

Н.В. Бучинская^{1, 2}, А.О. Вечкасова¹, Е.Е. Шиповскова³, Н.Д. Вашакмадзе^{4, 5}, 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 НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Диагностический квест пациента с мягкой формой мукополисахаридоза, тип I (синдром Шейе): 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: 01.12.2025, принята к печати: 02.02.2026

Обоснование. Диагностика мягких форм мукополисахаридоза (МПС) вызывает значительные трудности, а несвоевременное распознавание заболевания задерживает начало патогенетической терапии. **Описание клинического случая.** Девочка Я., консультирована неврологом в возрасте 6 мес в связи с задержкой моторного развития. В возрасте 1 года диагностирована пулочная грыжа, в возрасте 3 лет отмечены появление нарушения мелкой моторики, гипертрофия аденоидов и нарушение слуха, в 4 года — тугоподвижность в локтевых и коленных суставах, нарушение походки, утомляемость и одышка при физической нагрузке, помутнение роговицы, в возрасте 5 лет в стационаре диагностированы миелопатия шейного отдела спинного мозга с явлением вялого парапареза в руках, наружная гидроцефалия, сгибательные контрактуры локтевых суставов, варусная деформация стоп и двусторонний тубоотит. В возрасте 8 лет впервые осмотрена генетиком, заподозрено заболевание из группы МПС. Выявлены снижение активности арилсульфатазы В — 1,8 нМ/мг/ч (референсные значения 42,8–129,8 нМ/мг/ч) и экскреция дерматансульфата, заподозрен МПС, тип VI. Проведено полное секвенирование гена ARSB, патогенные/вероятно-патогенные варианты не обнаружены. При проведении повторного анализа активность арилсульфатазы в пределах референсных значений, но выявлено резкое снижение активности α -L-идуронидазы — до 0,001 мкМ/л/ч (референсные значения 1–25 мкМ/л/ч). По результатам секвенирования гена IDUA в экзоне 2 обнаружен патогенный вариант с.208C>T (p.Gln70*), в экзоне 10 — вариант неизвестного клинического значения с.1505G>C (p.Arg502Pro), оба в гетерозиготном состоянии. Установлен диагноз: «Мукополисахаридоз, тип I (синдром Шейе)». Инициирована патогенетическая (ферментозаместительная) терапия, результаты которой отслеживали до 17-летнего возраста пробанда. **Заключение.** Ранняя диагностика МПС является необходимым условием для своевременного начала патогенетического лечения, что может значительно улучшить прогноз для мягких форм заболевания.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, тип I, синдром Шейе, клинический случай, диагностика, динамическое наблюдение, лечение

Для цитирования: Бучинская Н.В., Вечкасова А.О., Шиповскова Е.Е., Вашакмадзе Н.Д., Костик М.М. Диагностический квест пациента с мягкой формой мукополисахаридоза, тип I (синдром Шейе): клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(1):28–36. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i1.3004>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз (МПС), тип I — аутосомно-рецессивное орфанное заболевание, развивающееся в результате накопления дерматансульфата и гепарансульфата в лизосомах клеток. Причиной этого является снижение активности фермента α -L-идуронидазы вследствие наличия патогенных и вероятно патогенных нуклеотидных вариантов в гене IDUA [1]. Диагностика мягких форм МПС вызывает значительные трудности даже у врачей с большим опытом работы. Несвоевременное распознавание МПС, в свою очередь, задерживает начало патогенетической терапии. Клинические примеры поздней диаг-

ности МПС продолжают публиковать и в настоящее время [2], что указывает на необходимость повышенного внимания врачей разных специальностей к данной проблеме. Важным остается также динамическое и междисциплинарное наблюдение за пациентом для выявления осложнений заболевания и их коррекции для лучшего прогноза для жизни и здоровья ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пробанд — девочка Я., от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды первые, запо-

здавшие (на 42-й нед беременности), через естественные родовые пути. При рождении масса тела ребенка — 3430 г, длина — 52 см, оценка по шкале APGAR — 9/10 баллов, закричала сразу, родовой травмы и асфиксии не было.

Наследственность по врожденным порокам развития, хромосомным аномалиям, болезням накопления и другим наследственным болезням не отягощена.

Из анамнеза известно, что пробанд впервые консультирована неврологом **в возрасте 6 мес** в связи с задержкой моторного развития. Рекомендован курс массажа, после которого отмечалось улучшение — девочка начала сидеть и ползать.

В возрасте 1 года выявлена пупочная грыжа без ущемления.

В возрасте 3 лет родители отметили нарушение мелкой моторики. Девочка консультирована оториноларингологом, выявлены гипертрофия аденоидов и нарушение слуха.

В возрасте 4 лет появилось ограничение подвижности в локтевых и коленных суставах, отмечены нарушение походки, связанное с контрактурами суставов нижних конечностей, жалобы на повышенную утомляемость и одышку. При осмотре офтальмологом выявлено помутнение роговицы.

В возрасте 5 лет ребенок повторно консультирован оториноларингологом с целью проведения оперативного удаления аденоидов, интубация при введении наркоза оказалась невозможной в связи с короткой шеей. Рекомендована консультация невролога и гене-

тика. Девочка несколько раз была госпитализирована в неврологическое отделение областной детской больницы с диагнозом: «Миелопатия — синингомиелия шейного отдела спинного мозга с явлением вялого парапареза в руках; умеренно выраженная наружная гидроцефалия, компенсированная форма; киста промежуточного паруса; нижняя ретроцеребеллярная киста; гибельные контрактуры локтевых суставов; варусная деформация передних отделов стоп; двусторонний тубоотит; гипертрофия небных миндалин, аденоиды». За время госпитализации проведено лечение кортексином, мексипримом, пираретамом и нейроксом — без значимого улучшения.

