

УДК 616-055.5/.7:575.113

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS108730>

Клинический случай



Мукополисахаридоз IVB типа и нейросенсорная глухота, ассоциированная с геном *CDH23* (уникальный клинический случай)

В.М. Кенис¹, Л.В. Горобец³, А.Ю. Димитриева¹, А.А. Жмурова-Кривенцова⁴, И.О. Бычков², Г.В. Байдакова², Т.В. Маркова², Е.Ю. Захарова²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия;

² Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Россия;

³ Клинико-диагностический центр «Здоровое детство», Ростов-на-Дону, Россия;

⁴ ООО «Умка Фэмили», Ростов-на-Дону, Россия

Обоснование. Мукополисахаридозы — группа лизосомных болезней накопления, относящихся к орфанным заболеваниям. Определенные типы мукополисахаридоза характеризуются типичной клинической картиной со стороны опорно-двигательного аппарата и изменениях на рентгенограммах. Мукополисахаридоз IVB типа — редкий подтип. Более 95 % выявляемых случаев мукополисахаридоза IV типа относится к подтипу А.

Клиническое наблюдение. Представлено описание клинико-рентгенологической картины и генетического исследования пациента 9 лет с нейросенсорной тугоухостью IV степени, обратившегося в лечебное учреждение с жалобами на боль в области правого тазобедренного сустава и хромоту.

Обсуждение. На основании жалоб и рентгенографии тазобедренных суставов пациенту первично был поставлен диагноз «болезнь Легга – Кальве – Пертеса» по месту жительства. С учетом симметричного двустороннего процесса, патогномичных изменений вертлужной впадины и головок бедренных костей и нетипичной для болезни Легга – Кальве – Пертеса клинической картины у пациента был заподозрен мукополисахаридоз. При биохимической диагностике отмечено снижение активности бета-D-галактозидазы. Были также обнаружены компаунд-гетерозиготные варианты в гене бета-D-галактозидазы (*GLB1*): патогенный вариант с.808T>G, унаследованный от отца, и инсерция мобильного генетического элемента, унаследованная от матери. У брата 2009 года рождения выявлен только один вариант в гене *GLB1*, у старшего брата, 2003 года рождения, вышеуказанные варианты в гене *GLB1* отсутствовали. Пробанд с клинической картиной мукополисахаридоза IVB и его брат 2009 года рождения (без мукополисахаридоза IVB) унаследовали патогенные варианты с.6992T>C (p.Val2331Ala) и с.805C>T (p.Arg269Trp) в гене *CDH23* от матери и отца соответственно, что согласуется с существующей у них нейросенсорной тугоухостью IV степени.

Заключение. Уникальность данного клинического случая заключается в наличии у пациента редкого IVB типа мукополисахаридоза и не ассоциированной с ним нейросенсорной тугоухости IV степени. Диагноз мукополисахаридоза IVB типа у пробанда подтвержден биохимическими и молекулярно-генетическими методами, а диагноз «нейросенсорная глухота, ассоциированная с геном *CDH23*» у пробанда и брата 2009 года рождения — молекулярно-генетическим методом.

Ключевые слова: мукополисахаридоз IVB; ортопедия; множественный дизостоз; тугоухость; болезнь Легга – Кальве – Пертеса; генетика.

Как цитировать:

Кенис В.М., Горобец Л.В., Димитриева А.Ю., Жмурова-Кривенцова А.А., Бычков И.О., Байдакова Г.В., Маркова Т.В., Захарова Е.Ю. Мукополисахаридоз IVB типа и нейросенсорная глухота, ассоциированная с геном *CDH23* (уникальный клинический случай) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2022. Т. 10. № 3. С. 285–294. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS108730>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS108730>

Case report

Mucopolysaccharidosis IVB and sensorineural deafness associated with the *CDH23* gene: A unique clinical case

Vladimir M. Kenis¹, Leonid V. Gorobets³, Alena Yu. Dimitrieva¹, Alisa A. Zhmurova-Kriventsova⁴, Igor O. Bychkov², Galina V. Baydakova², Tatiana V. Markova², Ekaterina Yu. Zakharova²

¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

² Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

³ Clinical and diagnostic center "Zdorovoe detstvo", Rostov-on-Don, Russia;

⁴ Clinic of the evidence-based medicine "Umka Family", Rostov-on-Don, Russia

BACKGROUND: Mucopolysaccharidoses are a group of lysosomal storage diseases belonging to orphan diseases. Certain types of mucopolysaccharides have a typical musculoskeletal findings and radiological changes. The mucopolysaccharidosis IVB is a rare type. Thus, >95% of cases of the mucopolysaccharidosis IV are subtype A.

CLINICAL CASE: Clinical and radiological changes and genetic examination were performed to a 9-year-old patient with sensorineural deafness who applied to a medical institution with complaints of right hip pain and limping.

DISCUSSION: Based on complaints and radiological changes of the hip joints, the patient was initially diagnosed with Legg–Calvé–Perthes disease. The presence of a symmetrical bilateral process, pathognomonic changes in the acetabulum and femoral heads, and an atypical clinic of Legg–Calvé–Perthes disease made us suspect mucopolysaccharidos. Enzymatic analysis revealed a significant decrease in the beta-D-galactosidase enzyme activity. In addition, two compound heterozygous variants in the *GLB1* gene were identified: the pathogenic variant c.808T>G, inherited from the father, and an insertion of a mobile genetic element, inherited from the mother. Only one variant in the *GLB1* gene was detected in the brother (born in 2009), and none of the above *GLB1* variants was detected in the older brother (born in 2003). Moreover, the proband (with clinical mucopolysaccharidos IVB) and his brother (born in 2009) (without mucopolysaccharidos IVB) inherited pathogenic *CDH23* variants (c.6992T>C and c.805C>T) from their mother and father, respectively, which is consistent with their having sensorineural hearing loss.

