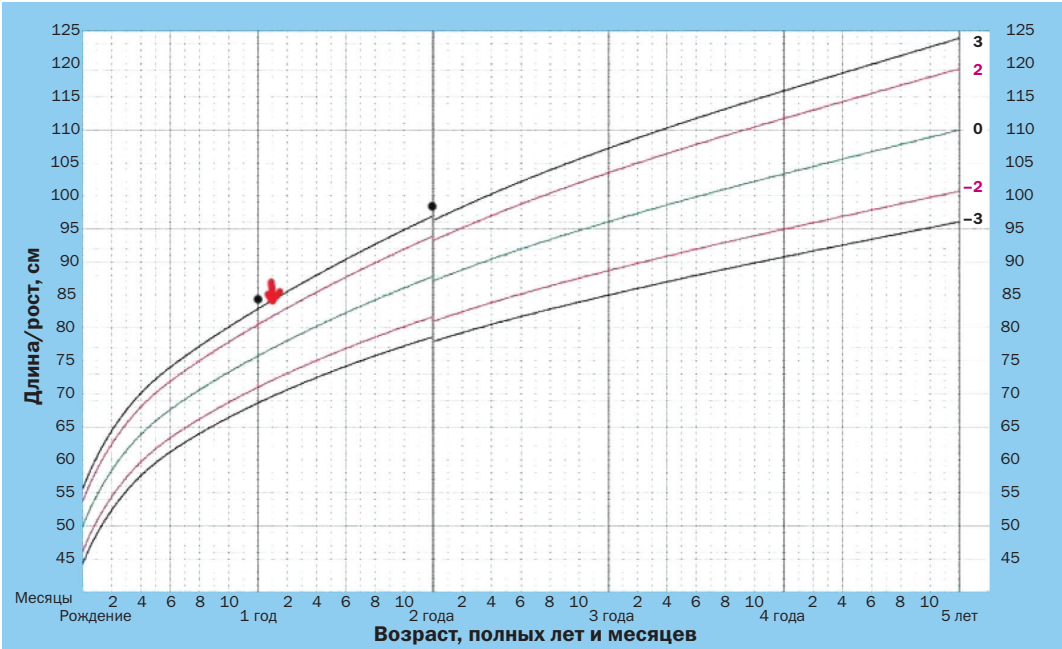
ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика более мягких форм МПС I — синдромов Шейе и Гурлер – Шейе — представляет большую сложность в связи с неярко выраженными фенотипическими проявлениями и отсутствием тяжелых интеллектуальных нарушений.

Первыми признаками заболевания у пациентов с мягкими формами МПС I чаще всего выступают грыжи и контрактуры суставов. Грыжи диагностируют, как правило, при рождении либо в течение первого года жизни, тогда как контрактуры суставов обычно обнаруживают в возрасте старше 2 лет и в сочетании с другими проявлениями заболевания [15, 16]. Неоднократно показано, в том числе и российскими авторами, что у многих пациентов с синдромом Шейе первое проявление заболевания — именно патология суставов [17]. Наряду с грыжами (паховыми и пупочными) и контрактурами суставов распространенными признаками синдрома Шейе являются аномалии сердечных клапанов, помутнение роговицы, карпальный туннельный синдром [16]. Также в качестве одного из частых клинических проявлений МПС I у детей наблюдается низкий рост. Хотя описано множество наследственных причин низкорослости, легкие формы МПС I следует включать в круг дифференциальной диагностики у пациентов с задержкой роста в сочетании с любыми другими признаками МПС I, включая упомянутые выше, а также гепатоспленомегалией, частыми респираторными инфекциями, апноэ во сне [18].

В описанном нами клиническом случае у пробанда первые симптомы заболевания были неспецифически-

Рис. 6. Рост ребенка с синдромом Шейе в возрасте 12 и 24 мес
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2025.
Fig. 6. Height of the child with Scheie syndrome at the age of 12 and 24 months
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2025.