В возрасте 8 лет девочка направлена на консультацию к генетику в медико-генетическую консультацию Волгоградской областной клинической больницы № 1. По результатам консультации заподозрено заболевание из группы МПС. Направлена на обследование в Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, где были проведены скрининг на лизосомные болезни накопления, исследование содержания гликозаминогликанов (ГАГ) в моче. Выявлено снижение активности фермента арилсульфатазы В до 1,8 нМ/мг/ч (референсные значения 42,8–129,8 нМ/мг/ч) и повышение экскреции дерматансульфата. Заподозрен МПС, тип VI. Проведено молекулярно-генетическое исследование в объеме полного секвенирования гена ARSB, патогенных/вероятно-патогенных вариантов не обнаружено. При повторном исследовании лизосомных ферментов активность арилсульфатазы В находилась в пределах референсного интервала, но выявлено рез-

Natalya V. Buchinskaya^{1, 2}, Anastasia O. Vechkasova¹, Ekaterina E. Shipovskova³, Nato D. Vashakmadze^{4, 5}, Mikhail M. Kostik²

¹ Diagnostic Center (Medical Genetics), 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 Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Diagnostic Quest of a Patient with a Mild Form of Mucopolysaccharidosis, Type I (Scheie Syndrome): Case Study

Background. Diagnosis of mild forms of mucopolysaccharidosis (MPS) causes significant difficulties, and its untimely recognition delays pathogenetic therapy initiation. **Case description.** Girl Ya., was consulted by neurologist at the age of 6 months due to delayed motor development. Umbilical hernia was diagnosed at the age of 1 year, appearance of fine motor disorders, adenoid hypertrophy and hearing impairment were noted at the age of 3 years, elbow and knee stiffness, gait disturbance, fatigue, exertional dyspnea, and corneal opacity — at 4 years, myelopathy of cervical spinal cord with flail hands paraparesis, external hydrocephalus, flexion elbow contractures, varus feet deformity, and bilateral tubotitis were diagnosed in the hospital at the age of 5. She was examined by a geneticist for a first at the age of 8, disease from the MPS group was suspected. Decrease in arylsulfatase B activity (1.8 nM/mg/h) (reference values 42.8–129.8 nM/mg/h) and dermatan sulfate excretion were revealed, thus, MPS, type VI was suspected. Full sequencing of the ARSB gene was performed, no pathogenic or probably pathogenic variants were revealed. Arylsulfatase activity was within the reference values during the next analysis, however dramatic decrease in α -L-iduronidase activity was detected — up to 0.001 μ M/L/h (reference values 1–25 μ M/L/h). Pathogenic variant c.208C> T (p.Gln70*) was revealed in exon 2 of the IDUA gene, as well as variant of unknown clinical value c.1505G> C (p.Arg502Pro) in exon 10, both in a heterozygous state. The patient was diagnosed with mucopolysaccharidosis, type I (Scheie syndrome). Pathogenetic (enzyme replacement) therapy was initiated, its results were followed-up until the age of 17 years old. **Conclusion.** Early diagnosis of MPS is crucial for timely pathogenetic treatment initiation, as it can significantly improve the prognosis for mild forms of the disease.

Keywords: mucopolysaccharidosis, type I, Scheie syndrome, case study, diagnosis, case follow-up, treatment

For citation: Buchinskaya Natalya V., Vechkasova Anastasia O., Shipovskova Ekaterina E., Vashakmadze Nato D., Kostik Mikhail M. Diagnostic Quest of a Patient with a Mild Form of Mucopolysaccharidosis, Type I (Scheie Syndrome): Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(1):28–36. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i1.3004>

кое снижение активности фермента α -L-идуронидазы до 0,001 мкМ/л/ч (референсные значения 1–25 мкМ/л/ч). При секвенировании экзонов 1–8 и 14 гена *IDUA* в экзоне 2 выявлен патогенный вариант с.208C>T (*p.Gln70**) в гетерозиготном состоянии. Иницировано дополнительное обследование — секвенированы экзоны 9–13 гена *IDUA*; в экзоне 10 выявлен вариант с неизвестным клиническим значением с.1505G>C (*p.Arg502Pro*) в гетерозиготном состоянии.

Физикальная диагностика

По данным объективного осмотра в возрасте 8 лет: масса тела — 22 кг (–1,08 SD), рост — 113 см (–2,63 SD), ИМТ — 17,2 кг/м² (0,71 SD). Выявлены короткая шея, бочкообразная грудная клетка, пупочная грыжа, деформация скелета по типу множественного дизостоза, контрактуры локтевых суставов (ограничение разгибания), контрактуры суставов кистей (ограничение сгибания и разгибания пястно-фаланговых суставов), коленных суставов (ограничение разгибания), вальгусная деформация стоп, низкорослость.

Предварительный диагноз

Мукополисахаридоз, тип I, предположительно, вариант Шейе.

Динамика и исходы

В возрасте 8 лет ребенок был впервые госпитализирован в Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей (НМИЦ здоровья детей, г. Москва). В биохимическом анализе крови выявлено повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) — 58,6 Ед/л (референсные значения < 42 Ед/л) и амилазы — 130 Ед/л (референсные значения 28–100 Ед/л), концентрации общего билирубина — 28,1 мкмоль/л (референсные значения 3,7–20,5 мкмоль/л) и N-концевого пептида мозгового натрийуретического гормона (NTproBNP) — 178 пг/мл (референсные значения < 83 пг/мл). Активность других печеночных ферментов, концентрации прямого билирубина, калия, натрия, магния, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, холестерина, лактата, общего белка и глюкозы в крови — в пределах референсных значений. Исследование ГАГ в моче показало повышение до 77 мг/ммоль креатинина (референсные значения < 13).

