

Ю.П. Съемщикова¹, Ю.А. Козлов², А.Б. Яковлев³, В.М. Шинкарева², Т.В. Барзунова¹,
Н.И. Манькова¹, Е.А. Балакирев²

¹ Иркутский государственный медицинский университет Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация

² Иркутская государственная областная детская клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация

³ Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация

Редкий случай синдрома Моркио (мукополисахаридоз IVA типа): трудности диагностического поиска и лечения

Автор, ответственный за переписку:

Съемщикова Юлия Павловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1, e-mail: jsemshikova@mail.ru

Обоснование. Настоящий клинический случай представляет практический интерес ввиду недостаточности эпидемиологических и клинических данных в России и мире, трудностей диагностики на начальном этапе болезни, а также малого опыта ферментозаместительной терапии мукополисахаридоза IVA типа (МПС IVA). **Описание клинического случая.** Диагностика МПС IV (синдром Моркио) в возрасте 11 лет основывалась на характерных внешних проявлениях прогрессирующего характера, таких как груднопоясничный кифосколиоз, коксартроз с ограничением как активных, так и пассивных движений. При проведении энзимодиагностики в высушенных пятнах крови выявлено резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы — 0,01 мкМ/л/ч, что характерно для МПС IVA. При проведении прямого автоматического секвенирования в гене GALNS были выявлены патогенные нуклеотидные варианты в компаунд-гетерозиготном состоянии: с.143T>G; р.(Val48Gly) и с.697G>A; р.(Asp233Asn), что позволило установить диагноз МПС IVA. Начата ферментозаместительная терапия элосульфазой альфа согласно протоколу. Учитывая значительные изменения в опорно-двигательном аппарате, ожидаемый терапевтический эффект — стабилизация и отсутствие прогрессирования болезни — может быть достоверно зафиксирован не ранее чем через 8–12 мес. **Заключение.** Своевременная диагностика МПС позволяет использовать ферментозаместительную терапию в возможно более ранние сроки и тем самым избежать необратимых осложнений заболевания.

Ключевые слова: клинический случай мукополисахаридоза, лизосомные болезни накопления, синдром Моркио А, врожденный дефект метаболизма кератансульфата, хондроитин-6-сульфата, остеохондродистрофия, спондилоэпифизарная дисплазия, элосульфаза, ферментозаместительная терапия, дети раннего возраста

Для цитирования: Съемщикова Ю.П., Козлов Ю.А., Яковлев А.Б., Шинкарева В.М., Барзунова Т.В., Манькова Н.И., Балакирев Е.А. Редкий случай синдрома Моркио (мукополисахаридоз IVA типа): трудности диагностического поиска и лечения. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(1):39–44. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2352>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз IV типа (МПС IV) — один из самых редких в мире типов МПС. Частота встречаемости — 1 на 200 000–300 000 новорожденных, и эти данные неточны ввиду сложностей диагностики [1, 2]. Как известно, МПС IVA характеризуется преимущественным поражением костно-суставной системы без гепатоспленомегалии, выраженного помутнения роговицы и нарушений интеллекта.

Настоящий клинический случай интересен ранним дебютом с поражением в первую очередь позвоночника с последующим вовлечением тазобедренных суставов в отсутствие мультиорганности поражений и как модель естественного течения заболевания.

Данный пример должен быть важен не только для врачей практического здравоохранения, особенно педиатров, ортопедов, детских хирургов, генетиков, для возможно более ранней диагностики и назначения лечения, но и для преподавателей медицинских вузов с включенными в программу обучения циклами «орфанные болезни» [3]. Это позволит врачам, учитывая информированность, включать в дифференциально-диагностический ряд этот вид патологии и начинать терапию в ранние сроки.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Девочка Н., 11 лет, поступила в отделение педиатрии с жалобами на изменение походки, деформацию стоп, утомляемость и мышечные боли при активных движениях (особенно при ходьбе), больше в нижних конечностях; боли в суставах и спине, кифотическую деформацию позвоночника, а также витилиго.