CONCLUSIONS: The uniqueness of this clinical case is the presence of the rare type of mucopolysaccharidos and the separate genetic cause of sensorineural hearing loss in a single patient. The diagnosis of mucopolysaccharidos IVB in the proband was confirmed by biochemical and molecular genetic tests, and the diagnosis of *CDH23*-associated sensorineural deafness in the proband and brother (born in 2009) was confirmed by molecular genetic testing.

Keywords: mucopolysaccharidosis IVB; orthopedics; dysostosis multiplex; hearing loss; Legg–Calvé–Perthes disease; genetics.

To cite this article:

Kenis VM, Gorobets LV, Dimitrieva AY, Zhmurova-Kriventsova AA, Bychkov IO, Baydakova GV, Markova TV, Zakharova EYu. Mucopolysaccharidosis IVB and sensorineural deafness associated with the *CDH23* gene: A unique clinical case. *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2022;10(3):285–294. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS108730>

Received: 14.06.2022

Accepted: 20.07.2022

Published: 13.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) относятся к лизосомным болезням накопления. В настоящее время известно семь типов МПС, обусловленных дефицитом одного из одиннадцати ферментов, участвующих в деградации гликозаминогликанов.

- МПС I типа связан с дефицитом альфа-L-идуронидазы. Подразделяют на подтипы — синдром Гурлер, Гурлер – Шейе и Шейе, не отличающиеся столь выраженной клинической картиной [1].
- МПС II типа (синдром Хантера) вызван дефицитом идуонат-2-сульфатазы [2].
- МПС III типа (синдром Санфилиппо) подразделяют на подтипы: подтип А развивается при дефиците гепаран-N-сульфатазы; подтип В — при дефиците альфа-N-ацетилглюкозаминидазы; подтип С — при дефиците ацетил-КоА-альфа-глюкозаминид-ацетилтрансферазы; подтип D — при дефиците N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы [3].
- МПС IV типа (синдром Моркио) подразделяют на подтипы: подтип А вызван дефицитом N-ацетил-галактозамин-6-сульфат-сульфатазы; подтип В — дефицитом бета-галактозидазы [4].
- МПС VI типа (синдром Марото – Лами) связан с дефицитом арилсульфатазы В [5].
- МПС VII типа (синдром Слая) развивается при дефиците глюкуронидазы [1].
- МПС IX типа возникает при дефиците гиалуронидазы [6].

Все типы МПС характеризуются прогрессирующими изменениями костно-суставной системы. Патогенез заключается в избыточном накоплении недеградированных гликозаминогликанов, что приводит к активации провоспалительных цитокинов, апоптозу хондроцитов, вторичной гиперплазии синовиальной оболочки суставов [7–9]. Данные метаболические и воспалительные изменения проявляются типичной клинико-рентгенологической картиной [10].

Рентгенологическая картина при МПС представлена множественным дизостозом, характеризующимся аномалией формирования костно-суставной системы с течением времени. Наблюдаются макроцефалия, расширение ключиц, «весловидная» деформация ребер, гипоплазия зубовидного отростка II шейного позвонка, атланта-аксиальная нестабильность, вентральная деформация позвонков с формированием поясничного кифоза, анизоспондилия (неравномерность высоты позвонков в краниокаудальном направлении), уплощение эпифизов, расширение метафизарных зон, ацетабулярная дисплазия, недостаточная оксификация края вертлужной впадины и головок бедренных костей, изменение пропорций между шириной крыльев и тела подвздошных костей («симптом Микки-Мауса»), вальгусная деформация шеек бедренных костей [11].

К ортопедическим проявлениям МПС также относятся стеноз шейного и груднопоясничного отделов позвоночника, прогрессирующий сколиоз, множественные контрактуры,

подвывихи и вывихи в суставах, аксиальные деформации конечностей, карпальный туннельный синдром [12].

МПС IVB встречается редко. Более 95 % выявляемых случаев МПС IV типа относятся к подтипу А [13]. Возможно, это обусловлено наличием более «мягких» фенотипических форм МПС IV типа и сложностью их клинической диагностики [14].

В статье представлены результаты диагностики пациента с редкой формой МПС IVB типа и нейросенсорной глухотой, патогенетически не связанной с болезнью накопления.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 9 лет.

Жалобы: на прием к ортопеду обратились родители с ребенком 2011 года рождения (9 лет на момент первого обращения) с жалобами на боль в области правого тазобедренного сустава и нарушение походки, которые появились около недели назад, травмы отрицал. Ранее ребенку поставлен диагноз «нейросенсорная тугоухость IV степени», кохлеарный имплантат установлен в 8 мес.

Анамнез жизни: акушерско-гинекологический анамнез не осложнен (роды третьи, срочные). Психомоторное развитие по возрасту. У пациента есть два старших брата: 2009 и 2003 года рождения. У брата 2009 года рождения диагностирована нейросенсорная тугоухость IV степени, кохлеарный имплантат установлен в 2011 г. В анамнезе у среднего брата отсутствовали жалобы на нарушение походки и боль. Были исключены мутации в гене *GJB2*, служащие наиболее частой причиной наследственной тугоухости. У старшего брата, 2003 года рождения, со стороны органа слуха и опорно-двигательного аппарата жалоб нет, хронические заболевания отсутствуют. Родословная семьи представлена на рис. 1 (ребенок 2011 года рождения отмечен в родословной как пробанд).

При осмотре: ребенок нормостенического телосложения, повышенного питания. Обращает на себя внимание наличие кохлеарного имплантата справа. Выраженного лицевого дисморфизма не отмечается.

Походка щадящая, прихрамывает на правую нижнюю конечность, ротируя ее кнаружи. При осмотре признаков воспалительных изменений нет. В связи с болевым синдромом ограничена амплитуда движений в правом тазобедренном суставе: сгибание — справа 100°/слева 120°, разгибание — справа 0–5°/слева 5–10°, отведение — справа 20°/слева 50°, приведение — справа 15°/слева 25°, внутренняя ротация — справа 0°/слева 10° и наружная ротация — справа 40°/слева 50°. Интенсивность болевого синдрома соответствует 7 из 10 баллов согласно визуальной аналоговой шкале. Предположительно установлен диагноз болезни Легга – Кальве – Пертеса.

