

# МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ IVA ТИПА У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А. В. Бурлуцкая, Н. В. Савельева\*, Г. В. Науменко

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия*

## АННОТАЦИЯ

**Введение.** Мукополисахаридоз IVA типа (синдром Моркио) — это генетическое заболевание, относящееся к редким лизосомным болезням накопления. Из-за редкости этот синдром диагностируется достаточно поздно, когда уже имеются грубые изменения со стороны опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы, приводящие к инвалидизации и выраженному снижению качества жизни. На сегодняшний день существует заместительная терапия рекомбинантным ферментом — человеческой N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазой (элосульфаза альфа).

**Описание клинических случаев.** Пациенты, родные брат и сестра, 10 и 8 лет соответственно, поступили с жалобами на отставание в росте, деформацию позвоночника, грудной клетки, суставов, снижение слуха и остроты зрения, плохую переносимость физических нагрузок. Из анамнеза известно, что у мальчика первые проявления заболевания появились на первом году жизни, в дальнейшем прогрессировали, наблюдался с диагнозом «спондилодисплазия». Умственное развитие не страдало. Диагноз верифицирован только в возрасте 7 лет в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ Здоровья Детей» Минздрава России), где в результате молекулярно-генетического исследования были выявлены 2 мутации в гене GALNS (g.88909227 C>A и g.88884454G>A в гетерозиготном состоянии), а при энзимодиагностике — резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы. Регулярную заместительную терапию (элосульфаза альфа) мальчик стал получать с 8 лет.

У младшей сестры в периоде новорожденности кардиомегалия, не исключались врожденный кардит и кардиомиопатия. Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата появились к 3–4 годам. И в возрасте 5 лет, одновременно с братом, выявлены такие же мутации в гене GALNS и резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы. А регулярную заместительную терапию девочка стала получать с 6 лет. На фоне данной терапии отмечена положительная динамика: дети стали активнее, увеличилась мышечная сила, значительно снизились темпы прогрессирования изменений костно-мышечной системы.

**Заключение.** Представленные клинические случаи синдрома Моркио показывают сложность и долгий путь диагностического поиска. На современном этапе существует заместительная терапия, поэтому необходимо как можно раньше выявить заболевание. А при своевременно начатой терапии заболевание не прогрессирует, улучшаются качество и длительность жизни пациентов.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз IV A тип, синдром Моркио, дети, лизосомная болезнь накопления, ферментная заместительная терапия

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Бурлуцкая А.В., Савельева Н.В., Науменко Г.В. Мукополисахаридоз IVA типа у детей: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(1): 119–131. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-119-131>

Поступила 19.07.2021

Принята после доработки 09.10.2021

Опубликована 25.02.2022

## MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE IVA IN CHILDREN: CLINICAL CASES

Alla V. Burlutskaya, Natalya V. Savel'eva\*, Galina V. Naumenko

*Kuban State Medical University,  
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

### ABSTRACT

**Background.** Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome) is a rare genetic lysosomal storage disease. Due to rarity, the syndrome is typically diagnosed at a later stage of gross affections of musculoskeletal and central nervous systems, leading to disability and a markedly reduced quality of life. A replacement therapy is nowadays available with recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (elosulfase alfa) enzyme.

**Clinical cases description.** Two siblings, 10-yr male and 8-yr female, were admitted with complaints of growth retardation, deformity of the spine, thorax and joints, impaired hearing and visual acuity, poor tolerance to exercise. In the boy's medical history, first manifestations appeared in the first year of life and progressed gradually; the patient was being observed as spondylodysplastic. Mental development was unaffected. The diagnosis was confirmed only by age of 7 at the National Medical Research Center for Children's Health Federal State Autonomous Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation. Genotyping revealed two SNP mutations in gene *GALNS* (g.88909227C>A and g.88884454G>A in heterozygous state), and enzymatic assays — a severely reduced N-acetylgalactosamin-6-sulfatase activity. A routine elosulfase alfa replacement therapy has been received since 8-year age.

The younger sister had neonatal cardiomegaly; congenital carditis and cardiomyopathy not excluded. Musculoskeletal affections developed by age of 3–4 years. By age of 5 and simultaneously with brother, the same *GALNS* mutations and severely impaired N-acetylgalactosamine-6-sulfatase activity were detected. A replacement therapy has been routinely received since 6-year age. The therapy triggered positive dynamics of restoring activity and muscle strength in both children, as well as significantly abating the musculoskeletal affection progress.

**Conclusion.** The clinical cases of Morquio syndrome presented demonstrate its long-term and complex diagnosis. A replacement therapy is nowadays available, which warrants an earliest disease detection to halt progression and improve the patient's life quality and expectancy.

**Keywords:** mucopolysaccharidosis type IVA, Morquio syndrome, children, lysosomal storage disease, enzyme replacement therapy

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Burlutskaya A.V., Savel'eva N.V., Naumenko G.V. Mucopolysaccharidosis type iva in children: Clinical cases. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(1): 119–131. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-1-119-131>

Submitted 19.07.2021

Revised 09.10.2021

Published 25.02.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — это группа редких лизосомных болезней накопления, которые обусловлены нарушением обмена гликозаминогликанов (ГАГ). Причиной каждого МПС является генетически обусловленный дефицит определенного лизосомного фермента, участвующего в разрушении ГАГ [1].