Из анамнеза жизни: от 5-й беременности, 2-х родов; настоящая беременность протекала физиологически до 8-го мес; на 8-м мес беременности появились артериальная гипертензия, преэклампсия, в связи с чем выполнено родоразрешение путем кесарева сечения по экстренным показаниям. Закричала сразу, по APGAR — 7–8 баллов, масса тела — 2800 г, длина тела — 53 см. Выписана из родильного дома на 5-е сут. Вскармливание естественное до 3,5 лет с введением прикорма в обычные сроки. Из особенностей физического развития — не ползала, начала сидеть в 7 мес, ходить — в 1 год 4 мес. Деформации конечностей в этом возрасте не наблюдалось. Прорезывание зубов в срок, патологии эмали не зафиксировано.

Из перенесенных заболеваний: ветряная оспа — неосложненное типичное течение, витилиго с 2,5 лет со значи-

тельным увеличением количества очагов гипопигментации с 5-летнего возраста. Ребенок редко болел респираторными заболеваниями. Гиперметропия диагностирована в 5 лет, увеличение аденоидов — с 2 лет (не оперирована).

Наследственный анамнез: у матери пробанда артериальная гипертензия, у отца пробанда кифоз. Всего у родителей четверо детей, остальные дети здоровы.

Из анамнеза болезни: нарушение осанки с искривлением позвоночника заметили в раннем возрасте. В год жизни ребенок консультирован ортопедом. При проведении рентгенографии позвоночника был выявлен патологический кифоз грудного отдела. В связи с нарастанием кифоза в 2 года жизни девочка обследована у генетика по месту жительства, МПС I, II и VI были исключены.

С 5-летнего возраста кифосколиоз нарастал, консервативные методы терапии — без должного эффекта. От оперативной коррекции родители отказались. В 6 лет происходит резкое нарастание кифоза, заподозрен диагноз «спондилоэпифизарная дисплазия», тогда же начинаются изменения походки по типу «утиной», к 7-летнему возрасту походка ребенка полностью изменена за счет ограничения объема активных и пассивных движений в тазобедренных суставах. По данным МРТ грудного отдела позвоночника выявлены диспластические изменения тел грудных позвонков с выраженными клиновидными деформациями, незначительный антелистез тела позвонка Th11. Нарушение походки, толерантность к физическим нагрузкам нарастали, к 10 годам сформировался коксартроз 2-й степени. При очередном осмотре врачом-ортопедом на основании фенотипических данных и прогрессирующих костных изменений был заподозрен МПС IV, и кровь пациента была направлена на дополнительное обследование в ФГБНУ МГНЦ, после чего ребенок стал наблюдаться и получать лечение в педиатрическом отделении областной больницы.

Физикальная диагностика

Возраст — 11 лет, вес — 50 кг, рост — 148 см, индекс массы тела — 22,8. Физическое развитие выше среднего, дисгармоничное, M_{0} , P_{0} , A_{X0} .

Нервно-психическое развитие соответствует возрасту, интеллектуальный статус и когнитивные способности сохранены. Состояние ребенка к тяжелому по основному заболеванию, самочувствие страдает в связи с болевым синдромом в нижних конечностях и позвоночнике, утомляемостью, мышечной слабостью, ограничением подвижности в нижних конечностях. Витилиго на коже туловища и конечностей (планируется проведение дообследования).

Особенности фенотипа: лицо умеренно пастозное, рельеф уплощен, переносица широкая, челюсть ближе к квадратной, шея короткая, структура волос не изменена; гипертелоризм сосков.

Череп округлой формы, непропорциональное соотношение тела: короткое туловище относительно длины ног, грудная клетка широкая.

Асимметрия надплечий и треугольников талии. Килевидная деформация грудной клетки. Поясничный кифосколиоз с формированием гиббуса. Вальгусная деформация коленных суставов. Вальгусная деформация заднего отдела стоп, приведение и пронация переднего отдела (рис. 1–3).

Ходит вразвалочку, походка по типу «утиной», при ходьбе таз наклонен вперед.

Живот немного увеличен в размерах за счет изменения осанки. Кожа плотная, тонус не снижен, подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, больше на животе. Кожа с множественными большими очагами гипопигментации по всей поверхности. Со стороны внутренних органов определяется только умеренный функциональный шум на верхушке сердца, других изменений не зафиксировано.

При лабораторном обследовании показатели общеклинических анализов крови и мочи, биохимического анализа крови (АлТ, АсТ, ЛДГ, сахар, билирубин, холестерин, триглицериды, мочевины, креатинин, КФК, щелочная фосфатаза, белковые фракции, электролиты, показатели КЩС) — в пределах референсных значений.