Из анамнеза известно, что нарушение походки появилось в 6 лет 10 мес. после острой респираторной вирусной инфекции. Жалоб на боли не было. К моменту обращения походка визуально ухудшилась и появилась боль

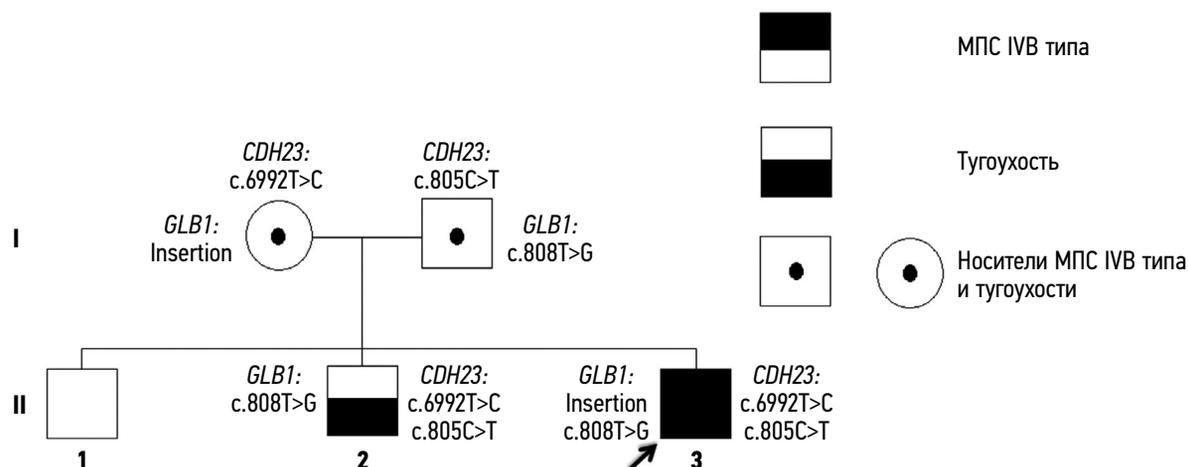


Рис. 1. Родословная семьи пробанда. I поколение: белый квадрат — отец; белый круг — мать; II поколение: квадрат 1 — старший брат 2003 года рождения без тугоухости; квадрат 2 — старший брат 2009 года рождения с тугоухостью; квадрат 3 с черной стрелкой — исследуемый пациент с тугоухостью (пробанд). МПС — мукополисахаридоз

в области правого тазобедренного сустава, по поводу чего обратились к ортопеду.

Диагностика: на обзорной рентгенограмме костей таза определяется двусторонняя дисплазия вертлужных впадин, деформированные головки бедренных костей. По данным исследования получено заключение: двусторонняя болезнь Легга – Кальве – Пертеса.

Ребенок заочно консультирован сотрудниками НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, ввиду симметричности поражения и нетипичной клинической картины для болезни Легга – Кальве – Пертеса предположен диагноз МПС. Рекомендовано выполнение рентгенографии позвоночника в боковой проекции, кистей и коленных суставов в прямой проекции.

На боковой рентгенограмме в грудопоясничном отделе позвоночника отмечаются изменения формы тел позвонков по типу языковидной деформации, анизоспондилия, «весловидная» деформация ребер; в шейном отделе — гипоплазия зубовидного отростка II шейного позвонка, атланта-аксиальная нестабильность, деформация ventральных отделов шейных позвонков (рис. 2).

Рентгенограммы кистей и коленных суставов без значимых изменений (рис. 3).

В то же время на рентгенограмме тазобедренных суставов обращают на себя внимание типичные признаки, обозначенные на рис. 4.

В связи с наблюдаемой клинико-рентгенологической картиной была проведена ферментная диагностика

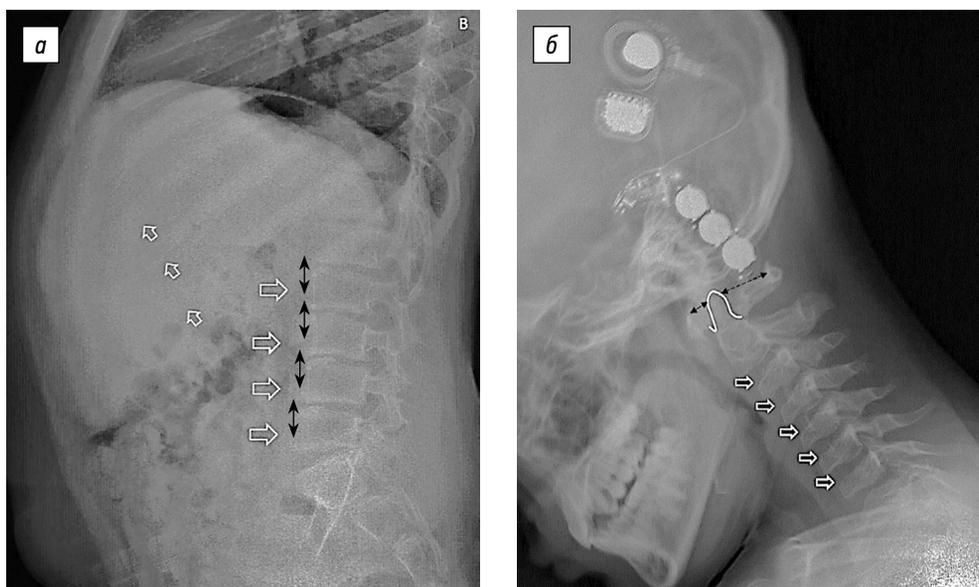


Рис. 2. Рентгенограммы шейного и грудного отдела позвоночника: *а* — белые стрелки — расширение межреберных промежутков, «весловидная» деформация ребер, деформация ventральных отделов позвонков; голубая пунктирная линия — анизоспондилия — неравномерность высоты позвонков в краниокаудальном направлении; *б* — белая линия — гипоплазия зубовидного отростка II шейного позвонка, черные стрелки — признаки атланта-аксиальной нестабильности, белые стрелки — деформация ventральных отделов шейных позвонков

