

# Лечение препаратом Вимизайм (Vimizim) подростка с синдромом Моркио А (мукополисахаридозом IV A)

Е.Е. Гуринова<sup>1</sup>, А.Л. Сухомясова<sup>1,2</sup>, А.Н. Семьякина<sup>3</sup>, П.В. Очирова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГАУ «Республиканская больница №1» Республики Саха (Якутия) – Национальный центр медицины, Якутск, Россия;

<sup>2</sup>Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск, Россия;

<sup>3</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, Россия

## Treating a teenager with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IV A) with Vimizim

Е.Е. Gurinova<sup>1</sup>, A.L. Sukhomyasova<sup>1,2</sup>, A.N. Semyachkina<sup>3</sup>, P.V. Ochirova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Yakutia (Sakha) Republican Hospital №1, Yakutsk, Russia;

<sup>2</sup>Medical Institute of Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

<sup>3</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia

Приведен клинический случай ферментозаместительной терапии препаратом элосульфаза альфа у подростка с редким лизосомным заболеванием — мукополисахаридозом типа IV A (синдромом Моркио А). Лечение было начато довольно поздно, в возрасте 12 лет на фоне тяжелого течения синдрома Моркио А. Тем не менее у ребенка отмечено улучшение показателей выносливости и мелкой моторики, повышение мышечного тонуса. Обсуждаются недостаточность информации о современных методах ферментозаместительной терапии, а также ограничения данного типа терапии. Подчеркивается необходимость междисциплинарного подхода для лечения таких заболеваний и облегчения состояния пациентов.

**Ключевые слова:** дети, лизосомное заболевание, мукополисахаридоз типа IV A, синдром Моркио А, ферментозаместительная терапия, элосульфаза альфа, Вимизайм, клинический случай.

**Для цитирования:** Гуринова Е.Е., Сухомясова А.Л., Семьякина А.Н., Очирова П.В. Лечение препаратом Вимизайм (Vimizim) подростка с синдромом Моркио А (мукополисахаридозом IV A). Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(4): 109–117. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-109-117

The article describes a clinical case of enzyme replacement therapy (ERT) with elosulfase alfa for a teenager with mucopolysaccharidosis type IVA (MPS IVA, Morquio A syndrome). Treatment was started quite late, at the age of 12, against the background of a severe course of Morquio A syndrome. Nevertheless, the child showed an improvement in endurance and fine motor skills, and an increase in muscle tone. The article discusses lack of information on modern methods of enzyme replacement therapy, as well as the limitations of this type of therapy. The paper emphasizes the need for an interdisciplinary approach to treat such diseases and alleviate the condition of patients.

**Key words:** children, lysosomal disease, mucopolysaccharidosis type IV A, Morquio A syndrome, enzyme replacement therapy, elosulfase alfa, Vimizim, case report.

**For citation:** Gurinova E.E., Sukhomyasova A.L., Semyachkina A.N., Ochirova P.V. Treating a teenager with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IV A) with Vimizim. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(4): 109–117 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-109-117

Мукополисахаридоз типа IV A (синдром Моркио А или Моркио–Брейлсфорда; OMIM №253000; МКБ-10: E 76.2) – редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Заболевание вызвано дефицитом лизосомальной гидролазы – N-ацетилгалактозамин-6-

сульфатсульфатазы (ЕС 3.1.6.4) [1], которую кодирует ген *GALNS* (хромосомная локализация 16q24.3). В гене *GALNS* зарегистрировано >330 различных вызывающих болезнь мутаций, включая миссенс- и нонсенс-мутации, мутации сайтов сплайсинга, небольшие делеции, крупные делеции и вставки и т.д. Все мутации, вызывающие мукополисахаридоз

© Коллектив авторов, 2021

**Адрес для корреспонденции:** Гуринова Елизавета Егоровна – врач-генетик Медико-генетического центра Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины, ORCID: 0000-0002-2370-6503 e-mail: Elgur2005@yandex.ru

677008 Якутск, ул. Сергеляхское шоссе, д. 4

Сухомясова Айтилина Лукична – к.м.н., зав. медико-генетическим центром Республиканской больницы №1 – Национального центра медицины; вед. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная медицина и генетика человека» Мединститута Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, ORCID: 0000-0002-2079-0148

677010 Якутск, ул. Кулаковского, д. 46

Семьякина Алла Николаевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-4026-3791

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Очирова Полина Вячеславовна – к.м.н., травматолог-ортопед клиники патологии позвоночника и редких заболеваний Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. академика Г.А. Илизарова, ORCID: 0000-0001-5172-4429

640014 Курган, ул. Ульяновой, д. 6

типа IV A, снижают или элиминируют функцию фермента N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы [2, 3]. Разнообразие 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 [4, 5]. Классические (тяжелые) формы характеризуются продолжительностью жизни пациентов 20–30 лет, а легкие формы — небольшим поражением костей и внутренних органов, пациенты могут иметь относительно хорошее качество жизни до 50–60 лет [6].

Распространенность мукополисахаридоза типа IV A варьирует среди разных этнических групп и оценивается от 1 на 600 тыс. новорожденных в Великобритании до 1 на 926 тыс. новорожденных в Австралии [7–9]. По последним оценкам, в России заболевание встречается у 1 из 250 тыс. новорожденных [10].