По данным ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС = 79–95 уд./мин, (средняя ЧСС = 85 уд./мин), отмечаются синусовая арит-

Yulia P. Semschikova¹, Yurii A. Kozlov², Andrei B. Yakovlev³, Vera M. Shinkareva², Tatyana V. Barzunova¹, Natalia I. Manjkova¹, Evgenii A. Balakirev²

¹ Irkutsk State Medical University, Pediatrics Department, Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

³ Ivano-Matreninsky City Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation

Rare Case of Morquio Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IVA): Difficulties of Diagnostic Search and Management

Background. This clinical case is of practical interest due to the lack of epidemiological and clinical data in Russian Federation and worldwide, difficulties in diagnosis at the disease onset, as well as little experience in enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA). **Clinical case description.** MPS IV (Morquio syndrome) diagnosis at the age of 11 was based on typical progressive external signs such as thoracolumbar scoliosis, coxarthrosis with restriction of both active and passive movements. Enzymodiagnosics in dried blood spots has shown dramatic decrease of N-acetylgalactosamine-6-sulfatase activity — 0.01 $\mu\text{M/l/h}$ specific to MPS IVA. Direct automatic sequencing of the GALNS gene has revealed pathogenic nucleotide variants in the compound heterozygous state: c.143T>G; p(Val48Gly) and c.697G>A; p.(Asp233Asn). That allowed us to establish MPS IVA diagnosis. Enzyme replacement therapy with elosulfase alpha was started according to the protocol. According to significant changes in the musculoskeletal system, the expected therapeutic effect (stabilization and no disease progression) can be achieved not earlier than after 8–12 months. **Conclusion.** Timely MPS diagnosis allows us to implement enzyme replacement therapy at the earliest possible time and thereby to avoid non-reversible complications of the disease itself.

Keywords: mucopolysaccharidosis clinical case, lysosomal storage diseases, Morquio syndrome A, congenital defect of keratan sulfate metabolism, chondroitin 6-sulphate, osteochondrodystrophy, spondiloepiphysial dysplasia, elosulfase, enzyme replacement therapy, infants.

For citation: Semschikova Yulia P., Kozlov Yurii A., Yakovlev Andrei B., Shinkareva Vera M., Barzunova Tatyana V., Manjkova Natalia I., Balakirev Evgenii A. Rare Case of Morquio Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type IVA): Difficulties of Diagnostic Search and Management. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(1):39–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i1.2352>

Рис. 1. Фото пациентки Н., нижние конечности

Fig. 1. Patient N. photo, lower limbs



Рис. 2. Фото пациентки Н., нижние конечности

Fig. 2. Patient N. photo, lower limbs



Рис. 3. Фото пациентки Н, 11 лет

Fig. 3. Patient N. photo, 11 years old



мия с дефицитом — 16 уд./мин (18%) и синдром ранней реполяризации желудочков.

При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости и почек патологические изменения не выявлены.

Результаты ЭхоКГ сердца — толщина миокарда межжелудочковой перегородки на 97-м перцентиле (z-score 2,00/1,94). Конечный диастолический размер левого желудочка на -3,27 по z-score; индексированный минутный сердечный выброс — 1,9 л/мин/м². Другие эхо- и доплерометрические показатели на момент осмотра соответствуют гендерно-весовой норме, патологии клапанов не выявлено.

По результатам рентгенограммы тазового отдела вертлужные впадины диспластично изменены в виде уплощения и расширения, с неполным покрытием головок бедренных костей; головки бедренных костей грибовидно деформированы в виде снижения и расширения; ямки головок расширены с неровным, узурированным узором (рис. 4).

Пациенту было проведено КТ позвоночника, описано нарушение формирования передней части тел позвонков Th12, L1 с задней угловой кифотической деформацией груднопоясничного перехода позвоночника и сужением позвоночного канала на уровне «вершины» искривления (рис. 5).

По результатам МСКТ позвоночника выявлены объемная реформация костных структур; платиспондилы позвонков грудного и поясничного отделов позво-

ночника в виде уплощения и расширения в размерах; нарушение формирования апофизов позвонков в виде неровностей и угловых дефектов лимбов (рис. 6).