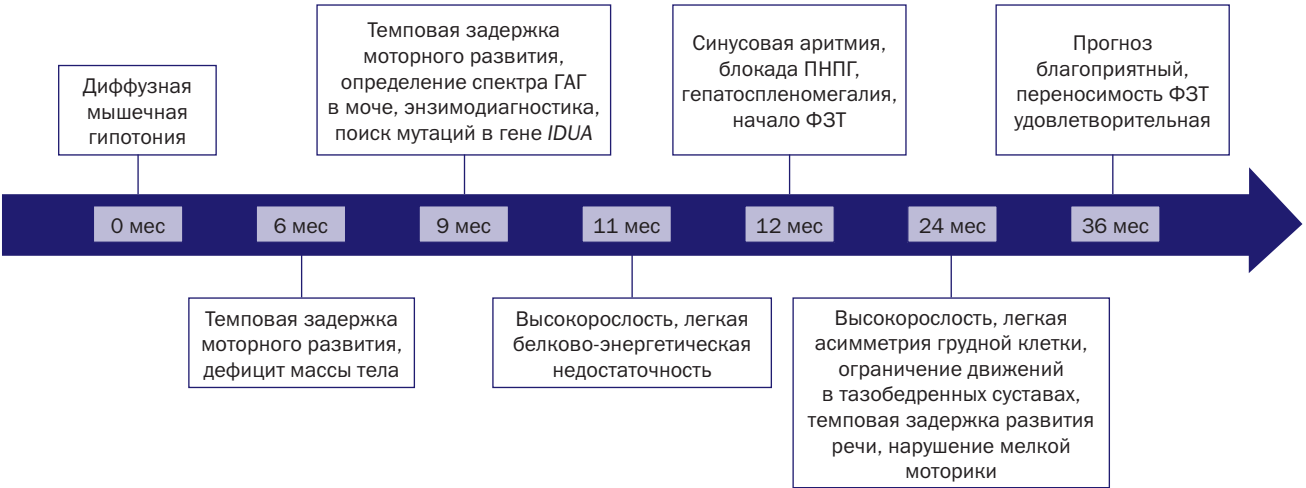


Примечание. Красной стрелкой отмечено начало ферментозаместительной терапии препаратом ларонидаза. Рисунок выполнен в графическом редакторе на основании стандартного графика массо-ростовых показателей, разработанного ВОЗ для мальчиков в возрасте до 5 лет.
Note. Red arrow marks the initiation of enzyme replacement therapy with laronidase. This figure was created in graphic editor based on standard graph of mass-growth indicators developed by WHO for boys under the age of 5 years.

ми: мышечная гипотония и задержка моторного развития, что не помешало педиатру и неврологу заподозрить наследственную патологию и направить пациента на консультацию к врачу-генетику. И это притом, что мышечная гипотония и темповая задержка моторного развития для пациентов с синдромом Шейе нехарактерны, что делает описанный нами клинический случай по-своему уникальным.

Относительно ранняя и быстрая диагностика синдрома у нашего пациента подтверждается данными 71 пациента с МПС I, в отношении которых было показано, что средний возраст появления первых симптомов составляет 5,4 года (варьирует от рождения до 33,8 года), а средний возраст постановки диагноза МПС I — 9,8 года (варьирует от рождения до 54,1 года).

Рис. 7. Пациент П.: хронология развития болезни, ключевые события и прогноз
Fig. 7. Patient P.: disease course, key events, and prognosis



Примечание. ГАГ — гликозаминогликаны; ПНПГ — правая ножка пучка Гиса; ФЗТ — ферментозаместительная терапия.
Note. GAGs (ГАГ) — glycosaminoglycans; RBB (ПНПГ) — right bundle-branch; ENT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy.

Основные характеристики подтипов МПС I согласно данным литературы представлены в таблице. В среднем задержка диагностики заболевания с момента появления первых симптомов составляла 2 года (от 0 до 47,2 года) [8, 9]. По другим данным, средняя задержка между появлением симптомов и постановкой диагноза мягкой формы МПС составляет 2,7 года [19]. У пробанда был выявлен один из самых распространенных вариантов гена *IDUA* — с.208C>T [11]. Второй вариант — с.250G>A, обнаруженный у ребенка, — был описан в работе L. Ou и соавт. и расценен как вероятно-патогенный по функциональным характеристикам [20]. Оба нуклеотидных варианта являются миссенс-мутациями, которые, как правило, наблюдаются у пациентов с мягкими формами МПС I [9]. Таким образом, представленное нами описание подтверждает генотип-фенотипическую корреляцию, характерную для указанных вариантов гена *IDUA*.