Дефицит N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы ведет к накоплению в тканях, в основном в костях и хрящах, гликозаминогликанов — кератансульфата и хондроитин-6-сульфата, что вызывает дисплазию скелета и, как следствие, низкий рост [11]. Поражение скелета и связок — наиболее узнаваемые характеристики синдрома Моркио [6]. При рождении большинство пациентов выглядят здоровыми, деформации скелета обнаруживаются в течение нескольких 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 [12, 13]. Клиническими проявлениями тяжелой формы заболевания служат скелетная дисплазия, короткая шея, укороченные туловища, нестабильность и компрессия спинного мозга на уровне краниовертебрального перехода в сочетании с миелопатией, прогрессирующая кифосколиотическая деформация позвоночника, килевидная деформация грудной клетки, гипермобильность мелких суставов, дисплазия тазобедренных суставов и вальгусная деформация нижних конечностей, а также обструкция дыхательных путей [6, 13]. В процессе роста больных происходит ухудшение неврологического и ортопедического статуса, и в подростковом возрасте они прикованы к инвалидному креслу. Пациенты с тяжелой формой без своевременного лечения умирают от респираторных заболеваний, осложнений в шейном отделе спинного мозга или пороков сердечных клапанов в возрасте от 20 до 30 лет [6].

В настоящее время для больных мукополисахаридозом типа IV A разработана ферментозаместительная терапия, однако пока не существует радикального метода лечения, которое могло бы оказать эффективное воздействие на имеющиеся поражения костей и связок [14, 15]. Ферментозаместительная терапия основана на принципе перекрестной коррекции, согласно которому лизосомный фермент поглощается

клетками-реципиентами и их лизосомами через маннозо-6-фосфатный рецептор. Препарат для ферментозаместительной терапии при мукополисахаридозе типа IV A (элосульфаза альфа, торговое название «Вимизайм», Vimizim, компании «БиоМарин Интернэшнл») был одобрен для клинической практики в 2014 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). В России препарат получил регистрационное удостоверение в конце 2018 г.

Элосульфаза альфа — это генноинженерный 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. После интернализации рекомбинантного белка повышается удельная ферментативная активность и запускается катаболизм кератансульфата и хондроитин-6-сульфата [16], что позволяет избежать их накопления в клетках. Элосульфаза альфа вводится внутривенно еженедельно в дозе 2 мг/кг/нед. Данный препарат признан для лечения пациентов с мукополисахаридозом типа IV A. Показано, 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 [17, 18]. Однако у данного вида лечения есть несколько ограничений: 1) необходимость еженедельной длительной инфузии в течение 4–6 ч; 2) короткий период полувыведения препарата у человека — 35 мин [19]; 3) высокая цена препарата. Кроме того, у пациентов, получавших ферментозаместительную терапию, не выявлено улучшения в отношении дисплазии скелета или патологии костей [15, 20].

**Клинический пример.** Пациент возраст 18 лет, наблюдается в ГАУ Республиканской больницы №1 — Национальном центре медицины Республики Саха (Якутия) с диагнозом: мукополисахаридоз IV, тип A (синдром Моркио).

**Анамнез жизни.** Мальчик от 1-й беременности, протекавшей в первой половине с угрозой прерывания, во второй половине с анемией. Роды стремительные, с преждевременным излитием околоплодных вод. Масса тела при рождении 3430 г, длина 52 см, окружность головы 33 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Состояние после рождения тяжелое с 1-х суток за счет неврологической симптоматики: адинамия, гиперкинезы сгибателей, тремор, гипорефлексия. Наблюдались петехии на лице и туловище, дыхание ослаблено с первого дня, приглушение тонов сердца. Со 2-го дня жизни отмечен отечный синдром (до 4 сут), с 3-го дня — гепатомегалия, влажные хрипы в легких, затрудненное

дыхание, гиперестезия, повышение температуры. С 6-х суток наблюдался синдром желтухи, сохранявшийся до 2 мес. С диагнозом: внутриутробная инфекция; врожденный менингит; внутриутробная пневмония; родовая краниоспинальная травма. Субарахноидальное кровоизлияние, с 6-х суток ребенок был помещен в инфекционное отделение новорожденных, затем переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: гипоксическое поражение центральной нервной системы и подозрением на аномалию развития желчевыводящей системы.

Ультразвуковое исследование в возрасте 1 мес выявило умеренную гепатомегалию, эхопризнаки флебита пупочной вены и левой ветви воротной вены. Диагноз: порок развития желчевыводящей системы; агенезия желчного пузыря; атрезия общего желчного протока? При магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости в возрасте 1 мес была выявлена гипоплазия желчного пузыря. Однако при динамическом исследовании (гепатобилисцинтиграфия) данная аномалия не подтвердилась. В возрасте 7 нед после обследования в общехирургическом отделении выписан с диагнозом: дискинезия желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря, анемия II степени; перинатальная энцефалопатия; гипертензионный синдром; синдром двигательных расстройств; ранний восстановительный период.

Ребенок начал держать голову с 3 мес, сидит с 6 мес, ходит с 1 года. Начал говорить слоги после года. Первые зубы появились в 7 мес. С 7 лет учится по программе средней образовательной школы на дому. Перенесенные заболевания: острые респираторно-вирусные инфекции, частые ангины, бронхит, острая двусторонняя бронхопневмония.