Осмотрена неврологом, изменений в неврологическом статусе не зафиксировано. Однако, учитывая возможные риски развития компрессионной миелопатии, проведена электронейромиография, имеются следующие изменения: аксональное поражение малоберцового нерва справа; аксональное поражение срединного нерва слева; аксональное поражение локтевого нерва справа; аксональное поражение дистальных отделов лучевого нерва слева. Изменений при стимуляционных пробах остальных стандартных точек не зафиксировано. Таким образом, данную нейропатию следует рассматривать как начальные проявления компрессионного синдрома на фоне основного заболевания, что требует динамической оценки на фоне проводимой терапии и, возможно, ее коррекции. Запланировано проведение МРТ, в данный момент исследование отложено до улучшения эпидемиологической обстановки в регионе.

По лабораторным данным (ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова) выявлена низкая активность N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (0,01 мкМ/л/ч, пятно крови); методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена GALNS (OMIM #253000, NM_000512.4). В экзоне 2 гена обнаружен вариант нуклеотидной последовательности *c.143T>G*; *p.(Val48Gly)* в гетерозиготном состоянии, описанный в базе HGMD под номером *SM145573* как патогенный. В экзоне 7 гена обнаружен вариант нуклеотидной последовательности *c.697G>A*; *p.(Asp233Asn)* в гетерозиготном состоянии, описанный в базе HGMD под номером *SM041771* как патогенный.

Для окончательного установления диагноза и назначения специфической терапии проведен федеральный консилиум в составе врачей научно-исследовательского института медицинской генетики, медико-генетического центра Томского национального исследовательского медицинского центра РАН ФГБНУ, диагноз был подтвержден, назначена ферментозаместительная терапия препаратом элосульфаза альфа в разовой дозе 2 мг/кг в/в капельно в течение 4 ч 1 раз в неделю, еженедельно, пожизненно.

Клинический диагноз

Основной диагноз: «Мукополисахаридоз IVA типа (синдром Моркио), килевидная деформация грудной клет-

Рис. 4. Рентгенограмма таза пациентки Н.: расширение вертлужных впадин и уплощение головок тазобедренных суставов

Fig. 4. Pelvic X-ray of patient N.: enlargement of coxal cavities and flattening of femoral heads



Рис. 5. КТ-снимок пациентки Н.: нарушение формирования передней части тел позвонков Th12, L1 с задней угловой кифотической деформацией груднопоясничного перехода позвоночника и сужением позвоночного канала на уровне «вершины» искривления

Fig. 5. CT-scan of patient N.: abnormal development of anterior part of vertebral bodies (Th12, L1) with posterior angular kyphotic deformation of thoracolumbar passage of the spine and narrowing of vertebral canal at the level of curvature "apex"



ки, кифоз поясничного отдела позвоночника, двухсторонний диспластический коксартроз 2-й степени, вальгусная деформация нижних конечностей, начальные проявления миелопатии шейного отдела спинного мозга.

Сопутствующий диагноз: «Аденоиды 2–3-й степени. Гипертрофия миндалин 2–3-й степени. Витилиго. Гиперметропия слабой степени, сложный гиперметропический астигматизм обоих глаз».

Динамика и исходы

За период наблюдения и ферментозаместительной терапии (4 мес) состояние ребенка стабильное, без признаков прогрессирования болезни, без ухудшения самочувствия. Лечение препаратом элосульфаза альфа переносит хорошо. Со слов ребенка, после инфузии препарата элосульфаза альфа отмечается значительное снижение (вплоть до отсутствия) болезненности в нижних конечностях и спине, уменьшение усталости, и этот эффект длится около 6–8 ч. Считаем, что для стабилизации и улучшения состояния требуется время для достижения устойчивого фармацевтического эффекта.

В плане дальнейшей оценки состояния требуются динамическое наблюдение, включая функциональные тесты и инструментальные методы исследований (в том числе МРТ шейного отдела позвоночника, тазобедренных суставов, электромиография), консультация дерматолога.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный, требуются пожизненная ферментозаместительная терапия и программа наблюдения и реабилитации у ортопеда, невролога, кардиолога, ЛОР-врача, офтальмолога.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, МПС — довольно разнородная группа болезней, и одним из самых редких считается IV тип [4–6]. Разнообразию мутаций в гене *GALNS* приводит к изменению активности фермента по четырем различным механизмам, что обуславливает широкий спектр клинической тяжести болезни — от тяжелых форм до более легких фенотипов [7, 8].