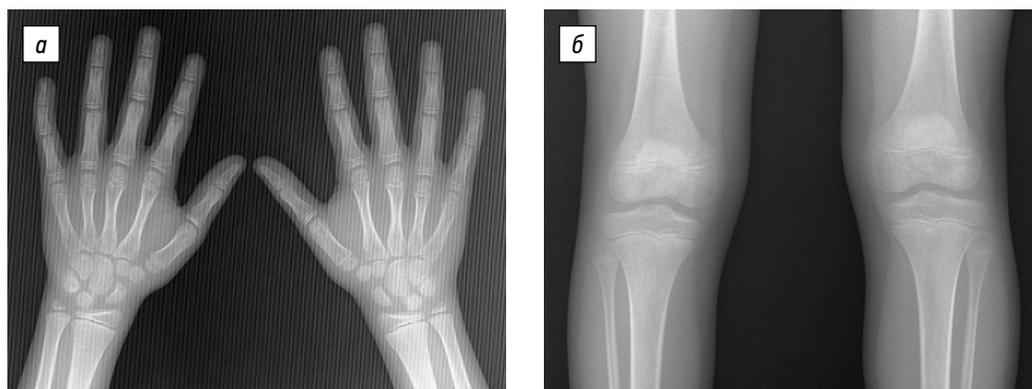


Рис. 3. Рентгенограммы кистей и коленных суставов в прямой проекции

(скрининг на лизосомные болезни накопления) в Медико-генетическом научном центре имени академика Н.П. Бочкова (Москва), по результатам которой обнаружено снижение активности фермента бета-D-галактозидазы, что служит биохимическим маркером МПС IVB типа. По результатам повторного тестирования также зафиксировано снижение активности бета-D-галактозидазы. У братьев пробанда данных за снижение активности лизосомальных ферментов не получено (табл.).

В связи со снижением активности фермента бета-D-галактозидазы пробанду выполнен полный анализ гена *GLB1* (NM_000404.3) методом прямого автоматического секвенирования, а также в рамках секвенирования экзона. В обоих случаях в экзоне 8 гена *GLB1* выявлен лишь один патогенный вариант с.808T>G (p.Tyr270Asp) в гетерозиготном состоянии, что, учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования МПС IVB, недостаточно для установления молекулярно-генетического диагноза. Для поиска второго патогенного варианта в гене проведено секвенирование генома, а также выполнен анализ гена *GLB1* на уровне мРНК. По результатам анализа секвенирования генома в гене *GLB1*, помимо варианта с.808T>G (p.Tyr270Asp) в гетерозиготном состоянии, были получены данные в пользу инсерции мобильного генетического элемента из класса ретротранспозонов. При последующем функциональном анализе установили, что инсерция приводит к нарушению сплайсинга гена *GLB1* и является вероятно патогенным вариантом [15]. Методом прямого автоматического секвенирования валидированы выявленные варианты у пробанда и его родственников. Оказалось, что родители, а также брат (2009 года рождения) пробанда — гетерозиготные

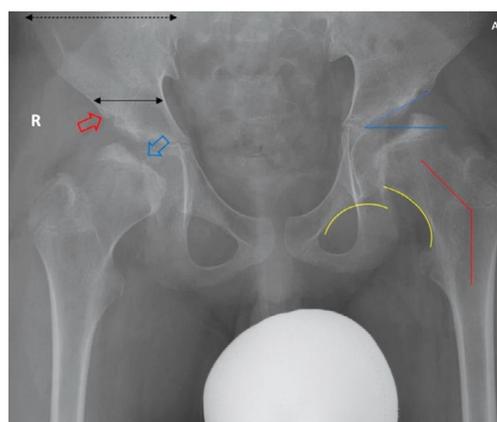


Рис. 4. Рентгенограмма тазобедренных суставов в прямой проекции: уплощение и нарушение оссификации эпифизов (голубая стрелка), расширение метафизарных зон, ацетабулярная дисплазия (угол голубого цвета), недостаточная оссификация края вертлужной впадины и головок бедренной кости (красная стрелка), изменение пропорций между шириной крыльев и тела подвздошных костей («симптом Микки-Мауса») (черные стрелки), вальгусная деформация шеек бедренных костей (красная линия), прерывистость линии Шентона (желтые линии)

носители обнаруженных вариантов (см. рис. 1), а у пробанда данные варианты присутствуют в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Таким образом, диагноз МПС IVB типа у пробанда подтвержден биохимическими и молекулярно-генетическими методами.

Поскольку у пробанда и его брата (2009 года рождения) существует нейросенсорная тугоухость IV степени, но у брата МПС IVB исключен на основании результатов биохимического и молекулярно-генетического

Таблица. Результаты исследования активности фермента бета-D-галактозидазы

Пациент	Активность фермента		Референсное значение бета-D-галактозидазы
	09.11.2020	24.02.2021	
Пробанд 2011 года рождения	0,72	0,4	2–30 нМ/мл в час
Брат 2009 года рождения	3,43	Не проводилось	
Брат 2003 года рождения	5,57	Не проводилось	

исследования, выполнен дополнительный анализ данных секвенирования экзона с целью выявления редких вариантов в генах, ассоциированных с изолированной потерей слуха.

Было обнаружено два редких не описанных ранее в литературе варианта в гене *CDH23* (NM_022124.6). Первый вариант с.6992T>C (р.Val2331Ala) отсутствует в популяционных базах данных, находится в высококонсервативной позиции и по классификации ACMG расценивается лабораторией, проводившей исследование, как вариант неопределенного значения. Второй вариант с.805C>T (р.Arg269Trp) встречается в базах данных с очень низкой частотой и расценивается как вариант неопределенного значения. Патогенные варианты в гене *CDH23* могут находиться в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состоянии у пациентов с аутосомно-рецессивной глухотой 12-го типа, а также у пациентов с синдромом Ушера 1D типа. В то же время у обследуемого пациента отсутствовал пигментный ретинит, свойственный синдрому Ушера, а была доречевая тугоухость тяжелой степени, что подтверждало диагноз.