По результатам *электрокардиографии* (ЭКГ): умеренная синусовая тахикардия, синдром ранней реполяризации желудочков. *Холтеровское мониторирование ЭКГ*: во время бодрствования — умеренная синусовая тахикардия, во время сна — выраженная синусовая тахикардия; эпизоды миграция водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия, редкие днем, частые ночью; ригидный циркадный профиль сердечного ритма; синдром ранней реполяризации желудочков. *УЗИ органов брюшной полости*: признаки диффузного паренхиматозного процесса в печени и селезенке, вторичных изменений поджелудочной железы. *Эхокардиография* (ЭхоКГ): признаки соединительнотканной дисплазии — аннулоэктазия аортального клапана, регургитация 2–3-й степени, дилатация восходящей аорты, незначительная дилатация предсердий и левого желудочка, гемодинамически незначимый открытый артериальный проток. *Кардиореспираторный мониторинг* (КРМ): синдром апноэ во сне, тяжелой степени, частые эпизоды гипоксемии, общей продолжительностью 21,4 мин (3,6%), тахикардия и дыхательная

аритмия. *Магнитно-резонансная томография* (МРТ) *шейного отдела позвоночника*: стеноз позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода, нарушение статики, деформация тел позвонков шейного отдела позвоночника, аномалия Арнольда – Киари (пролапс миндалин мозжечка, структур ствола в большое затылочное отверстие, сириномиелия). *МРТ головного мозга*: аномалия Арнольда – Киари I; экстрацеребеллярная киста. *Видеоэлектроэнцефалограмма* (видео-ЭЭГ): за время исследования типичной эпилептиформной активности, эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано. *Электронейромиография* (ЭНМГ): выявлены признаки грубого поражения срединного нерва в карпальном канале с обеих сторон с полным блоком проведения импульса слева и справа; проведение импульса по локтевому нерву не нарушено.

Консультация сурдолога: двусторонняя кондуктивная тугоухость, справа — II степени, слева — I–II степени; двусторонний хронический экссудативный средний отит; аденоиды 3-й степени. *Консультация офтальмолога*: диффузное помутнение роговицы обоих глаз, признаки незначительного нарушения регуляции сосудистого тонуса, астигматизм обоих глаз.

Учитывая позднее появление клинических симптомов (первые значимые для диагностики МПС симптомы появились в возрасте старше 3 лет), медленное прогрессирование заболевания, наличие в генотипе пробанда варианта гена *IDUA* неизвестного клинического значения, установлен окончательный диагноз: «Синдром Шейе».

Проведена врачебная комиссия, по результатам которой, учитывая тяжесть заболевания, пробанду рекомендовано пожизненное еженедельное введение препарата ларонидаза. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) иницирована в возрасте 8 лет 11 мес, переносимость удовлетворительная.

В возрасте 9 лет отмечалось ухудшение состояния пробанда по данным инструментального обследования. *ЭКГ*: резкая синусовая тахикардия, некоторое ухудшение процесса реполяризации в миокарде желудочков. По данным *ЭхоКГ* также отмечена отрицательная динамика: аннулоэктазия аортального клапана, створки утолщены, диспластичны, регургитация 3-й степени, дилатация восходящей аорты, левый желудочек по верхней границе нормы, митральная и трикуспидальная регургитация 1-й степени, гемодинамически незначимый открытый артериальный проток. По данным *суточного ХМ-ЭКГ* в динамике на фоне приема бета-адреноблокаторов (биспролол) отмечена нормализация всех показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) в течение суток. *КРМ*: отрицательная динамика в виде снижения сатурации, увеличения общей продолжительности гипоксемии (с 21 до 44 мин), увеличения среднего снижения сатурации (с 7 до 8,8%), нарастания индекса апноэ/гипопноэ и индекса десатураций. *Рентгенография*: признаки кардиомегалии; отрицательная динамика кардиоторакального индекса до 62 (было 56). *МРТ грудного отдела позвоночника*: признаки нарушения статики грудного отдела позвоночника, деформации тел позвонков и сириномиелии. *МРТ шейного отдела позвоночника* без отрицательной динамики.

На фоне ФЗТ отмечены уменьшение размеров печени и снижение активности печеночных ферментов, увеличение подвижности в коленных и голеностопных суставах. Для оценки эффективности ФЗТ проведено определение содержания ГАГ в моче — 18 мг/ммоль креатинина (референсные значения < 13 мг/ммоль).

В возрасте 10 лет девочка госпитализирована в нейроортопедическое отделение НМИЦ здоровья детей, где проведено комплексное оперативное вмешательство, интубация осуществлялась с эндоскопическим пособием. Выполнены двусторонняя тонзиллэктомия, эндоскопическая аденотомия, двустороннее лазерное шунтирование барабанных полостей, двусторонний неврлиз периферического нервного ствола под контролем операционного микроскопа с применением интраоперационного нейрофизиологического мониторинга, герниопластика. Данные физического развития: масса тела — 25,8 кг (–1,11 SD), рост — 120 см (–2,7 SD), ИМТ — 17,9 кг/м² (0,65 SD).

В возрасте 11 лет ребенок повторно госпитализирован в кардиологическое отделение НМИЦ здоровья детей. Физическое развитие: масса тела — 30,5 кг (–1,05 SD), рост — 130 см (–2,48 SD), ИМТ — 18,0 кг/м² (0,27 SD). По данным ЭхоКГ сохраняются признаки соединительнотканной дисплазии, без отрицательной динамики: аннулоэктазия аортального клапана, регургитация 3-й степени (фракция регургитации 53%, была 45%), дилатация восходящей аорты (Z-score –2,6), левый желудочек незначительно дилатирован (46,4 мм, Z-score –2,2), митральная и трикуспидальная регургитация 1-й степени, гемодинамически незначимый открытый артериальный проток (1,0 мм), задняя стенка левого желудочка утолщена (8,6 мм, Z-score –2,6), перегородки интактны, фракция выброса 86%. По данным ХМ-ЭКГ — в дневное и ночное время доминирует синусовый ритм, эпизоды миграции водителя ритма ночью, ЧСС в пределах возрастной нормы. Значимых нарушений сердечного ритма не выявлено. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с контрастированием: признаки открытого артериального протока в типичном месте, длиной 9 мм и сечением на всем протяжении 3–4 мм, с наличием единичного пристеночного кальцината. В связи с выявленными изменениями назначена консультация кардиохирурга, по результатам которой рекомендовано эндоваскулярное закрытие открытого артериального протока.