Дефицит N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы ведет к накоплению в тканях, в основном в костных и хрящевых, гликозаминогликанов — кератансульфата и хондроитин-6-сульфата, что вызывает дисплазию скелета и, как следствие, низкий рост [9]. Поражение скелета и связок — наиболее узнаваемые характеристики синдрома Моркио [10].

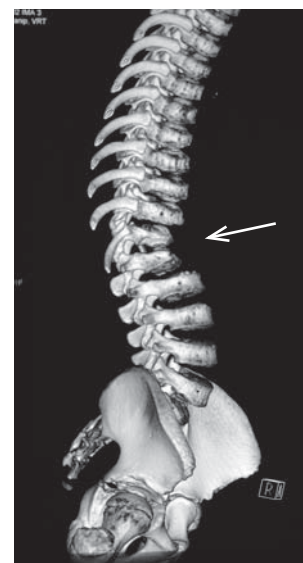
При рождении большинство пациентов выглядят здоровыми, деформации скелета обнаруживаются в течение первых лет жизни. У пациентов с тяжелым фенотипом болезни существенно замедлен рост, что отмечается уже после 24 мес жизни, рост прекращается в возрасте 7–8 лет [11, 12]. Характерными являются множественный дизостоз, нестабильность в краниоцервикальной области, стеноз позвоночного канала с развитием миелопатии, прогрессирующие контрактуры крупных суставов. При тяжелых формах быстро развиваются множественные костно-суставные поражения и инвалидизация. Одними из серьезных являются дисплазия зубовидного отростка 2-го шейного позвонка, шейная миелопатия, нестабильность шейного отдела, тетраплегия. Жизнеугрожающим — повреждение ствола мозга в результате смещения в атланта-окципитальном сочленении. Поскольку связочный аппарат также изменен, могут развиваться гиперподвижность суставов, контрактуры и подвывихи [2, 5, 13]. Также серьезными осложнениями при прогрессировании заболевания являются обструктивное апноэ во сне, стеноз и регургитация митрального и аортального клапанов [5].

Легкие формы характеризуются умеренными поражениями костей, реже — внутренних органов, пациенты могут иметь относительно хорошее качество жизни до 50–60 лет [7, 14].

В настоящее время для больных МПС IVA разработана ферментозаместительная терапия, но радикального способа воздействия на имеющиеся поражения костей и связок нет [12, 15].

Препарат для ферментозаместительной терапии при МПС IVA (элосульфаза альфа) был

Рис. 6. МСКТ-снимок пациентки Н.: объемная реформация костных структур; платиспондилия позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника в виде уплощения и расширения в размерах; нарушение формирования апофизов позвонков в виде неровностей и угловых дефектов лимбов



одобрен для клинической практики в 2014 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). В России препарат получил регистрационное удостоверение в конце 2018 г., и в нашей стране уже есть положительный опыт терапии тяжелой формы синдрома Моркио с 2015 г. [4].

Злосульфаза альфа — это генно-инженерный фермент человека N-ацетилгалактозамин-6-сульфатаза (rhGALNS) с присоединенной концевой олигосахаридной цепью (маннозо-6-фосфат), благодаря чему фермент распознается и интернализуется клетками после внутривенной инфузии. Ферментозаместительная терапия основана на принципе перекрестной коррекции, согласно которому лизосомный фермент поглощается клетками-реципиентами и их лизосомами через маннозо-6-фосфатный рецептор. В итоге повышается удельная ферментативная активность и запускается катаболизм кератансульфата и хондроитин-6-сульфата, что позволяет избежать их дальнейшего накопления в клетках [11, 14]. Доказано, что под влиянием этой терапии снижается уровень кератансульфата в моче, улучшаются показатели в тестах с 6-минутной ходьбой и 3-минутным подъемом по лестнице, функциональные тесты легких, мышечный тонус и снижается уровень болевых ощущений у пациентов [11, 14, 15]. Есть данные, что проведение ферментозаместительной терапии даже в пожилом возрасте спустя 18 мес от ее старта приводило к увеличению подвижности суставов и двигательной активности в целом [16]. В случае ранней диагностики заболевания и старта лечения в первые годы жизни терапия более эффективна и мультисистемных необратимых поражений можно избежать. Поскольку к 7–8 годам жизни клиническая картина синдрома Моркио уже выражена, именно в этом возрасте пациенту устанавливается диагноз. К сожалению, в нашем случае имеет место поздняя диагностика заболевания.