Характерными рентгенологическими признаками МПС у детей являются изменения формы крыльев подвздошных костей (уменьшение поперечного размера перешейка по отношению к крылу тазовой кости), в тяжелых случаях приводящие к появлению характерного вида таза — симптому «ушек Микки Мауса» [21]. Кроме того, в процессе прогрессирования заболевания формируется типичная вальгусная деформация проксимального отдела бедренных костей, сопровождающаяся диспластическими изменениями вертлужной впадины (увеличением ацетабулярного индекса), латеральным и краниальным смещением головки бедренной кости, прогрессирующим подвывихом, а в наиболее тяжелых случаях — вывихом головок бедренных костей, изменением структуры костной ткани, в том числе проксимальных эпифизов бедренных костей (иногда принимаемым за болезнь Пертеса) [21]. В представленном нами случае рентгенологическая картина тазобедренных суставов соответствовала возрастной норме, кроме небольшого увеличения шеечно-диафизарного угла и ацетабулярного индекса. Также

отмечена нормальная структура костной ткани как тазовых, так и бедренных костей, равно как и нормальная ширина перешейка подвздошных костей, что не позволяло заподозрить патологическое состояние на данном этапе течения заболевания. Рентгенограммы кистей, типичные для пациентов с МПС, характеризуются уменьшением запястного угла и угла инклинации лучевой кости (норма до 25°). При прогрессировании заболевания увеличение этих углов приводит к типичной ульнарной девиации кисти [21]. У нашего пациента угол наклона инклинации лучевой кости соответствовал нормальному значению (15°). Обращает на себя внимание небольшое увеличение ширины диафизов пястных костей, а также незначительное истончение их оснований (см. рис. 4). Совокупность этих изменений является достаточным основанием для предположений о наличии лизосомной болезни накопления, но выраженность изменений настолько незначительна, что не позволяет трактовать эти признаки как однозначно патологические, и лишь опытный рентгенолог, знакомый с лизосомными болезнями накопления, сможет обратить внимание на эти признаки.

МРТ шейного отдела позвоночника выявила умеренные костные изменения, характерные для лизосомных болезней накопления (см. рис. 5), в виде незначительной гипоплазии зубовидного отростка второго шейного позвонка, при этом зубовидный отросток достигает передней дуги C1, что свидетельствует о минимальной степени изменений [22]. Также определяется минимальное снижение высоты тел шейных позвонков (платиспондилия) и неравномерность их высоты (анизоспондилия). Изменения со стороны мягких тканей в этой области выражены несколько больше — депонирование ГАГ при МПС приводит к утолщению мягких тканей ретроодонтоидного пространства (прежде всего — поперечной связки атланта), пролабированию мягких тканей в сторону спинномозгового канала, его сужению и сдавливанию переднего ликворного пространства. У описанного нами

Таблица. Сравнительная характеристика различных клинических форм МПС I [8]

Table. Comparative analysis of different clinical forms of MPS I [8]

Признак	Синдром Гурлер	Синдром Гурлер – Шейе	Синдром Шейе
Первые симптомы, лет	0,5	1,9	5,4
Возраст диагностики, лет	0,8	3,8	9,4
Частые патогенные варианты в гене <i>IDUA</i> (по данным европейского регистра МПС I) [2]	В 71,4% случаев нонсенс-варианты. Варианты W402X и Q70X (более 50% пациентов)	В 71,8% миссенс-варианты. Часты варианты: L490P/L490P, P533R/P533R, L238Q/W402X	
Гурлер-подобный фенотип	+++	++	+
Вовлечение ЦНС (задержка психомоторного и речевых развития)	+++	+/-	–
Множественный дизостоз	++	+	+
Тугоподвижность суставов	++	++	++
Помутнение роговицы	++	+	
Нейросенсорная тугоухость	2–3-й степени	1–2-й степени	1-й степени / отсутствует
Поражение сердца	++	++	++
Гепатоспленомегалия	++	+	+
Старт лечения	1,4	8,6	17,1

Примечание. МПС — мукополисахаридоз; ЦНС — центральная нервная система.