В возрасте 11 лет на фоне ФЭТ отмечен эпизод пирогенной реакции — подъем температуры до 38,6 °С, рвота, в общем анализе крови — лейкоцитоз, проведена антибактериальная терапия. Через неделю повторное повышение температуры до фебрильных цифр до начала внутривенного введения ларонидазы, еще через неделю — за 2 ч до окончания ФЭТ. Данную реакцию связывали с нарушением скорости инфузии лекарственного препарата.

В возрасте 11 лет 7 мес проведено рентгенэндоваскулярное закрытие открытого артериального протока спиральной. Послеоперационный период без осложнений. По данным ЭхоКГ — без патологических сбросов, дислокации устройства нет, полости сердца не расширены, систолическая функция левого желудочка удовлетворительная.

В возрасте 12 лет девочка госпитализирована в отделение психоневрологии и психосоматической патологии НМИЦ здоровья детей. Данные физического развития: масса тела — 34 кг (–1,21 SD), рост — 133 см (–2,86 SD), ИМТ — 19,2 кг/м² (0,4 SD). Психоречевое развитие, интересы и интеллект соответствуют возрасту. Проведено исследование слуховых вызванных потенциалов: при интенсивности стимуляции 40 дБ пик V определяется отчетливо слева, не определяется справа, по акустическим стволковым потенциалам замедления

проведения по слуховым структурам ствола мозга нет. *Зрительные вызванные потенциалы:* нарушений проведения зрительной афферентации на кору не обнаружено. *Общая рентгенография:* картина W-образного правостороннего грудного сколиоза 2-й степени, кифоз. *Видео-ЭЭГ-мониторинг:* эпилептиформной активности, эпилептических приступов и ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано. По результатам *суточного мониторинга АД* выявлены систолическая и диастолическая лабильная артериальная гипотензия в дневное время, в ночное время — стабильная диастолическая гипотензия. *МРТ грудного отдела позвоночника:* признаки нарушения статики грудного отдела позвоночника, деформации тел позвонков, сирингомиелии. *МРТ шейного отдела позвоночника:* картина стеноза позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода и С1–С5, деформации тел позвонков, сирингомиелии. *КТ позвоночника:* признаки правостороннего сколиоза, кифоза шейного отдела позвоночника; умеренного стеноза позвоночного канала на уровне краниовертебрального перехода, деформации тел позвонков; антелистез тел позвонков С4, С6 в положении лежа и лежа при максимальном сгибании, косвенные признаки динамической нестабильности в сегменте С4–С5. *МРТ головного мозга:* признаков объемных и очаговых образований, поражения вещества головного мозга не обнаружено. *ЭНМГ:* выявлены признаки поражения срединного нерва в карпальном канале с обеих сторон, причем в несколько большей степени справа, проведение импульса по локтевому нерву не нарушено — по сравнению с данными, полученными в возрасте 8 лет, отмечается значимая положительная динамика. В *биохимическом анализе крови* в возрасте 12 лет сохраняется повышение концентрации общего билирубина до 29,4 мкмоль/л (35,2 мкмоль/л (здесь и далее — при установлении диагноза в возрасте 8 лет); референсные значения 3,7–20,5 мкмоль/л), прямого билирубина — до 5,43 мкмоль/л (4,81 мкмоль/л; референсные значения < 5,1 мкмоль/л), АСТ — до 49,2 Ед/л (47,5 Ед/л; референсные значения < 42 Ед/л), концентрации NTproBNP — до 142,4 пг/мл (176,6 пг/мл; референсные значения < 83 пг/мл). Активность других печеночных ферментов, концентрации общего белка, глюкозы, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, калия и натрия — в пределах референсных значений.

В возрасте 13 лет девочка перенесла новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), в клинической картине — повышение температуры до субфебрильных значений в течение недели, получала медикаментозную терапию — цефтриаксон, циклоферон и арбидол.

В возрасте 14 лет госпитализирована в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей им. акад. Б.В. Петровского (г. Москва). По данным ЭКГ отмечается ухудшение процесса реполяризации в миокарде желудочков, удлинение интервала QT до 463 мс. По данным ХМ-ЭКГ и ЭхоКГ — без значимых изменений. По данным УЗИ внутренних органов: признаки умеренного увеличения объема печени, диффузных изменений паренхимы; асимметрия размеров почек (S > D, левая больше правой). По данным ЭЭГ, МРТ головного и спинного мозга — без изменений.

В возрасте 15 лет 5 мес и 16 лет 4 мес была госпитализирована в отделение психоневрологии и психосоматической патологии в НМИЦ здоровья детей для динамического наблюдения. Физическое развитие в возрасте 16 лет 4 мес: масса тела — 44,5 кг (–1,47 SD), рост — 146 см (–2,47 SD), ИМТ — 20,9 кг/м² (0,02 SD).

По данным ЭКГ: неспецифическая внутривентрикулярная блокада, нарушение процесса реполяризации в миокарде желудочков, ритм синусовый. ЭхоКГ: состояние после эмболизации открытого артериального протока спиралью; изменения створок аортального клапана с регургитацией 3-й степени, митральная регургитация 1-й степени и трикуспидальная регургитация 2-й степени, минимальная сепарация листков перикарда. МРТ головного мозга, шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника, видео-ЭЭГ-мониторинг — без выраженной отрицательной динамики. Исследование слуховых вызванных потенциалов: по данным КСВП нарушений проведения по слуховым структурам ствола головного мозга нет, отмечается положительная динамика. ЭНМГ: выявлены признаки, указывающие на поражение срединного нерва в карпальном канале с обеих сторон, — без динамики по сравнению с ранее проведенными исследованиями. В неврологическом статусе отмечается умеренная положительная динамика, увеличились объем активных движений и толерантность к физической нагрузке. Консультация офтальмолога: гиперметропия высокой степени OU, сложный гиперметропический астигматизм слабой степени OU, помутнение роговицы OU в структуре МПС I, амблиопия слабой степени OU.

В связи с сохраняющейся повышенной концентрацией общего и прямого билирубина ребенок консультирован гастроэнтерологом, заподозрен синдром Жильбера, подтвержденный определением количества ТА-повторов в гене *UGT1A1*, генотип пробанда — (ТА)7/(ТА)7.