**Анамнез болезни.** Первые признаки заболевания появились в возрасте 8–9 мес в виде деформации грудной клетки и нижних конечностей. В возрасте 1 года 1 мес ребенок был осмотрен врачом-генетиком. Выявлено повышение уровня гликозаминогликанов в моче (скрининг-тест). Рекомендовано уточняющее обследование в целях подтверждения системного заболевания в стационарных условиях. При повторной консультации врача-генетика в возрасте 4 лет были отмечены следующие клинические признаки: прогрессирующая вальгусная деформация конечностей, килевидная деформация грудной клетки, отставание в росте, грубые черты лица. По данным лабораторных исследований в лейкоцитах периферической крови выявлено снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатазы до 0,5 нмоль/мг/ч при норме 6,6–19 нмоль/мг/ч. В моче обнаружена повышенная экскреция общих гликозаминогликанов, кератансульфата, концентрация гликозаминогликанов 17,5 мг/мМ при возрастной норме 4,4–8,0 мг/мМ. На основании клинических проявлений и результатов анализов был установлен диагноз: мукополисахаридоз типа IV А.

С возраста 4 лет пациент ежегодно проходил стационарное обследование, получал симптоматическое, физиотерапевтическое лечение. В возрасте 6 лет вальгусная деформация нижних конечностей стала более выраженной, однако мальчик не утратил способности к самостоятельному хождению. Кроме того, наблюдалась умеренная гепатомегалия.

Заболевание прогрессировало, в возрасте 8 лет отмечено увеличение деформации нижних конечностей, что спровоцировало значительное затруднение при ходьбе. Пациент стал пользоваться коляской. Появились резкие боли в области шеи, периодические головные боли. При клиническом осмотре в этом возрасте отмечены отставание в росте, укорочение туловища, короткая шея, килевидная деформация грудной клетки, тугоподвижность в суставах верхних и нижних конечностей, укорочение и деформация конечностей, гипермобильность мелких суставов, увеличение объема живота, висцеромегалия. Интеллект сохранен. При МРТ шейного отдела позвоночника в возрасте 8 лет впервые выявлен стеноз позвоночного канала на уровне  $C_1-C_{IV}$ : сужение до 8–9 мм на уровне  $C_1-C_{IV}$  в переднезаднем направлении.

При клиническом осмотре в возрасте 9 лет отмечено неуклонное прогрессирование заболевания. Констатировано значительное отставание в росте (рост 102 см, масса тела 23,5 кг), нарастание скелетных деформаций позвоночника, конечностей, суставов, грудной клетки, выраженные дистрофические изменения в телах позвонков. Кроме того, выявлены изменения органов зрения (помутнение роговицы) и органов желудочно-кишечной системы (гепатомегалия, кальцинаты в печени). Пациент передвигался с помощью коляски. Интеллектуальное развитие сохранное с некоторым опережением возраста.

Полный ДНК-анализ гена *GALNS* проведен в возрасте 10 лет в лаборатории Наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова. В гене *GALNS* были обнаружены две миссенс-мутации в компаунд гетерозиготном состоянии – p.Gly44Val/p.Trp230Arg (c.131G>T/c.688T>A).

**Лечение.** В возрасте 12 лет по жизненным показаниям начата ферментозаместительная терапия препаратом Вимизайм (элосульфаз альфа, *elosulfase alfa*, БиоМарин Интернэшнл) в рекомендованной дозе 2,0 мг/кг еженедельно (62 мг при массе тела 31 кг), внутривенной инфузией, медленно. Премедикация осуществлялась супрастином внутримышечно. В начале инфузии была однократная рвота. Впоследствии в премедикация использовался тавегил, также были добавлены метипред мышечно, ранитидин внутрь.

До начала ферментозаместительной терапии клиническая симптоматика заболевания соответствовала признакам тяжелой формы синдрома Моркио. Кроме типичных признаков, таких как низкий рост, короткая шея, килевидная деформация грудной клетки I–II сте-

пени, вальгусная деформация коленных суставов, увеличение объема и тугоподвижность крупных суставов, гиперподвижность межфаланговых суставов, крупные черты лица, умеренная гепатоспленомегалия, помутнение роговицы и тугоухость на фоне сохранного интеллекта, у пациента наблюдалась выраженная мышечная гипотония, приведшая к необходимости постоянного использования инвалидной коляски.

Через 6 мес терапии элосульфазой альфа наблюдалась положительная динамика самочувствия и состояния ребенка. Отмечалось уменьшение размеров «четок» и «браслеток», нормализация размеров печени и селезенки, а также повышение мышечного тонуса. Последнее, по всей вероятности, позволило пациенту опираться на ноги и самостоятельно стоять, придерживаясь за опору, в течение нескольких минут (рис. 1).

С конца февраля 2016 г. и по настоящее время ферментозаместительная терапия проводится в дневном стационаре Медико-генетического центра ГАУ РС(Я) «РБ№1-НЦМ». Следует отметить хорошую переносимость терапии. В динамике отмечается

улучшение показателей выносливости, мелкой моторики. Отмечены положительная динамика изменений сердечно-сосудистой системы и паренхиматозных органов (отсутствие висцеромегалии), однако костно-суставные изменения сохраняются. Спинальный стеноз и деформации позвоночника фактически ухудшились в течение 54 мес терапии, хотя морфологических изменений конечностей за тот же период не обнаружено (см. таблицу, рис. 2).