При валидации данных вариантов методом прямого автоматического секвенирования установлено, что у пробанда и его брата (2009 года рождения) данные варианты присутствуют в компаунд-гетерозиготном состоянии, а у родителей — в гетерозиготном. Получив дополнительные критерии патогенности для данных вариантов, мы смогли классифицировать их согласно ACMG как вероятно патогенные и установить молекулярно-генетический диагноз «аутосомно-рецессивная глухота 12-го типа, ассоциированная с геном *CDH23*».

Таким образом, детальные молекулярно-генетическое, клиническое, рентгенологическое и биохимическое исследования позволили диагностировать два редких генетических заболеваний — МПС IVB типа и нейросенсорную глухоту, ассоциированную с геном *CDH23*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мукополисахаридозы — группа редких заболеваний, относящихся к лизосомным болезням накопления. Первый случай МПС описал Чарлз Хантер в 1917 г. [16].

Эпидемиология МПС демонстрирует расовые и этнические особенности в отношении преобладания того или иного типа в популяции [17]. Так, в исследовании, проведенном с 1984 по 2004 г. в Тайване, суммарная заболеваемость МПС составила 2,04 на 100 тыс. живорожденных. При этом МПС II типа встречался в 52 % случаев, МПС I типа — в 6,0 %, МПС III типа — в 19,0 %, МПС IV типа — в 16 %, МПС VI — в 7,0 %. В китайском исследовании 2006–2012 гг. МПС II типа также оказался самым распространенным — 47,4 % случаев. Затем следовали МПС IVA (26,8 %) и МПС I типа (16,3 %) [18, 19]. В то же время согласно американскому исследованию 1995–2005 гг. на долю МПС I типа приходится

31,7 % случаев, МПС II типа — 28,3 %, МПС III типа — 24,2 %, МПС IV типа — 7,5 %, МПС VI типа — 4,2 % [20]. В канадском исследовании (1969–1996) доля МПС I типа составила 30 %, МПС IV типа — 20 %, МПС VI типа — 15 %, МПС III типа — 15 % и МПС II типа — 5 % [21].

Довольно часто различные типы МПС ассоциированы с нейросенсорной и кондуктивной тугоухостью. Так, для МПС I типа характерно снижение слуха у 76,2–100 % пациентов [22]. Прогрессирующая нейросенсорная и смешанная тугоухость описана у 67,3–94,0 % пациентов с МПС II типа [23]. Проведено довольно мало исследований в отношении исследования слуха у пациентов с МПС III типа (A, B, C, D). Это обусловлено сложностью аудиологического скрининга у данной категории пациентов в связи с выраженными когнитивными нарушениями [24]. Степень тугоухости коррелирует с подтипом заболевания: при МПС IIID снижение слуха зарегистрировано у 25 % пациентов, а при подтипе B — у 100 % [25, 26]. При МПС IV типа снижение слуха ассоциировано с подтипом A (67,0–94,0 % пациентов) [27–29]. Для пациентов с МПС VI типа характерно наличие кондуктивной тугоухости в связи с рецидивирующими острыми отитами [30]. В одном из исследований, в которое вошли 56 пациентов с МПС VII типа, нейросенсорная тугоухость обнаружена в 41 % случаев [31]. На данный момент описано лишь 4 пациента с МПС IX типа, ни у одного из них тугоухости отмечено не было [6, 32].

Уникальность данного клинического случая состоит в наличии у пациента нейросенсорной тугоухости IV степени вне связи с лизосомными болезнями накопления. Согласно данным литературы для МПС IVB типа не установлено связи с тугоухостью, что позволило заподозрить иную причину потери слуха у описанного нами пациента, а также предположить, что у брата пробанда также существует нейросенсорная тугоухость IV степени, но при этом нет клинических и лабораторных данных МПС.

В нашем случае патогенный вариант с.808T>G в гене *GLB1* получен от отца, а инсерция в том же гене унаследована от матери, то есть у пробанда эти варианты выявлены в компаунд-гетерозиготном состоянии, что определило клиническую картину МПС IVB типа. Вместе с тем в отношении тугоухости обнаружено, что пробанд и его брат (2009 года рождения) унаследовали оба варианта — с.6992T>C (р.Val2331Ala) и с.805C>T (р.Arg269Trp) от матери и отца соответственно, что согласуется с наблюдающейся клинической картиной.

Дифференциальную диагностику в первую очередь проводили с двусторонней формой болезни Легга – Кальве – Пертеса. Симметричный двусторонний процесс, патогномичные изменения вертлужной впадины и головок бедренных костей [ацетабулярная дисплазия, недостаточная оссификация края вертлужной впадины и головок бедренных костей, изменение пропорций между шириной крыльев и тела подвздошных костей («симптом Микки-Мауса»), вальгусная деформация шеек бедренных

костей], нетипичная для болезни Легга – Кальве – Пертеса клиническая картина позволили заподозрить у пациента МПС [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика лизосомных болезней накопления, в том числе МПС, необходима для ранней ферментной заместительной терапии, которая на данном этапе существует для МПС I, II, IVA, VI, VII типов. На ранней стадии заболевания применяют также трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (МПС I, II, VI, VII типов).

Такие ортопедические проявления, как множественные лигаментиты суставов кисти, контрактуры суставов, патогномичные изменения эпифизов, нетипичная форма двусторонней болезни Легга – Кальве – Пертеса, должны насторожить в отношении МПС.