В возрасте 17 лет с целью контроля эффективности ФЗТ проведено количественное определение содержания ГАГ в моче: дерматансульфат — 2,70 мМ/М креатинина (референсные значения до 45 мМ/М креатинина), хондроитинсульфат — 3,03 мМ/М креатинина (референсные значения до 50 мМ/М креатинина), гепарансульфат — 1,14 мМ/М креатинина (референсные значения до 3 мМ/М креатинина), кератансульфат — 0,49 мМ/М (референсные значения до 3 мМ/М). Переносимость ФЗТ удовлетворительная.

На протяжении всего периода наблюдения у пробанда отмечалась низкорослость, но на фоне ФЗТ сохранялась положительная динамика роста, в том числе пубертатное вытягивание, позволившее сохранить значения показателей роста в пределах от -2 до $-2,5$ SD. Полной остановки роста ребенка не отмечено, что характерно для естественного течения заболевания (рис. 1).

Прогноз

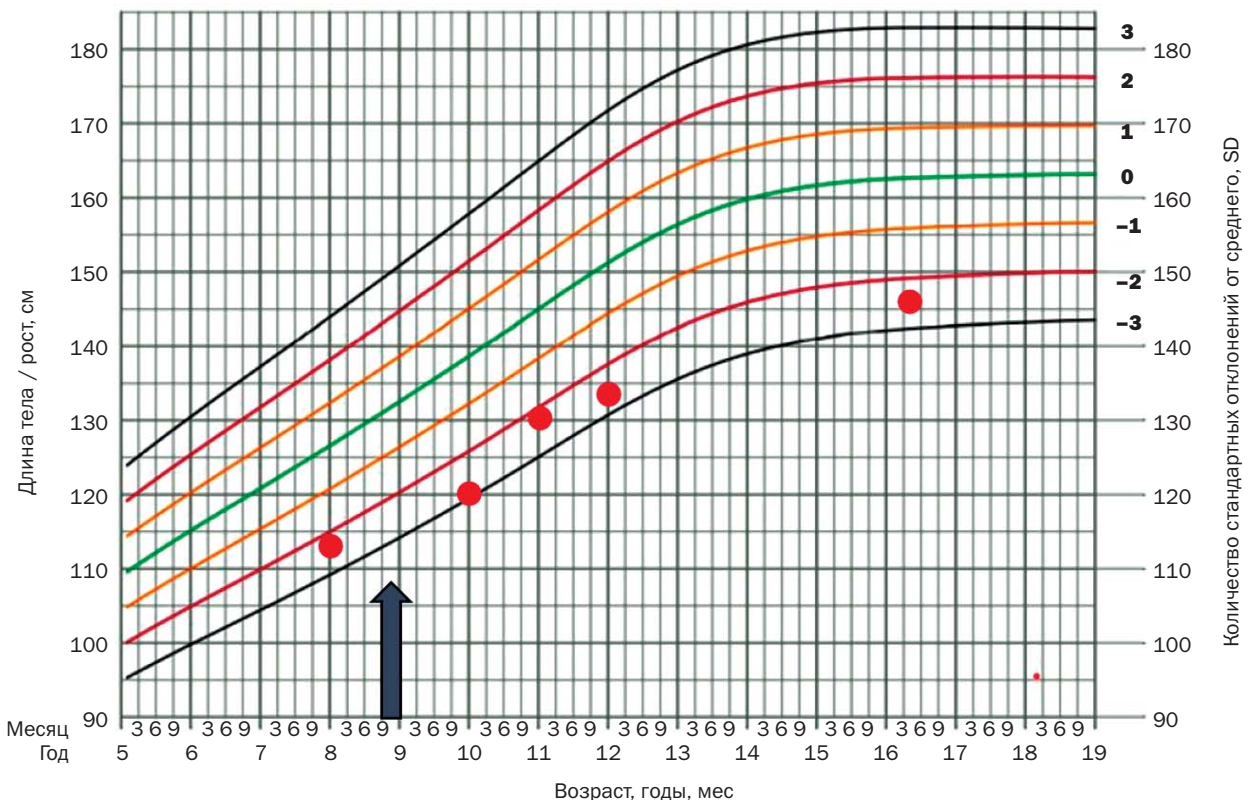
Прогноз относительно благоприятный. У пробанда мягкая форма (МПС, тип I), однако заболевание было поздно диагностировано и имело длительное естественное течение, что привело к системному проявлению болезни. Использование ФЗТ стабилизирует состояние пациента.

Временная шкала

Хронология развития заболевания и его ключевые моменты представлены на рис. 2.