После заочной консультации с зарубежными коллегами по данным серии последовательных МРТ-снимков пациента в возрасте 15–17 лет, в связи с выявленными нарушениями по жизненным показаниям рекомендована комплексная операция на шейном отделе позвоночника по поводу миелопатии и стеноза позвоночного канала, операция по реконструкции трахеи и операция на нижних конечностях. Однако после заочных консультаций в ведущих федеральных клиниках России из Научно-исследовательского клинического института педиатрии, Российской детской клинической больницы, Нацио-



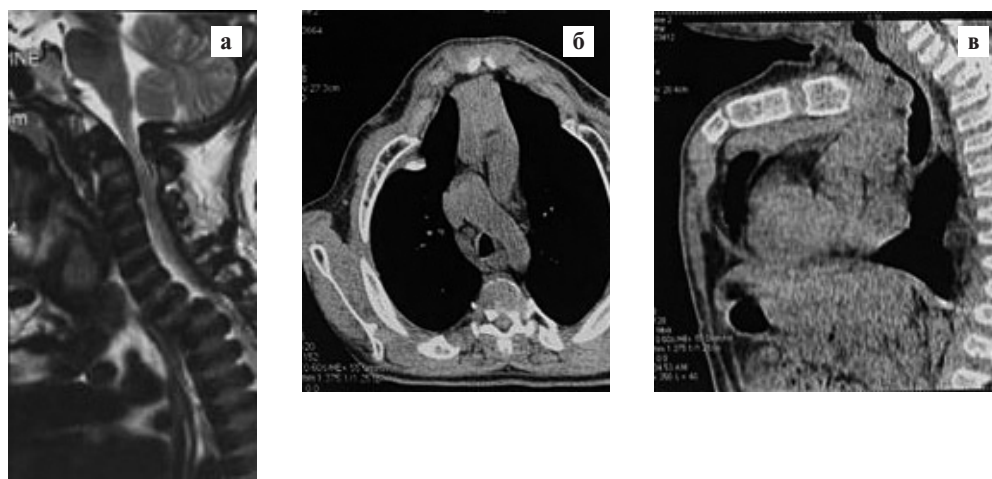
Рис. 1. Подросток с редким лизосомным заболеванием — мукополисахаридозом типа IV A (синдромом Моркио А).

а — до начала ферментозаместительной терапии элосульфазой альфа, передвижение только в инвалидной коляске; б — через 6 мес после начала ферментозаместительной терапии, восстановление способности самостоятельно стоять в течение нескольких минут. (Изображения публикуются после получения информированного согласия родителей пациента).

Fig. 1. A teenager with a severe lysosomal disease — mucopolysaccharidosis type IV A (Morquio A syndrome).

a — before enzyme replacement therapy with elosulfase alfa, moving only in a wheelchair; б — after 6 months of enzyme replacement therapy, restored the ability for maintaining in standing position during several minutes. (The images are published after receiving informed consent from the patient's parents).





**Рис. 2.** а – МРТ краниовертебрального + шейного + грудного отделов позвоночника. Визуализируется стеноз и миелопатия на уровне краниовертебрального перехода. На уровне Th1–Th2 позвонков отмечается ретролистез. По данным МРТ позвоночника отмечается тотальная платиспондилия; б – КТ грудной клетки. Отмечается выраженная килевидная деформация грудной клетки; в – КТ трахеи, грудной клетки и грудного отдела позвоночника. Визуализируется деформация трахеи со стенозом на уровне с/3 ее размера; выраженная килевидная деформация грудной клетки; тотальная платиспондилия позвонков на уровне грудного отдела позвоночника, смещение Th1–Th2 позвонков.

**Fig. 2.** а – MRI of the craniovertebral + cervical + thoracic region of the spine. Stenosis and myelopathy were seen at the craniovertebral junction level. At the Th1–Th2 vertebrae level, retrolisthesis was noted. By the spine MRI total platyspondylia was detected; б – CT image of the chest. There was a pronounced pigeon chest (pectus carinatum); в – CT of the trachea, chest, and thoracic spine. Trachea deformation with stenosis at c/3 level was noted; pronounced pigeon chest; total vertebral platyspondylia at the thoracic spine level, Th1–Th2 vertebrae displacement.

нального медицинского исследовательского центра детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера получены рекомендации, исключающие возможность комплексного хирургического вмешательства

В возрасте 17 лет у пациента участились заболевания дыхательных путей: бронхиты с обструкцией, бронхопневмонии. В настоящее время в возрасте 18 лет больной продолжает получать еженедельно ферментозаместительную терапию препаратом элосульфаз альфа в дозе 2 мг/кг еженедельно. Пациент имеет диспропорциональное телосложение с дефицитом массы тела и роста: масса 35 кг, рост 122 см. Отмечаются характерные множественные деформации грудной клетки, позвоночника, верхних и нижних конечностей, короткая шея; передвигается на коляске. Интеллект сохранен. Кроме того, наблюдаются клинические проявления поражения органов зрения: дистрофия роговицы обоих глаз и гиперметропический астигматизм.