В данном клиническом случае симптоматика заболевания до начала ферментозаместительной терапии соответствовала признакам промежуточной формы синдрома Моркио. Мы предполагаем, что уже имеющиеся субъективные изменения спустя 4 мес от начала терапии (улучшение самочувствия, уменьшение болезненности) являются примером стабилизации состояния.

МПС IVA характеризуется значительной дисплазией скелета, и поэтому наиболее ожидаемым терапевтическим эффектом представляется уменьшение степени патологических изменений костей и хрящей, что ведет к стабилизации неврологического и ортопедического статусов.

Нами не найдено в литературных источниках информации об обратном развитии костных изменений на фоне ферментозаместительной терапии у детей.

Однако даже если прогрессирование процесса будет только остановлено — это уже большая победа для данного ребенка и более оптимистичный прогноз для активной жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный случай интересен особенностями течения МПС в отсутствие ранней ферментозаместительной терапии.

Для каждого врача-педиатра и ортопеда характерный фенотип, прогрессирующая скелетная дисплазия должны служить абсолютным показанием для выполнения в кратчайшие сроки биохимического и генетического обследования на МПС, обязательно включая и редкий, IV тип.

Своевременная диагностика МПС должна быть доступной, поскольку максимально более раннее назначение ферментозаместительной терапии приводит к облегчению тяжести течения и улучшению прогноза болезни.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя — родителя пациента — получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, в том числе на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 02.12.2021). От родителя пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 02.12.2021).

INFORMED CONSENT

Legal representative (patient's parent) has signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description, including his medical data (diagnostics, treatment, and observation results) for scientific purposes (signed on 02.12.2021). Patient's parent has signed written voluntary informed consent on publication of photos in medical journal (on-line version included) (signed on 02.12.2021).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность законным представителям пациента за содействие, а также предоставление фотоматериалов.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank patient's legal representatives for the assistance and photo materials.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.П. Съемщикова — написание текста рукописи, концепция работы, сбор и анализ клинических, литературных данных, окончательное утверждение версии для публикации.

Ю.А. Козлов — итоговая переработка статьи и утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

А.Б. Яковлев — участие в дифференциально-диагностическом поиске клинического случая, сбор материала, редактирование рукописи.

В.М. Шинкарева — участие в клиническом наблюдении, сборе материала.

Т.В. Барзунова — участие в написании статьи рукописи, сборе литературных материалов.

Н.И. Манькова — участие в клиническом наблюдении, сборе дополнительных материалов.

Е.А. Балакирев — участие в написании текста рукописи, описательная часть дополнительных методов исследований.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Yulia P. Semschikova — manuscript writing, work concept, collection and analysis of clinical, literature data, final approval for publication.

Yurii A. Kozlov — final revision of article and its final approval for publication.

Andrei B. Yakovlev — differential diagnosis, clinical case search, data collection, manuscript editing.

Vera M. Shinkareva — clinical observation, data collection.

Tatyana V. Barzunova — manuscript writing, literature data collection.

Natalia I. Manjkova — clinical observation, additional data collection.