Рис. 1. Динамика роста пробанда в возрасте от 8 до 16 лет

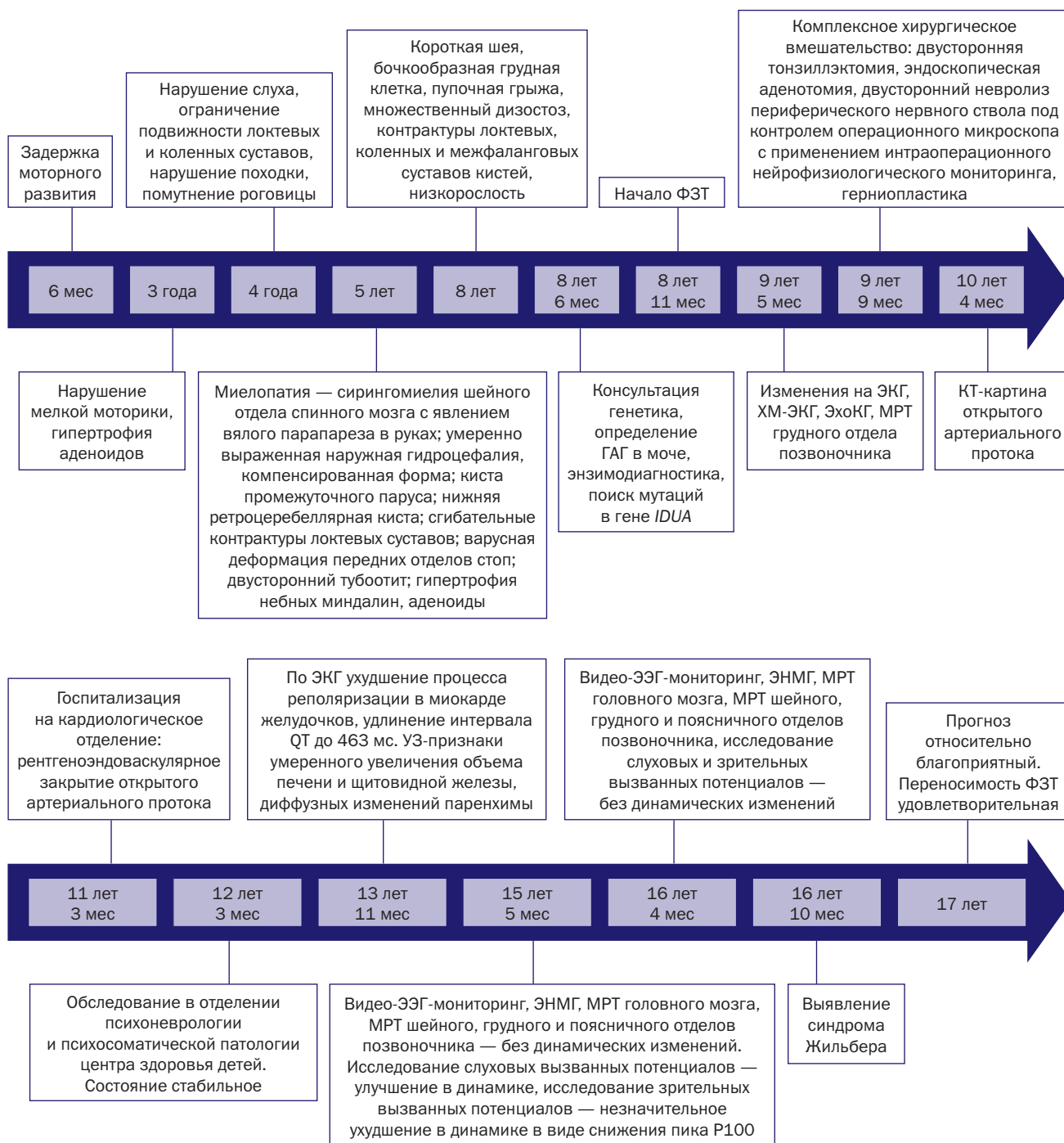
Fig. 1. Growth dynamics of the proband from 8 to 16 years of age



Примечание. Стрелкой обозначен старт ФЗТ ларонидазой.
Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2026.

Note. The arrow indicates the start of ERT with laronidase.
Source: Buchinskaya N.V. et al., 2026.

Рис. 2. Хронология развития МПС, тип I у пробанда и ключевые моменты заболевания
Fig. 2. Chronology of the development of MPS, type I in the proband and key moments of the disease



Примечание. ГАГ — гликозаминогликаны; ФЗТ — ферментозаместительная терапия; ЭКГ — электрокардиография; ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ; ЭхоКГ — эхокардиография; МРТ — магнитно-резонансная томография; КТ — компьютерная томография; видео-ЭЭГ — видеоэлектроэнцефалография; ЭНМГ — электронейромиография.

Note. GAG (ГАГ) — glycosaminoglycans; ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy; ECG (ЭКГ) — electrocardiography; HM-ECG (ХМ-ЭКГ) — Holter ECG monitoring; EchoCG (ЭхоКГ) — echocardiography; MRI (MPT) — magnetic resonance imaging; CT (КТ) — computed tomography; video-EEG (видео-ЭЭГ) — video electroencephalography; ENMG (ЭНМГ) — electroneuromyography.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным зарубежного исследования 78 пациентов с синдромом Шейе, средний возраст появления первых симптомов заболевания сильно варьирует — от рождения до 34 лет (медиана — 5,4 года). При этом задержка

между появлением симптомов заболевания и постановкой диагноза достигала 47 лет [3], а возраст постановки диагноза МПС I варьировал от рождения до 54 лет (медиана — 9,8 года) [3]. Одним из первых симптомов заболевания у нашей пациентки, на который обратили внимание

родителей в возрасте ребенка 6 мес, была темповая задержка моторного развития, скорректированная курсом массажа и ЛФК. Аналогичные первые проявления МПС I (вариант Шейе) описаны нами ранее и у другого ребенка с этим заболеванием [4]. Другим ранним симптомом синдрома Шейе у нашей пациентки была пупочная грыжа, диагностированная в возрасте 1 года. Медиана возраста появления грыж составляет 3 года, тогда как большинство типичных симптомов синдрома Шейе (грубые черты лица, гепатомегалию, контрактуры суставов, деформации костей, аномалии сердечных клапанов, когнитивные нарушения и помутнение роговицы) обнаруживают позднее, в возрасте 5–12 лет [3].

Аномалии сердечных клапанов, контрактуры суставов и помутнение роговицы описаны более чем у 80% пациентов, а все три симптома — у 53% пациентов; синдром запястного канала, грыжа, грубые черты лица и гепатомегалия — более чем у 50% пациентов [3]. Синдром запястного канала, кардиомиопатия и миелопатия возникали, как правило, в подростковом или взрослом возрасте [3]. У описанного нами ребенка были все три типичных симптома (аномалии сердечных клапанов, контрактуры суставов и помутнение роговицы), причем аннулоэктазия аортального клапана, контрактуры локтевых суставов и помутнение роговицы обнаружены у девочки в первой декаде жизни. Отмечено и более раннее по сравнению с описанным в литературе [3] появление миелопатии — в возрасте 5 лет.