## Обсуждение

Всего несколько лет назад лечение синдрома Моркио в основном ограничивалось симптоматической поддержкой, медикаментозным лечением симптомов, физиотерапией, хирургической коррекцией и реабилитацией. Ферментозаместительная терапия (элосульфаз альфа, Вимизайм) была одобрена в FDA 14 февраля 2014 г., а 20 февраля того же года Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендовало ее клиническое применения для тех же показаний. В России препарат получил регистрацию

лишь к концу 2018 года. Несмотря на то что терапия наиболее эффективна для больных детей, исследования с участием взрослых и даже пожилых пациентов также показали высокую эффективность [21].

В статье приведен клинический пример почти 5-летнего наблюдения за пациентом с тяжелой формой синдрома Моркио А при ферментозаместительной терапии препаратом элосульфаз альфа. Лечение было начато в возрасте 12 лет. Тяжелая форма заболевания была диагностирована на основании совокупности клинических признаков и результатов лабораторных исследований: повышение почечной экскреции кератансульфата, снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатсульфатазы, наличие двух миссенс-мутаций в гене *GALNS*.

Данные о клиническом применении препарата элосульфаз альфа в России крайне ограничены по причине его недавнего одобрения, что делает наш отчет чрезвычайно ценным. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что этот клинический случай – первый опыт применения ферментозаместительной терапии для лечения мукополисахаридоза IV A на территории России: терапия была начата по жизненным показаниям в 2015 г., задолго до регистрации препарата в РФ.

В настоящее время доступные «Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз IV типа у детей» в редакции 2016 г. не содержат информации о ферментозаместительной терапии. Одним из немногочисленных официальных документов, содержащих рекомендации по ферментозаместительной терапии, оказались «Методические рекомендации по ранней диагностике

Таблица. Клиническое течение заболевания у пациента с синдромом Моркио  
Table. The clinical course of the disease in a patient with Morquio syndrome

Показатель	До ФЗТ	6 мес ФЗТ	10 мес ФЗТ	54 мес ФЗТ
Рост	102 см	—	—	122 см
Спинальный стеноз	Стеноз на уровне C <sub>II</sub> ; стеноз на уровне Th <sub>XI</sub> (МРТ)	Стеноз краниовертебрального перехода с максимальным сагиттальным диаметром 4 мм; стеноз на уровне Th <sub>I-II</sub> ; стеноз на уровне Th <sub>XI</sub> (МРТ)	Стеноз спинномозгового канала (КТ)	Стеноз на уровне C <sub>I-II</sub> и Th <sub>I-II</sub> (МРТ)
Деформации позвоночника	Изгиб на уровне C <sub>VII</sub> –Th <sub>I</sub> , образующие изгиба на уровне грудных позвонков Th <sub>I-II</sub> (МРТ)	Признаки нестабильности в области краниовертебрального перехода в анте- и ретрофлексию (КТ); сгиб на уровне грудных позвонков Th <sub>I-II</sub> (МРТ)	Смещение дуги и зубчатого отростка первого шейного позвонка; ретролистез в области Th <sub>I</sub> –Th <sub>II</sub> ; килевидная деформация грудной клетки (КТ)	Диспластические изменения тел позвонков; Os odontoides; антеспондилолистез позвонка Th <sub>I</sub> (МРТ)
Платиспондиллия	Всего позвоночника (МРТ)	Всего позвоночника (МРТ)	На уровне краниовертебрального перехода (КТ)	
Миелопатия	—	На уровне краниовертебрального перехода (МРТ)	На уровне краниовертебрального перехода (КТ)	Компрессионная миелопатия шейного сегмента спинного мозга на уровне C <sub>I-II</sub> (МРТ)
Электромиография	Признаки функционального поражения волокон заднего столба в зоне краниовертебрального перехода	Прогрессирующее сужение в месте краниовертебрального перехода, электрофизиологические изменения центрального времени проведения, значительное ухудшение субкортикального потенциала	Поражение тяжелой степени задних канатиков в краниовертебральном переходе, с ухудшением в динамике	
Плетизмография	—	Изменения функции легких с признаками обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляции	Относительное улучшение показателей	—
Эхокардиография	—	—	Недостаточность митрального клапана	Регургитация митрального клапана 1-й степени, регургитация аортального клапана 1-й степени
Деформации других органов			Стеноз трахеи на уровне верхней апертуры грудной клетки; смещение трахеи вправо (КТ)	

Примечание. ФЗТ – ферментозаместительная терапия; МРТ – магнитно-резонансная томография; КТ – компьютерная томография.

мукополисахаридозов», составленные Ассоциацией медицинских генетиков в 2019 г. Все это подчеркивает недостаточность информации о современных препаратах и важность освещения клинического случая.

Результаты клинических испытаний показали, что элосульфаз альфа хорошо переносится и позволяет повысить выносливость, стабилизировать фор-

сированную жизненную емкость легких (FVC), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV<sub>1</sub>) и индекс массы левого желудочка [17, 22, 23]. Данные исследований подтверждают, что элосульфаз альфа позволяет пациентам сохранить или даже восстановить способность к самостоятельному передвижению, однако возникшие поражения костной системы

невозможно обратить вспять. В представленном клиническом примере на фоне ферментозаместительной терапии мы отмечаем улучшение показателей выносливости и мелкой моторики. Через 6 мес терапии элосульфазой альфа пациент мог опираться на ноги и стоять с опорой в течение нескольких минут. Следует также упомянуть некоторую положительную динамику изменений органов сердечно-сосудистой системы и отсутствие висцеромегалии.