Note. MPS (МПС) — mucopolysaccharidosis; CNS (ЦНС) — central nervous system.

пациента имелись отчетливые проявления данного феномена, при этом переднее ликворное пространство еще прослеживается. Изменения со стороны мягких тканей ретроодонтоидного пространства являются характерными не только для МПС — подобные изменения, в частности, описаны при хроническом артрите [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранние признаки и симптомы МПС I неспецифичны и разнообразны и могут указывать на многие другие заболевания. Как следствие, пациенты могут обращаться к педиатрам, неврологам, ортопедам, эндокринологам, офтальмологам, ревматологам или другим специалистам. Раннее выявление заболевания имеет критическое значение для своевременного начала терапии и повышения качества жизни пациентов. Однако, учитывая широкий спектр симптомов, необходимо повышать осведомленность медицинских работников об указанной патологии. Важным шагом в решении данной проблемы является внедрение многоуровневого подхода к диагностике, включающего как клинические, так и лабораторные методы исследования.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента было получено подписанное информированное добровольное согласие на публикацию изображений (дата подписания: 13.05.2025), а также устное согласие на публикацию открытого лица.

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written informed voluntary consent on the publication of images (signed on 13.05.2025) as well as verbal consent on the publication of child's face.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.В. Бучинская — получение гонораров за выступления в качестве спикера (выступления на научных мероприятиях, чтение лекций врачам) от компании «Санофи».

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «АстраЗенека», «Къези» «Нутриция».

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция», «АстраЗенека».

В.М. Кенис — получение гонораров за выступления в качестве спикера (выступления на научных мероприятиях, чтение лекций врачам) от компании «Санофи».

М.М. Костик — получение гонораров за выступления в качестве спикера (выступления на научных мероприятиях, чтение лекций врачам) от компании «Санофи».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Nataliya V. Buchinskaya — receiving fees for speeches at scientific events and for lectures for doctors from Sanofi Aventis Group.

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi, Nutricia.

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, Biomarin, Nanolek, Chiesi, Nutricia, AstraZeneca.

Vladimir M. Kenis — receiving fees for speeches at scientific events and for lectures for doctors from Sanofi Aventis Group.

Mikhail M. Kostik — receiving fees for speeches at scientific events and for lectures for doctors from Sanofi Aventis Group.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.В. Бучинская — анализ данных, валидация, написание черновика рукописи, просмотр и редактирование рукописи.

Е.Д. Ганина — работа с данными, написание черновика рукописи.

О.А. Вечкасова — анализ данных, валидация, написание черновика рукописи, просмотр и редактирование рукописи, визуализация.

Е.Е. Шиповскова — работа с данными, проведение исследования, визуализация.

В.А. Лапина — работа с данными, проведение исследования, визуализация.

Я.А. Ананьева — работа с данными, проведение исследования, визуализация.

Н.В. Журкова — работа с данными, проведение исследования, просмотр и редактирование рукописи.

Н.Д. Вашакмадзе — администрирование проекта, обеспечение исследования, просмотр и редактирование рукописи, руководство исследованием.

В.М. Кенис — визуализация, работа с данными, написание черновика рукописи.

М.М. Костик — определение концепции, руководство исследованием, администрирование проекта.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nataliya V. Buchinskaya — data analysis, validation, manuscript draft writing, manuscript review and editing.

Ekaterina D. Ganina — data processing, manuscript draft writing.

Anastasia O. Vechkasova — data analysis, validation, manuscript draft writing, manuscript review and editing, visualization.

Ekaterina E. Shipovskova — data processing, conducting a study, visualization.

Victoriya A. Lapina — data processing, conducting a study, visualization.

Yana A. Ananyeva — data processing, conducting a study, visualization.

Nataliya V. Zhurkova — data processing, conducting a study, manuscript review and editing.

Nato D. Vashakmadze — study administration, research support, manuscript review and editing, study guidance.

Vladimir M. Kenis — visualization, data processing, manuscript draft writing.

Mikhail M. Kostik — study concept, study guidance, study administration.