Один из интересных случаев синдрома Шейе был описан Н.У. Lin и соавт. [5]. Причиной обращения пациента к врачу стали жалобы на периодические боли в груди, возникшие в возрасте 31 года. По результатам ЭхоКГ выявлены выраженный стеноз аортального клапана с кальцификацией, умеренный стеноз митрального клапана с кальцификацией и концентрическая гипертрофия левого желудочка. По данным объективного осмотра врачом-генетиком выявлены следующие фенотипические особенности: умеренно огрубевшее лицо, гипоплазия эмали, умеренная когтеобразная форма кистей рук и ограниченная амплитуда движений в запястных, плечевых и локтевых суставах. По результатам исследования активности фермента α -L-идурунидазы в лейкоцитах крови выявлены снижение до 0,79 мкмоль/мг белка/ч (референсные значения 6–33,6 мкмоль/мг белка/ч) и незначительное повышение ГАГ в моче — до 16,17 мг/ммоль креатинина (референсные значения $5,2 \pm 2,5$ мг/ммоль). В гене *IDUA* выявлены два патогенных варианта — *c.227A>G (p.Tyr76Cys)* и *c.236C>T (p.Ala79Val)* в компаунд-гетерозиготном состоянии, которые ранее были описаны у пациентов с фенотипом синдрома Шейе и синдрома Гурлер – Шейе соответственно [6]. Случай уникален и интересен поздним возрастом диагностики болезни и ее манифестацией с признаками сердечно-сосудистого заболевания. У описанного нами пациента кардиологические проявления возникли раньше, в возрасте 8 лет, с появления нарушений ритма сердца с последующим присоединением клиники врожденного порока развития к возрасту 10 лет (открытый артериальный проток), дилатации камер сердца, изменений клапанов.

Молекулярно-генетическое исследование подтвердило наличие у пробанда мягкой формы МПС I, но для дифференциальной диагностики с синдромом Гурлер – Шейе был необходим подробный анализ времени появления

и динамики клинических симптомов. Дифференциальная диагностика между синдромом Шейе и синдромом Гурлер – Шейе представляет собой сложную клиническую задачу, так как оба синдрома вызваны патогенными/вероятно-патогенными вариантами гена *IDUA*, приводящими к дефициту фермента α -L-идурунидазы. Оба синдрома характеризуются и общими фенотипическими проявлениями, которые варьируют по тяжести и времени появления [7, 8]. В некоторых случаях дифференциальная диагностика синдромов Шейе и Гурлер – Шейе возможна на основании данных о патогенных вариантах гена и, как следствие, остаточной ферментативной активности, что определяет выраженность и темпы прогрессирования симптомов [9]. Однако не всегда при МПС I генотип и фенотип коррелируют [10]. Синдром Шейе, исторически рассматривавшийся как «легкая» форма, характеризуется поздним началом, отсутствием грубых неврологических нарушений и нормальной продолжительностью жизни, в то время как синдром Гурлер – Шейе занимает промежуточное положение между классическим, тяжелым фенотипом — синдромом Гурлер и синдромом Шейе [11].

Ключевым диагностическим вызовом является идентификация пациентов с фенотипом Гурлер – Шейе на ранних этапах заболевания, когда клиническая картина может имитировать более доброкачественное течение синдрома Шейе [12]. Для дифференциации необходим комплексный подход. Во-первых, тщательный анализ соматических проявлений, хотя оба синдрома характеризуются мультисистемными проявлениями [13]. У пациентов наблюдается поражение сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата (ограничение подвижности суставов), органа зрения (помутнение роговицы, катаракта), желудочно-кишечного тракта (гепатоспленомегалия, синдром цитолиза), при синдроме Гурлер – Шейе эти симптомы манифестируют раньше (в возрасте 3–8 лет) и прогрессируют быстрее [11]. Наличие даже легких когнитивных нарушений, изменений поведения или нейросенсорной тугоухости, нехарактерных для «чистого» синдрома Шейе, и является характерным маркером для диагноза МПС I Гурлер – Шейе [14, 15]. У пробанда на возможный фенотип Гурлер – Шейе указывало раннее появление симптомов болезни — пупочная грыжа в возрасте 1 года, тугоподвижность крупных суставов и помутнение роговицы с возраста 4 лет, а также раннее появление миелопатии в возрасте 5 лет.

Для патогенетического лечения мягких форм МПС I используют ФЗТ. Но даже при относительно хорошей переносимости такого лечения ФЗТ при МПС I имеет ряд существенных ограничений. Во-первых, еженедельные многочасовые инфузии значительно увеличивают нагрузку на пациентов и их семьи. Во-вторых, фермент плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и в бессосудистые ткани, что делает терапию малоэффективной в отношении влияния на изменения в центральной нервной системе, опорно-двигательном аппарате и органе зрения [16, 17]. Как результат: когнитивные нарушения, деформация скелета и офтальмологические проявления будут сохраняться и могут прогрессировать даже на фоне патогенетической терапии [18, 19]. При синдроме Шейе снижения когнитивных функций не отмечается, поэтому у пациентов с такой формой заболевания ФЗТ является терапией первой линии, что закреплено в клинических рекомендациях по лечению МПС I [20].

У пробанда, описанного нами, снижения когнитивных функций также не отмечено. Вместе с тем, на фоне ФЗТ отмечена нормализация размеров печени и селезенки, изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, течение карпального туннельного синдрома, артропатии оставались стабильными.