Мукополисахаридоз IV А характеризуется значительной дисплазией скелета, и поэтому наиболее ожидаемым терапевтическим эффектом является воздействие на поражения костей и хрящей. К сожалению, пока нет сообщений о влиянии ферментозаместительной терапии на разрешение скелетных поражений у пациентов. Следовательно, методы физиотерапевтической и хирургической коррекции сохраняют свою актуальность. Как и во всех ранее опубликованных отчетах о терапии элосульфазой альфа, мы также наблюдали сохранение, а в некоторых аспектах и прогрессирование костно-суставных изменений в рамках основного заболевания (см. таблицу).

Пациенты с мукополисахаридозом IV А имеют комплекс ортопедических проблем, таких как множественный дизостоз, нестабильность в краниоцервикальной области, стеноз позвоночного канала с развитием миелопатии, прогрессирующие контрактуры крупных суставов. Хирургическую коррекцию ортопедических изменений, в частности позвоночника, необходимо рассматривать не только как реабилитацию, но и как купирование витальных осложнений [24–26].

Пациент М.В. был консультирован ортопедами не только в российских клиниках, но и в одной из клиник США. Учитывая наличие у больного обструкции дыхательных путей на фоне частых бронхитов, деформации трахеи, заболевания сердечно-сосудистой системы, атлантоаксиальной нестабильности, стеноза позвоночного канала (до 4 мм) и миелопатии на уровне краниовертебрального перехода, прогрессирования вальгусной деформации нижних конечностей, и на фоне этого усугубления неврологического и ортопедического статуса, пациенту по жизненным показаниям предложили продленную декомпрессию с одномоментной стабилизацией затылка и шейного отдела позвоночника, формирование заднего спондилодеза ауторобром. Вторым этапом было предложено выполнение коррекции вальгусной деформации нижних конечностей.

Деформация трахеи, заболевания сердечно-сосудистой системы имеют высокий риск развития осложнений во время анестезии (обструкция дыхательных путей, трудности или неудачи при интубации, необходимость экстренной трахеостомии после экстубации). Нестабильность на уровне краниовертебрального перехода может привести во время интубации к повреждению спинного мозга, парезу/плегии,

летальному исходу [27, 28]. Родители пациента отказались от оперативного лечения ввиду высокого риска развития интраоперационных осложнений.

С позиции синдромальной оценки патологии шейного отдела позвоночника при мукополисахаридозах следует выделить три синдрома: 1) стеноз; 2) нестабильность; 3) их сочетание. Сочетание этих синдромов и вариантов деформации позвоночника, которые могут вызывать вторичные неврологические проявления, варьирует в зависимости от типа мукополисахаридоза [1, 29]. Большинство авторов придерживаются мнения о необходимости раннего лечения краниовертебрального стеноза при мукополисахаридозах, до развития необратимой дисфункции спинного мозга [30, 31].

Трудно определить оптимальные сроки для вмешательства, поскольку потенциальные преимущества декомпрессии должны быть соотнесены с высокими рисками, связанными с анестезией и хирургическим вмешательством. Более того, степень компрессии не обязательно коррелирует с неврологическими проявлениями. Наличие признаков и симптомов миелопатии служит абсолютным показанием к операции. Относительными показаниями являются выраженная нестабильность (>8 мм) и изменение в спинном мозге (очаги миелопатии) по данным МРТ [32, 33]. Минимальное пространство позвоночного канала, необходимое для нормального функционирования спинного мозга, не установлено. Поэтому следует использовать рекомендованные шкалы оценки стеноза при мукополисахаридозе IV А для определения показаний к краниовертебральной декомпрессии [32]. Ключевой в раннем скрининге вертебрального синдрома является оценка неврологического и двигательного статуса пациента. Наиболее валидными шкалами признаны модифицированная шкала Японской ортопедической ассоциации mJOA (JOAScore), шкалы Нурика (Nurickscale), тест с 6-минутной ходьбой, тест с 3-минутной ходьбой.

Отягощение неврологического статуса и ухудшение качества жизни на фоне подтвержденного стеноза и нестабильности, а также прогрессирование деформации позвоночника обуславливают прогностически жизненные показания к хирургической коррекции. Декомпрессия и окципитоспондилодез показаны пациентам с нестабильностью и стенозом на уровне краниовертебрального перехода. При наличии признаков обоих синдромов требуется решение ортопедических и нейрохирургических задач одновременно. В представленном клиническом случае не были применены хирургические методы лечения, что в значительной степени связано с тяжелой формой заболевания, при которой хирургическое вмешательство характеризуется высоким риском.

Низкий рост — наиболее важный и измеримый признак скелетной дисплазии при мукополисахаридозе IV А. При оценке антропометрических данных

у 128 пациентов мужского и женского пола с тяжелыми формами этого заболевания даже при раннем начале ферментозаместительной терапии в возрасте до 5 лет не наблюдалось значительного улучшения показателей роста тела. Пациенты вне зависимости от получения терапии достигали своего конечного роста примерно к 10 годам. На фоне ферментозаместительной терапии у больных отмечалось снижение пубертатного всплеска роста, как и у пациентов без терапии [20]. Представленный нами клинический пример также подтверждает эту тенденцию, хотя решающее значение может иметь достаточно позднее начало ферментозаместительной терапии у этого ребенка в возрасте 12 лет. В настоящее время к возрасту 18 лет пациент имеет рост 122 см, что соответствует средним показателям для больных с синдромом Моркио.