Определение активности ферментов в пятнах высушенной крови — наиболее простой, малоинвазивный метод диагностики данных заболеваний, не требующий специальной подготовки как пациента, так и медицинского персонала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wraith J.E., Rogers J.G., Danks D.M. The mucopolysaccharidoses // *J. Paediatr. Child. Health.* 1987. Vol. 23. P. 329–334. DOI: 10.1111/j.1440-1754.1987.tb00284.x
2. Demydchuk M., Hill C.H., Zhou A. et al. Insights into Hunter syndrome from the structure of iduronate-2-sulfatase // *Nat. Commun.* 2017. Vol. 8. No. 1. DOI: 10.1038/ncomms15786
3. Andrade F., Aldámiz-Echevarría L., Llaena M., Couce M.L. Sanfilippo syndrome: Overall review // *Pediatr. Int.* 2015. Vol. 57. No. 3. P. 331–338. DOI: 10.1111/ped.12636
4. Shimada T., Tomatsu S., Mason R.W. et al. Di-sulfated keratan sulfate as a novel biomarker for mucopolysaccharidosis II, IVA, and IVB // *JIMD Reports.* 2014. Vol. 21. P. 1–13. DOI: 10.1007/8904_2014_330
5. Tomanin R., Karageorgos L., Zanetti A. et al. Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) and molecular analysis: Review and classification of published variants in the *ARSB* gene // *Hum. Mutat.* 2018. Vol. 39. No. 12. P. 1788–1802. DOI: 10.1002/humu.23613
6. Natowicz M.R., Short M.P., Wang Y. et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. No. 14. P. 1029–1033. DOI: 10.1056/nejm199610033351405
7. Simonaro C.M., Haskins M.E., Schuchman E.H. Articular chondrocytes from animals with a dermatan sulfate storage disease undergo a high rate of apoptosis and release nitric oxide and inflammatory cytokines: A possible mechanism underlying degenerative joint disease in the mucopolysaccharidoses // *Lab. Invest.* 2001. Vol. 81. No. 9. P. 1319–1328. DOI: 10.1038/labinvest.3780345
8. Wang J.Y., Roehrl M.H. Glycosaminoglycans are a potential cause of rheumatoid arthritis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99. No. 22. P. 14362–14367. DOI: 10.1073/pnas.222536599
9. Simonaro C.M., D'Angelo M., He X. et al. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease // *Am. J. Pathol.* 2008. Vol. 172. No. 1. P. 112–122. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070564

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. У родителей пробанда было получено письменное информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования образцов крови и на анонимную публикацию результатов исследования.

Вклад авторов. В.М. Кенис — клиническая диагностика, редактирование текста статьи. Л.В. Горобец, А.Ю. Димитриева — клиническая диагностика, анализ литературы, написание текста статьи. А.А. Жмурова-Кривенцова — написание текста статьи. И.О. Бычков — молекулярно-генетический, функциональный анализ, редактирование текста статьи. Г.В. Байдакова, Е.Ю. Захарова — биохимический анализ, редактирование текста статьи. Т.В. Маркова — редактирование текста статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

10. Opoka-Winiarska V., Jurecka A., Emeryk A., Tyłki-Szymańska A. Osteoimmunology in mucopolysaccharidoses type I, II, VI and VII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation // *Osteoarthritis Cartilage.* 2013. Vol. 21. No. 12. P. 1813–1823. DOI: 10.1016/j.joca.2013.08.001
11. White K.K. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses // *Rheumatol.* 2011. Vol. 50. Suppl. 5. P. v26–v33. DOI: 10.1093/rheumatology/ker393
12. Borgo A., Cossio A., Gallone D. et al. Orthopaedic challenges for mucopolysaccharidoses // *Ital. J. Pediatr.* 2018. Vol. 44. No. S2. DOI: 10.1186/s13052-018-0557-y
13. Tomatsu S., Montaña A.M., Nishioka T., Orii T. Mucopolysaccharidosis IV (Morquio Syndrome) // *Lysosomal Storage Disorders.* 2007. P. 433–445. DOI: 10.1007/978-0-387-70909-3_27
14. Arbisser A.I., Donnelly K.A., Scott C.I. et al. Morquio-like syndrome with beta galactosidase deficiency and normal hexosamine sulfatase activity: Mucopolysaccharidosis IVB // *Am. J. Med. Genet.* 1977. Vol. 1. No. 2. P. 195–205. DOI: 10.1002/ajmg.1320010205
15. Bychkov I., Kuznetsova A., Baydakova G. et al. Processed pseudogene insertion in *GLB1* causes Morquio B disease by altering intronic splicing regulatory landscape // *NPJ Genom. Med.* [in print].
16. Hunter C. A rare disease in two brothers // *Proc. R. Soc. Med.* 1917. Vol. 10. (Study_Dis_Child). P. 104–116. DOI: 10.1177/003591571701001833
17. Zhou J., Lin J., Leung W.T., Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management // *Intractable & Rare Diseases Research.* 2020. Vol. 9. No. 1. P. 1–9. DOI: 10.5582/irdr.2020.01011
18. Lin H.-Y., Lin S.-P., Chuang C.-K. et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984–2004 // *Am. J. Med. Genet. A.* 2009. Vol. 149A. No. 5. P. 960–964. DOI: 10.1002/ajmg.a.32781