Evgenii A. Balakirev — manuscript writing, narrative of additional research methods.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCINSOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID**Ю.П. Съемщикова**<https://orcid.org/0000-0001-9049-0450>**Ю.А. Козлов**<https://orcid.org/0000-0003-2313-897X>**Т.В. Барзунова**<https://orcid.org/0000-0002-2799-5680>**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Атлас редких болезней / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 420 с. [Atlas redkih boleznej. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, eds. 2nd ed., upd. Moscow: PEDIATR; 2016. 420 p. (In Russ).]
2. Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, et al. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):165–174. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0529-7>
3. Мартынович Н.Н., Барзунова Т.В., Съемщикова Ю.П. Опыт практической подготовки будущих врачей педиатров по дисциплине по выбору «Орфанные заболевания» // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2020. — № 1. — С.85–87. — doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-1-85-87> [Martynovich NN, Barzunova TV, Semschikova YuP. Experience of practical training of future pediatricians in academic discipline of choice “Orphan diseases”. *Pacific Medical Journal*. 2020;(1):85–87. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-1-85-87>]
4. Гуринова Е.Е., Сухомясова А.Л., Семьякина А.Н., Очирова П.В. Лечение препаратом Вимизайм (Vimizim) подростка с синдромом Моркио А (мукополисахаридозом IV A) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2021. — Т. 66. — № 4. — С. 109–117. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-109-117> [Gurinova EE, Sukhomyasova AL, Semyachkina AN, Ochirova PV. Treating a teenager with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IV A) with Vimizim. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2021;66(4):109–117. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-109-117>]
5. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: автореф дис. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург; 2019. — 48 с. [Vashakmadze ND. *Mul'tidisciplinarnye principy vedeniya detej s mukopolisaharidozami v povyshenii jeffektivnosti ih diagnostiki i lechenija*. [abstract of dissertation]. Yekaterinburg; 2019. 48 p. (In Russ).]
6. Lyseng-Williamson KA. Elosulfase Alfa: a review of its use in patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome). *BioDrugs*. 2014;28(5):465–475. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-014-0108-z>
7. Sukegawa K, Nakamura H, Kato Z, et al. Biochemical and structural analysis of missense mutations in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase causing mucopolysaccharidosis IVA phenotypes. *Hum Mol Genet*. 2000;9(9):1283–1290. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/9.9.1283>
8. Tuysuz B, Alkaya DU, Toksoy G, et al. Mutation spectrum and pivotal features for differential diagnosis of uropolysaccharidosis IV A patients with severe and attenuated phenotype. *Gene*. 2019; 704:59–67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.026>
9. Melbouci M, Mason RW, Suzuki Y, et al. Growth impairment in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2018;124(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.004>
10. Montano AM, Tomatsu S, Brusius A, et al. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(10): 1286–1295. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32281>
11. Lin HY, Chuang CK, Ke YY, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy for Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(3):342–343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.08.005>
12. Sawamoto K, Suzuki Y, Mackenzie WG, et al. Current therapies for Morquio A syndrome and their clinical outcomes. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2016;4(9):941–951. doi: <https://doi.org/10.1080/21678707.2016.1214572>
13. Tomatsu S, Montano AM, Oikawa H, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(6):931–945. doi: <https://doi.org/10.2174/138920111795542615>
14. Regier D.S., Tanpaiboon P. Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IVA. *Appl Clin Genet*. 2016;9:67–74. doi: <https://doi.org/10.2147/TACG.S69080>
15. Tomatsu S, Sawamoto K, Shimada T, et al. Enzyme replacement therapy for treating mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome): effect and limitations. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015;3(11):1279–1290. doi: <https://doi.org/10.1517/21678707.2015.1086640>
16. Erazo-Narvaez AF, Munoz-Vidal JM, Rodriguez-Velez GH, Acosta-Aragón MA. Clinical outcomes in elderly patients with Morquio A syndrome receiving enzyme replacement therapy — experience in a Colombian center. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;25:100679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100679>

Статья поступила: 06.01.2022, принята к печати: 18.02.2022

The article was submitted 06.01.2022, accepted for publication 18.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Козлов Юрий Андреевич, д.м.н., профессор [Yurii A. Kozlov, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1 [address: 1, Krasnogo Vosstaniya Str., 664003, Irkutsk, Russian Federation]; **e-mail:** yu.kozlov@ismu.baikal.ru; **eLibrary SPIN:** 3682-0832

Яковлев Андрей Борисович [Andrei B. Yakovlev, MD]; **e-mail:** an.iakowlev2010@yandex.ru

Съемщикова Юлия Павловна, к.м.н. [Julia P. Semshchikova, MD, PhD]; **e-mail:** jsemshikova@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 1536-0612

Барзунова Татьяна Владимировна [Tatyana V. Barzunova, MD]; **e-mail:** barzunova_t@mail.ru; **eLibrary SPIN:** 5104-0481

Шинкарева Вера Михайловна [Vera M. Shinkareva]; **e-mail:** pulmon.dep@igodkb.ru; **eLibrary SPIN:** 7327-3587

Манькова Наталья Игоревна [Natalia I. Manjkova, MD]; **e-mail:** natalja_manjkova@mail.ru

Балакирев Евгений Алексеевич [Evgenii A. Balakirev, MD]; **e-mail:** igodkbobl@gmail.com