Следует отметить, что даже в случае терапии элосульфазой альфа у пожилых пациентов через 18 мес они смогли восстановить способность к самостоятельному хождению, отмечали уменьшение боли и усталости [21]. Полученные данные указывают

на положительное влияние ферментозаместительной терапии, подтверждают важность раннего начала лечения и необходимость его продолжения в течение всей жизни пациента [34]. Нельзя забывать, что пациенты с синдромом Моркио сохраняют нормальный интеллект [6] и повышение качества жизни для них крайне важно.

### Заключение

Мы привели клиническое наблюдение больного с классической, тяжелой формой мукополисахаридоза IV A. Ферментозаместительная терапия препаратом элосульфазой альфа хорошо переносилась, и у пациента наблюдалось улучшение висцеральных симптомов. Тем не менее скелетная дисплазия не может быть обращена вспять или замедлена этой терапией. Поражения скелета и связанные с ними нарушения в работе нервной системы должны регулярно и тщательно оцениваться многопрофильной командой медицинских специалистов с тем, чтобы пациенты своевременно могли получать другие виды лечения, в том числе хирургическое.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Khan S., Almeciga-Diaz C.J., Sawamoto K., Mackenzie W.G., Theroux M.C., Pizarro C. et al. Mucopolysaccharidosis IV A and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab* 2017; 120(1–2): 78–95. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.007
- Rivera-Colon Y., Schutsky E.K., Kita A.Z., Garman S.C. The structure of human GALNS reveals the molecular basis for mucopolysaccharidosis IV A. *J Mol Biol* 2012; 423(5): 736–51. DOI: 10.1016/j.jmb.2012.08.020
- Tamarozzi E.R., Torrieri E., Semighini E.P., Giuliatti S. In silico analysis of mutations occurring in the protein N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS) and causing mucopolysaccharidosis IV A. *Genet Mol Res* 2014; 13(4): 10025–34. DOI: 10.4238/2014.November.28.7
- Tuysuz B., Alkaya D.U., Toksoy G., Gunes N., Yildirim T., Bayhan I.A., Uyguner Z.O. Mutation spectrum and pivotal features for differential diagnosis of Mucopolysaccharidosis IV A patients with severe and attenuated phenotype. *Gene* 2019; 704: 59–67. DOI: 10.1016/j.gene.2019.04.026
- Sukegawa K., Nakamura H., Kato Z., Tomatsu S., Montano A.M., Fukao T. et al. Biochemical and structural analysis of missense mutations in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase causing mucopolysaccharidosis IV A phenotypes. *Hum Mol Genet* 2000; 9(9): 1283–1290
- Montano A.M., Tomatsu S., Gottesman G.S., Smith M., Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis* 2007; 30(2): 165–174. DOI: 10.1007/s10545-007-0529-7
- Khan S.A., Peracha H., Ballhausen D., Wiesbauer A., Rohrbach M., Gautschi M. et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2017; 121(3): 227–240. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016
- Leadley R.M., Lang S., Misso K., Bekkering T., Ross J., Akiyama T. et al. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 173. DOI: 10.1186/s13023-014-0173-x
- Nelson J., Crowhurst J., Carey B., Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A* 2003; 123A(3): 310–313
- <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-mukopolisakharidoz-iv-tipa-u-detei-utv-minzdravom> (Ссылка активна на 25.05.2021)
- Melbouci M., Mason R.W., Suzuki Y., Fukao T., Orii T., Tomatsu S. Growth impairment in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2018; 124(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.03.004
- Montano A.M., Tomatsu S., Brusius A., Smith M., Orii T. Growth charts for patients affected with Morquio A disease. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(10): 1286–1295. DOI: 10.1002/ajmg.a.32281
- Tomatsu S., Montano A.M., Oikawa H., Smith M., Barreira L., Chinen Y. et al. Mucopolysaccharidosis type IV A (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12(6): 931–945. DOI: 10.2174/138920111795542615
- Sawamoto K., Suzuki Y., Mackenzie W.G., Theroux M.C., Pizarro C., Yabe H. et al. Current therapies for Morquio A syndrome and their clinical outcomes. *Expert Opin Orphan Drugs* 2016; 4(9): 941–951. DOI: 10.1080/21678707.2016.1214572
- Tomatsu S., Sawamoto K., Shimada T., Bober M.B., Kubasiki F., Yasuda E. et al. Enzyme replacement therapy for treating mucopolysaccharidosis type IV A (Morquio A syndrome): effect and limitations. *Expert Opin Orphan Drugs* 2015; 3(11): 1279–1290. DOI: 10.1517/21678707.2015.1086640
- Lyseng-Williamson K.A. Elosulfase Alfa: a review of its use in patients with mucopolysaccharidosis type IV A (Morquio A syndrome). *BioDrugs* 2014; 28(5): 465–475. DOI: 10.1007/s40259-014-0108-z
- Lin H.Y., Chuang C.K., Ke Y.Y., Hsu C.C., Chiu P.C., Niu D.M. et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy for Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IV A. *Pediatr Neonatol*. 2019; 60: (3): 342–343