ORCID

Н.В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

Е.Д. Ганина

<https://orcid.org/0009-0001-7587-3004>

А.О. Вечкасова

<https://orcid.org/0009-0004-8775-9630>

Е.Е. Шиповскова

<https://orcid.org/0000-0002-7903-3643>

В.А. Лапина
<https://orcid.org/0000-0001-9777-4245>
Я.А. Ананьева
<https://orcid.org/0009-0004-0244-1966>
Н.В. Журкова
<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Н.Д. Ватакмадзе
<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>
В.М. Кенис
<https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>
М.М. Костик
<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мукополисахаридоз тип I: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков. — Минздрав России; 2025. — 79 с. [*Mukopolisakharidoz tip I: Clinical guidelines*. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Geneticists. Ministry of Health of the Russian Federation; 2025. 79 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/380_3. Ссылка активна на 15.06.2025.
2. Hampe CS, Eisengart JB, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: A Review of the Natural History and Molecular Pathology. *Cells*. 2020;9(8):1838. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9081838>
3. Hampe CS, Wesley J, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules*. 2021;11(2):189. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11020189>
4. Çelik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, Khan SA. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2):273. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020273>
5. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, et al. Mucopolysaccharidosis Type I. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(3):161. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030161>
6. Guffon N, Pettazzoni M, Pangaud N, et al. Long term disease burden post-transplantation: three decades of observations in 25 Hurler patients successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):60. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01644-w>
7. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012;171(6):911–919. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1644-x>
8. Ватакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Трудности диагностики легких форм мукополисахаридоза I типа: клинические наблюдения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 132–141. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2106> [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Diagnostic Difficulties of Mucopolysaccharidosis Type I Mild Forms: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(2):132–141. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2106>]
9. Ghosh A, Mercer J, Mackinnon S, et al. IDUA mutational profile and genotype-phenotype relationships in UK patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Hum Mutat*. 2017;38(11):1555–1568. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.23301>
10. 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: <https://doi.org/10.1111/cge.13583>
11. 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;8:783644. doi: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.783644>
12. Бучинская Н.В., Вечасова А.О., Шишунова Е.Е. и др. Дифференциальная диагностика синдромов Гурлер и Гурлер – Шейе: описание клинического случая // *Вопросы современной педиатрии*. — 2025. — Т. 24. — № 2. — С. 105–111. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2883> [Buchinskaya NV,

Vechkasova AO, Shishunova EE, et al. Differential Diagnosis of Hurler and Hurler–Scheie Syndromes: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(2):105–111. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i2.2883>

13. 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: <https://doi.org/10.1002/jimd.12431>
14. Nan H, Park C, Maeng S. Mucopolysaccharidoses I and II: Brief Review of Therapeutic Options and Supportive/Palliative Therapies. *Biomed Res Int*. 2020;2020:2408402. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2408402>
15. 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: <https://doi.org/10.7759/cureus.50595>
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: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9113-7>
17. Бучинская Н.В., Костик М.М., Колобова О.Л., Мельникова 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. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i6.1978> [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? *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018;17(6):473–479. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i6.1978>]
18. Martins AM, Lindstrom K, Kyosen SO, et al. Short stature as a presenting symptom of attenuated Mucopolysaccharidosis type I: case report and clinical insights. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):83. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0311-x>
19. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;8:67–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.07.006>
20. Ou L, Przybilla MJ, Whitley CB. Phenotype prediction for mucopolysaccharidosis type I by in silico analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):125. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0678-1>
21. Кенис В.М., Мельченко Е.В., Маркова Т.В. и др. Патология верхних конечностей у детей с мукополисахаридозами // *Травматология и ортопедия России*. — 2021. — Т. 27. — № 2. — С. 34–43. — doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-34-43> [Kenis VM, Melchenko EV, Markova TV, et al. Upper Limb Pathology in Children with Mucopolysaccharidoses. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2021;27(2):34–43. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-2-34-43>]
22. Nicolas-Jilwan M, AlSayed M. Mucopolysaccharidoses: overview of neuroimaging manifestations. *Pediatr Radiol*. 2018;48(10):1503–1520. doi: <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4139-3>
23. Dohzono S, Suzuki A, Koike T, et al. Factors associated with retro-odontoid soft-tissue thickness in rheumatoid arthritis. *J Neurosurg Spine*. 2016;25(5):580–585. doi: <https://doi.org/10.3171/2016.3.SPINE15787>