19. Chen X., Qiu W., Ye J. et al. Demographic characteristics and distribution of lysosomal storage disorder subtypes in Eastern China // *J. Hum. Genet.* 2016. Vol. 61. No. 4. P. 345–349. DOI: 10.1038/jhg.2015.155
20. Puckett Y., Bui E., Zelicoff A., Montano A. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in the United States: challenges and opportunities // *Mol. Genet. Metab.* 2017. Vol. 120. No. 1–2. P. S111. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.285
21. Lowry R.B., Applegarth D.A., Toone J.R. et al. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia // *Hum. Genet.* 1990. Vol. 85. No. 3. DOI: 10.1007/bf00206770
22. Silveira M., Buriti A., Martins A. et al. Audiometric evaluation in individuals with mucopolysaccharidosis // *Clinics.* 2018. Vol. 73. DOI: 10.6061/clinics/2018/e523
23. Keilmann A., Nakarat T., Bruce I.A. et al. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: Data from HOS – the Hunter Outcome Survey // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011. Vol. 35. No. 2. P. 343–353. DOI: 10.1007/s10545-011-9378-5
24. Valstar M.J., Bertoli-Avella A.M., Wessels M.W. et al. Mucopolysaccharidosis type IIID: 12 new patients and 15 novel mutations // *Hum. Mutat.* 2010. Vol. 31. No. 5. P. e1348–1360. DOI: 10.1002/humu.21234
25. Jansen A.C.M., Cao H., Kaplan P., et al. Sanfilippo syndrome type D // *Archiv. Neurology.* 2007. Vol. 64. No. 11. P. 1629. DOI: 10.1001/archneur.64.11.1629
26. Zafeiriou D.I., Savvopoulou-Augoustidou P.A., Sewell A. et al. Serial magnetic resonance imaging findings in mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo's syndrome B) // *Brain Dev.* 2001. Vol. 23. P. 385–389. DOI: 10.1016/s0387-7604(01)00242-x
27. Lin H.-Y., Shih S.-C., Chuang C.-K. et al. Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses // *Mol. Genet. Metab.* 2014. Vol. 111. No. 4. P. 533–538. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.02.003
28. Nagao K., Morlet T., Haley E. et al. Neurophysiology of hearing in patients with mucopolysaccharidosis type IV // *Mol. Genet. Metab.* 2018. Vol. 123. No. 4. P. 472–478. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.02.002
29. Riedner E.D., Levin L.S. Hearing patterns in Morquio's syndrome (mucopolysaccharidosis IV) // *Arch. Otolaryngol.* 1977. Vol. 103. P. 518–520. DOI: 10.1001/archotol.1977.00780260048003
30. Akyol M.U., Alden T.D., Amartino H. et al. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance // *Orphan. J. Rare Dis.* 2019. Vol. 14. No. 1. DOI: 10.1186/s13023-019-1080-y
31. Montaña A.M., Lock-Hock N., Steiner R.D. et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII) // *BMJ.* 2016. Vol. 53. No. 6. P. 403–418. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103322
32. Imundo L., LeDuc C.A., Guha S. et al. A complete deficiency of Hyaluronoglucosaminidase 1 (HYAL1) presenting as familial juvenile idiopathic arthritis // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011. Vol. 34. No. 5. P. 1013–1022. DOI: 10.1007/s10545-011-9343-3
33. Van den Eeden Y.N.T., Unter Ecker N., Kleinertz H. et al. Total hip arthroplasty in a patient with mucopolysaccharidosis type IVB // *Case Rep. Orthop.* 2021. Vol. 2021. P. 1–8. DOI: 10.1155/2021/5584408

REFERENCES

1. Wraith JE, Rogers JG, Danks DM. The mucopolysaccharidoses. *J Paediatr Child Health.* 1987;23:329–334. DOI: 10.1111/j.1440-1754.1987.tb00284.x
2. Demydchuk M, Hill CH, Zhou A, et al. Insights into Hunter syndrome from the structure of iduronate-2-sulfatase. *Nat Commun.* 2017;8(1). DOI: 10.1038/ncomms15786
3. Andrade F, Aldámiz-Echevarría L, Llárena M, Couce ML. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatr Int.* 2015;57(3):331–338. DOI: 10.1111/ped.12636
4. Shimada T, Tomatsu S, Mason RW, et al. Di-sulfated keratan sulfate as a novel biomarker for mucopolysaccharidosis II, IVA, and IVB. *JIMD Reports.* 2014;21:1–13. DOI: 10.1007/8904_2014_330
5. Tomanin R, Karageorgos L, Zanetti A, et al. Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) and molecular analysis: Review and classification of published variants in the *ARSB* gene. *Hum Mutat.* 2018;39(12):1788–1802. DOI: 10.1002/humu.23613
6. Natowicz MR, Short MP, Wang Y et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1029–1033. DOI: 10.1056/nejm199610033351405
7. Simonaro CM, Haskins ME, Schuchman EH. Articular chondrocytes from animals with a dermatan sulfate storage disease undergo a high rate of apoptosis and release nitric oxide and inflammatory cytokines: A possible mechanism underlying degenerative joint disease in the mucopolysaccharidoses. *Lab Invest.* 2001;81(9):1319–1328. DOI: 10.1038/labinvest.3780345
8. Wang JY, Roehrl MH. Glycosaminoglycans are a potential cause of rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(22):14362–14367. DOI: 10.1073/pnas.222536599
9. Simonaro CM, D'Angelo M, He X, et al. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease. *Am J Pathol.* 2008;172(1):112–22. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070564
10. Opoka-Winiarska V, Jurecka A, Emeryk A, Tyłki-Szymańska A. Osteoimmunology in mucopolysaccharidoses type I, II, VI and VII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(12):1813–1823. DOI: 10.1016/j.joca.2013.08.001
11. White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatol.* 2011;50(suppl 5):v26–v33. DOI: 10.1093/rheumatology/ker393
12. Borgo A, Cossio A, Gallone D, et al. Orthopaedic challenges for mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018;44(S2). DOI: 10.1186/s13052-018-0557-y
13. Tomatsu S, Montaña AM, Nishioka T, Orii T. Mucopolysaccharidosis IV (Morquio Syndrome). *Lysosomal Storage Disorders.* 2007:433–445. DOI: 10.1007/978-0-387-70909-3_27
14. Arbisser AI, Donnelly KA, Scott CI, et al. Morquio-like syndrome with beta galactosidase deficiency and normal hexosamine sulfatase activity: Mucopolysaccharidosis IVB. *Am J Med Genet.* 1977;1(2):195–205. DOI: 10.1002/ajmg.1320010205
15. Bychkov I, Kuznetsova A, Baydakova G, et al. Processed pseudogene insertion in GLB1 causes Morquio B disease by altering intronic splicing regulatory landscape. *NPJ genomic medicine.* [in print].

16. Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med.* 1917; 10(Study_Dis_Child):104–116. DOI: 10.1177/003591571701001833
17. Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable & Rare Diseases Research.* 2020;9(1):1–9. DOI: 10.5582/irdr.2020.01011
18. Lin H-Y, Lin S-P, Chuang C-K, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984–2004. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(5):960–964. DOI: 10.1002/ajmg.a.32781
19. Chen X, Qiu W, Ye J, et al. Demographic characteristics and distribution of lysosomal storage disorder subtypes in Eastern China. *J Hum Genet.* 2016;61(4):345–349. DOI: 10.1038/jhg.2015.155
20. Puckett Y, Bui E, Zelicoff A, Montano A. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in the United States: challenges and opportunities. *Mol Genet Metab.* 2017;120(1–2):S111. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.285
21. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, et al. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet.* 1990;85(3). DOI: 10.1007/bf00206770
22. Silveira M, Burity A, Martins A, et al. Audiometric evaluation in individuals with mucopolysaccharidosis. *Clinics.* 2018;73. DOI: 10.6061/clinics/2018/e523
23. Keilmann A, Nakarat T, Bruce IA, et al. Hearing loss in patients with mucopolysaccharidosis II: Data from HOS – the Hunter Outcome Survey. *J Inher Metab Dis.* 2011;35(2):343–353. DOI: 10.1007/s10545-011-9378-5
24. Valstar MJ, Bertoli-Avella AM, Wessels MW, et al. Mucopolysaccharidosis type IIID: 12 new patients and 15 novel mutations. *Hum Mutat.* 2010;31(5):e1348–1360. DOI: 10.1002/humu.21234
25. Jansen ACM, Cao H, Kaplan P, et al. Sanfilippo syndrome type D. *Archiv Neurology.* 2007;64(11):1629. DOI: 10.1001/archneur.64.11.1629
26. Zafeiriou DI, Savvopoulou-Augoustidou PA, Sewell A, et al. Serial magnetic resonance imaging findings in mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo's syndrome B). *Brain Dev.* 2001;23:385–389. DOI: 10.1016/s0387-7604(01)00242-x
27. Lin H-Y, Shih S-C, Chuang C-K, et al. Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014;111(4):533–538. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.02.003
28. Nagao K, Morlet T, Haley E, et al. Neurophysiology of hearing in patients with mucopolysaccharidosis type IV. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):472–478. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.02.002
29. Riedner ED, Levin LS. Hearing patterns in Morquio's syndrome (mucopolysaccharidosis IV). *Arch Otolaryngol.* 1977;103:518–520. DOI: 10.1001/archotol.1977.00780260048003
30. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, et al. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphan J Rare Dis.* 2019;14(1). DOI: 10.1186/s13023-019-1080-y
31. Montañó AM, Lock-Hock N, Steiner RD, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet. BMJ.* 2016;53(6):403–418. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103322
32. Imundo L, LeDuc CA, Guha S, et al. A complete deficiency of Hyaluronoglucosaminidase 1 (HYAL1) presenting as familial juvenile idiopathic arthritis. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(5):1013–1022. DOI: 10.1007/s10545-011-9343-3
33. Van den Eeden YNT, Unter Ecker N, Kleinertz H, et al. Total hip arthroplasty in a patient with mucopolysaccharidosis type IVB. *Case Rep Orthop.* 2021;2021:1–8. DOI: 10.1155/2021/5584408

ОБ АВТОРАХ

Владимир Маркович Кенис, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>;
Scopus Author ID: 36191914200; ResearcherID: K-8112-2013;
eLibrary SPIN: 5597-8832; e-mail: kenis@mail.ru

Леонид Владимирович Горобец, врач — травматолог-ортопед;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-3713>;
e-mail: gorobetsleonid@gmail.com

* **Алёна Юрьевна Димитриева**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург, Пушкин,
ул. Парковая, д. 64–68;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3610-7788>;
Scopus Author ID: 57194179597; ResearcherID: AGO-2659-2022;
eLibrary SPIN: 7112-8638; e-mail: aloyna17@mail.ru

Алиса Анатольевна Жмурова-Кривенцова, врач-невролог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8257-2680>;
e-mail: alice.kriventsova@gmail.com

Игорь Олегович Бычков, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6594-6126>;
Scopus Author ID: 57201638845; ResearcherID: J-6421-2018;
e-mail: bychkov.nbo@gmail.com

AUTHOR INFORMATION

Vladimir M. Kenis, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>;
Scopus Author ID: 36191914200; ResearcherID: K-8112-2013;
eLibrary SPIN: 5597-8832; e-mail: kenis@mail.ru

Leonid V. Gorobets, MD, traumatologist-orthopedist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-3713>;
e-mail: gorobetsleonid@gmail.com

* **Alena Yu. Dimitrieva**, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
address: 64–68 Parkovaya str.,
Pushkin, Saint Petersburg, 196603, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3610-7788>;
Scopus Author ID: 57194179597; ResearcherID: AGO-2659-2022;
eLibrary SPIN: 7112-8638; e-mail: aloyna17@mail.ru

Alisa A. Zhmurova-Kriventsova, MD, neurologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8257-2680>;
e-mail: alice.kriventsova@gmail.com

Igor O. Bychkov, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6594-6126>;
Scopus Author ID: 57201638845; ResearcherID: J-6421-2018;
e-mail: bychkov.nbo@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Галина Викторовна Байдакова, канд. биол. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8806-5287>;
Scopus Author ID: 25622266400;
e-mail: labnbo@yandex.ru

Татьяна Владимировна Маркова, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>;
Scopus Author ID: 57204436561; ResearcherId: AAJ-8352-2021;
eLibrary SPIN: 4707-9184; e-mail: markova@med-gen.ru

Екатерина Юрьевна Захарова, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>;
Scopus Author ID: 7102655877; ResearcherId: K-3413-2018;
eLibrary SPIN: 7296-6097; e-mail: doctor.zakharova@gmail.com

AUTHOR INFORMATION

Galina V. Baydakova, PhD, Cand. Sci. (Biol.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8806-5287>;
Scopus Author ID: 25622266400;
e-mail: labnbo@yandex.ru

Tatiana V. Markova, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>;
Scopus Author ID: 57204436561; ResearcherId: AAJ-8352-2021;
eLibrary SPIN: 4707-9184; e-mail: markova@med-gen.ru

Ekaterina Yu. Zakharova, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>;
Scopus Author ID: 7102655877; ResearcherId: K-3413-2018;
eLibrary SPIN: 7296-6097; e-mail: doctor.zakharova@gmail.com