18. Regier D.S., Tanpaiboon P. Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IV A. *Appl Clin Genet* 2016; 9: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S69080
19. Qi Y., Musson D.G., Schweighardt B., Tompkins T., Jesaitis L., Shaywitz A.J. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of elosulfase alfa, an enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53(12): 1137–1147. DOI: 10.1007/s40262-014-0173-y
20. Doherty C., Stapleton M., Piechnik M., Mason R.W., Mackenzie W.G., Yamaguchi S. et al. Effect of enzyme replacement therapy on the growth of patients with Morquio A. *J Hum Genet* 2019; 64(7): 625–635. DOI: 10.1038/s10038-019-0604-6
21. Erazo-Narvaez A.F., Munoz-Vidal J.M., Rodriguez-Velez G.H., Acosta-Aragon M.A. 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: 10.1016/j.ymgmr.2020.100679
22. Hendriksz C., Santra S., Jones S.A., Geberhiwot T., Jesaitis L., Long B. et al. Safety, immunogenicity, and clinical outcomes in patients with Morquio A syndrome participating in 2 sequential open-label studies of elosulfase alfa enzyme replacement therapy (MOR-002/MOR-100), representing 5 years of treatment. *Mol Genet Metab* 2018; 123(4): 479–487. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.02.011
23. Hendriksz C.J., Giugliani R., Harmatz P., Mengel E., Guffon N., Valayannopoulos V. et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Mol Genet Metab* 2015; 114(2): 178–185. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.08.012
24. Alden T.D., Amartino H., Dalla Corte A., Lampe C., Harmatz P.R., Vedolin L. Surgical management of neurological manifestations of mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab* 2017; 122s: 41–48. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.09.011
25. Bekmez S., Demirkiran H.G., Dede O., Ismayilov V., Yazici M. Surgical Management of Progressive Thoracolumbar Kyphosis in Mucopolysaccharidosis: Is a Posterior-only Approach Safe and Effective? *J Pediatr Orthoped* 2018; 38(7): 354–359. DOI: 10.1097/BPO.0000000000000826
26. Williams N., Cundy P.J., Eastwood D.M. Surgical Management of Thoracolumbar Kyphosis in Patients With Mucopolysaccharidosis: A Systematic Review. *Spine* 2017; 42(23): 1817–1825. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002242
27. Dohrmann T., Muschol N.M., Sehner S., Punke M.A., Haas S.A., Roehrer K. et al. Airway management and perioperative adverse events in children with mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses: A retrospective cohort study. *Paediatr Anaesthesia* 2020; 30(2): 181–190. DOI: 10.1111/pan.13787
28. Madoff L.U., Kordun A., Cravero J.P. Airway management in patients with mucopolysaccharidoses: The progression toward difficult intubation. *Paediatr Anaesthesia* 2019; 29(6): 620–627. DOI: 10.1111/pan.13640
29. Borgo A., Cossio A., Gallone D., Vittoria F., Carbone M. Orthopaedic challenges for mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr* 2018; 44(Suppl 2): 123. DOI: 10.1186/s13052-018-0557-y
30. Krenzlin H., Ta-Chih T., Lampe C., Lampe C., Knuf M., Horn P., Schwarz M. Stand-alone craniocervical decompression is feasible in children with mucopolysaccharidosis type I, IV A, and VI. *Spine J* 2018; 18(8): 1455–1459. DOI: 10.1016/j.spinee.2018.04.002
31. Tomatsu S., Mackenzie W.G., Theroux M.C., Mason R.W., Thacker M.M., Shaffer T.H. et al. Current and emerging treatments and surgical interventions for Morquio A syndrome: a review. *Res Rep Endocr Disord* 2012; 2012(2): 65–77. DOI: 10.2147/RRED.S37278
32. Leone A., Rigante D., Amato D.Z., Casale R., Pedone L., Magarelli N., Colosimo C. Spinal involvement in mucopolysaccharidoses: a review. *Childs Nerv Syst* 2015; 31(2): 203–212. DOI: 10.1007/s00381-014-2578-1
33. Terai H., Nakamura H. Surgical Management of Spinal Disorders in People with Mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci* 2020; 21(3): 1171. DOI: 10.3390/ijms21031171
34. Hughes D., Giugliani R., Guffon N., Jones S.A., Mengel K.E., Parini R. et al. Clinical outcomes in a subpopulation of adults with Morquio A syndrome: results from a long-term extension study of elosulfase alfa. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 98. DOI: 10.1186/s13023-017-0634-0

Поступила: 17.04.21

Received on: 2021.04.17

*Компания BioMarin Pharmaceutical Inc., производитель / держатель лицензии препарата элосульфазы альфа, взяла на себя расходы по участию медицинского писателя при работе над данной статьей. Компания BioMarin Pharmaceutical Inc. принимала участие в принятии решения о представлении данной статьи для публикации, но не участвовала в сборе или интерпретации данных.*

*BioMarin Pharmaceutical Inc., manufacturer/licensee of elosulfase alfa, contributed towards the medical writing costs for this report. BioMarin Pharmaceutical Inc. was involved in the decision to submit this case report for publication but did not have a role in the collection or interpretation of data.*

*Изображения публикуются после получения информированного согласия родителей пациента.*

*The images are published after receiving informed consent from the patient's parents.*

**Конфликт интересов:**

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие иного возможного конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

**Conflict of other possible of interest:**

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.*