У большинства пациентов с МПС (до 90%) в ответ на ФЗТ вырабатываются IgG к ларонидазе [21], которые потенциально могут снижать активность фермента и таким образом — эффективность патогенетической терапии [21, 22]. Влияние этих антител на клинические исходы и эффективность ФЗТ при МПС остается дискуссионным [21]. Однако эти антитела однозначно снижают биохимический ответ на ФЗТ — отсутствует снижение или незначительно снижается содержание ГАГ в моче [21, 22]. По другим данным, высокий титр антител к ларонидазе не всегда коррелирует с прогрессированием симптомов заболевания [21]. Примечательно, что титр антител имеет тенденцию к снижению со временем, даже при продолжении терапии [23]. У пробанда, описанного нами, не отмечалось тяжелых инфузионных и/или аллергических реакций, ухудшения течения основного заболевания. Уровень антител, однако, не определяли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пробанда в младшем детском возрасте были ранние проявления со стороны разных систем органов, но не был проведен анализ совокупности симптомов, указывающих на МПС I. В связи с этим установка правильного синдромального диагноза была затруднена. Дополнительные сложности возникли при ошибочном выявлении снижения активности арилсульфатазы В, по всей видимости, обусловленном особенностями транспортировки в лабораторию биологического образца, что в совокупности с выявлением экскреции дерматансульфата с мочой указывало на МПС VI. При легких формах МПС экскреция ГАГ с мочой может быть повышена незначительно. По опыту работы оправданным является определение активности фермента дважды, особенно при расхождении данных биохимической и молекулярно-генетической диагностики. Повторный расширенный энзимодиагностический поиск других типов МПС в данном случае помог установить правильный диагноз. На фоне ФЗТ ларонидазой достигнуты стабилизация и даже регресс ряда системных проявлений болезни: отмечены уменьшение гепатомегалии и восстановление подвижности в крупных суставах. Не произошло и клинически значимого прогрессирования неврологических симптомов болезни. Вместе с тем, на фоне ФЗТ продолжали медленно прогрессировать или оставались стабильно тяжелыми поражениями сердечно-сосудистой системы (клапанная дисплазия) и опорно-двигательного аппарата (сколиоз, кифоз, деформации позвонков). Для повышения качества жизни и предотвращения осложнений потребовалась многоэтапная хирургическая тактика, включавшая ЛОР-операции, кардиохирургическую коррекцию порока сердца и невролиз запястных каналов. К моменту завершения катamnестического наблюдения состояние пациентки оценивали как относительно стабильное. Интеллектуальное развитие сохранно, что в совокупности с применением ФЗТ и комплексным междисциплинарным подходом позволило избежать тяжелой инвалидизации, характерной для МПС, тип I.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента было получено подписанное информированное добровольное согласие на публикацию клинических данных пробанда в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания: 29.10.2025).

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written voluntary informed consent for the publication of clinical data in the medical journal, electronic version included (signed on 29.10.2025).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

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

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

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

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

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

AUTHORS' CONTRIBUTION

Natalya V. Buchinskaya — data analysis, validation, manuscript drafting, manuscript revision and editing.

Anastasia O. Vechkasova — data analysis, validation, visualization, manuscript drafting, manuscript revision and editing.

Ekaterina E. Shipovskova — working with data, conducting research, visualization.

Nato D. Vashakmadze — project administration, research support, research supervision, revision and editing of the manuscript.

Mikhail M. Kostik — concept definition, research management, project administration.

ORCID

Н.В. Бучинская

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

А.О. Вечкасова

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

Е.Е. Шиповская

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sakuru R, Bollu PC. Hurler Syndrome. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
2. Lamichhane S, Sapkota A, Sapkota S, et al. Mucopolysaccharidosis type I Hurler-Scheie syndrome: a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;86(1):588–593. doi: <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001557>
3. 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>
4. Бучинская Н.В., Вечкасова А.О., Ганина Е.Д. и др. Диагностика синдрома Шейе в раннем детском возрасте: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии*. — 2025. — Т. 24. — № 3. — С. 210–219. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2919> [Buchinskaya NV, Vechkasova AO, Ganina ED, et al. Scheie Syndrome Diagnosis in Early Childhood: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2025;24(3):210–219. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v24i3.2919>]
5. Lin HY, Lo CI, Chuang CK, Lin SP. Mucopolysaccharidosis I (Scheie syndrome): A rare cause of severe aortic stenosis in a 31-year-old man. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(10):1015–1016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2014.05.009>
6. Bertola F, Filocamo M, Casati G, et al. IDUA mutational profiling of a cohort of 102 European patients with mucopolysaccharidosis type I: identification and characterization of 35 novel α -L-iduronidase (IDUA) alleles. *Hum Mutat*. 2011;32(6):E2189–E2210. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.21479>
7. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):227–240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
8. 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>
9. 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>
10. 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>
11. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(3):172. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030172>
12. Heinrich R, Claus F, Schoenfelder T. The patients' perspective on home-based infusion: A longitudinal observational study in the German healthcare setting for patients with lysosomal storage disorders treated with enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep*. 2023;35:100971. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymgm.2023.100971>
13. Sandhu T, Polan M, Yu Z, et al. Case of Neonatal Fatality from Neuromuscular Variant of Glycogen Storage Disease Type IV. In: *JIMD Reports*. Morava E, Baumgartner M, Patterson M, et al., eds. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2018. Vol. 45. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-01814-2>
14. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123(1):19–29. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0416>
15. Escolar ML, Jones SA, Shapiro EG, et al. Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:35–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymgme.2017.09.010>
16. Kuiper GA, Nijmeijer SCM, Roelofs MJM, et al. Limited data to evaluate real-world effectiveness of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(5):762–775. doi: <https://doi.org/10.1002/jimd.12103>
17. Sawamoto K, Stapleton M, Alméciga-Díaz CJ, et al. *Therapeutic Options for Mucopolysaccharidoses: Current and Emerging Treatments*. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer International Publishing; 2019. Vol. 79.
18. Eisengart JB, Jarnes J, Ahmed A, et al. Long-term cognitive and somatic outcomes of enzyme replacement therapy in untransplanted Hurler syndrome. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;13:64–68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jymgm.2017.07.012>
19. Spina V, Barbuti D, Gaeta A, et al. The role of imaging in the skeletal involvement of mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):118. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0556-z>
20. *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/previewcr/380_3. Ссылка активна на 15.01.2026
21. Xue Y, Richards SM, Mahmood A, Cox GF. Effect of anti-laronidase antibodies on efficacy and safety of laronidase enzyme replacement therapy for MPS I: A comprehensive meta-analysis of pooled data from multiple studies. *Mol Genet Metab*. 2016;117(4):419–426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.02.006>
22. Langereis EJ, van Vlies N, Church HJ, et al. Biomarker responses correlate with antibody status in mucopolysaccharidosis type I patients on long-term enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):129–137. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.10.012>
23. Laraway S, Mercer J, Jameson E, et al. Outcomes of Long-Term Treatment with Laronidase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr*. 2016;178:219–226.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.033>