В литературе описано 7 типов МПС, которые названы в честь ученых, впервые описавших эти заболевания. МПС I типа: синдром Гурлера, синдром Гурлера — Шейе, синдром Шейе; II типа — синдром Хантера; III типа — синдром Санфилиппо А, В, С, D; IV тип — синдром Моркио А, В; VI тип — синдром Марото — Лами; VII тип — синдром Слай и IX тип — синдром Натовикс [2, 3]. В основном МПС (кроме МПС II типа) наследуются по аутосомно-рецессивному типу и с равной частотой встречаются у мальчиков и девочек. МПС II типа — это X-сцепленное рецессивное заболевание, которое развивается у мальчиков, хотя в литературе описаны отдельные случаи и у девочек [1].

Накопление ГАГ в лизосомах различных тканей сопровождается разнообразными системными проявлениями: поражением опорно-двигательного аппарата, сердца, нервной системы, органа зрения и слуха и др. Это приводит к прогрессирующему ухудшению функции внутренних органов, тяжелому течению и неблагоприятному прогнозу чаще всего в детском или подростковом возрасте [4, 5].

В нашем клиническом случае мы представляем пациентов с МПС IV типа (синдром Моркио). Впервые его описал в 1929 году педиатр из Уругвая Луис Моркио. Он сообщил о четырех шведских братьях и сестрах с уникальной скелетной дисплазией [6, 7]. МПС IV типа наследуется аутосомно-рецессивным путем. Частота синдрома Моркио в популяции составляет 1 на 76–216,4 тыс. человек [3, 8].

Мутации в генах GALNS и GLB1, локализованных на 16q24.3 и 3 p22.3, ведут к снижению активности лизосомальных ферментов галактозамин 6-сульфат сульфатазы (МПС IV тип А) и β-галактозидазы (МПС IV тип В) [2]. При данном типе заболевания происходит активное аккумулялирование ГАГ — кератан сульфата [6]. Известно более 200 мутаций, формирующих МПС IVA типа и 22 мутации, приводящие к МПС IVB типа [2].

Для синдрома Моркио характерен костно-суставной фенотип: преимущественно поражается костно-суставная система в виде множественного дизостоза, скелетной дисплазии (вальгусная

деформация нижних конечностей, «килевидная» грудная клетка, веслообразные ребра, кифосколиоз, нестабильность атланта-аксиального соединения), гипермобильности суставно-связочного аппарата [5, 7, 9, 10]. Интеллектуальное развитие детей с МПС IV типа не страдает [2].

Для патогенетической терапии МПС IVA типа с 2014 года применяют рекомбинантную форму фермента человеческой N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы — элосульфазу альфа [7, 11, 12]. В настоящее время этот препарат используется в США, европейских странах и других развитых странах. В нашей стране элосульфазу альфа применяется с 2014 года. Согласно инструкции этот препарат вводится внутривенно капельно из расчета 2 мг/кг массы тела 1 раз в неделю.

Элосульфазу альфа, как правило, назначается, когда уже имеются грубые и прогрессирующие деформации опорно-двигательного аппарата, изменения со стороны внутренних органов. Тем не менее многочисленные исследования показали эффективность данной терапии: значительно замедлялось прогрессирование скелетных изменений, улучшались двигательная способность и качество жизни пациентов [12, 13].

В 2014 и 2016 гг. появились первые публикации об успешной аллогенной трансплантации костного мозга больным с синдромом Моркио [7]. Пока это единичные наблюдения, но эффективность этого лечения неоспорима — у пациентов также значительно снижались темпы прогрессирования заболевания.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

### Информация о пациенте

Пациент И., 10 лет (2011 года рождения), наблюдается в педиатрическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница г. Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК). В марте 2021 года в плановом порядке поступил в отделение для контрольного обследования и заместительной терапии. При поступлении отмечались жалобы на задержку физического развития и низкий рост; деформацию позвоночника, грудной клетки и суставов; снижение слуха; снижение зрения, плохую переносимость физической нагрузки.

*Анамнез заболевания.* С рождения у мальчика отмечались особенности фенотипа: укорочение шеи, разворот реберной дуги наружу, деформация грудной клетки, асимметрия ягодичных складок, деформация лучезапястных и пястно-

фаланговых суставов, диффузная гипотония. Осмотрен ортопедом в 1 месяц, патологии выявлено не было. На Эхо-КГ выявлено открытое овальное окно и уплотнение створок клапанов. В возрасте 1 года в связи с прогрессированием кифотической деформации позвоночника и вальгусной деформации нижних конечностей повторно консультирован ортопедом по месту жительства и выставлен диагноз: спондилодисплазия, грудопоясничная кифосколиоз I–II степени, дисплазия тазобедренных суставов, 2-сторонняя *coxa valga*, торсионный подвывих головок бедер, вальгусная установка стоп. С этим диагнозом осмотрен генетиком и впервые заподозрен МПС. Но при обследовании в медико-генетической консультации характерных изменений в анализах мочи (повышение гликозаминогликанов) выявлено не было, рекомендовано динамическое наблюдение. В связи с прогрессированием ортопедической патологии в возрасте 4-х лет повторно консультирован генетиком. Также обследован в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой), выставлен диагноз: спондило-эпифизарная дисплазия. Кроме того, мальчик наблюдался лор-врачом по поводу гиперплазии аденоидов, частых аденоидитов и отитов, тугоухости, а также офтальмологом по поводу снижения остроты зрения (астигматизм). В умственном развитии ребенок не отставал.

В возрасте 6 лет (2017 год) появилась мышечная слабость, стал терять равновесие. Повторно консультирован генетиком в медико-генетической консультации г. Краснодара. В связи с подозрением на МПС IV и VI типов исследованы гликозаминогликаны в моче (норма), активность ферментов арилсульфатазы B, N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы и бета-D-галактозидазы (все в пределах нормы). Кроме того, была проведена энзимодиагностика в лаборатории при Университете в г. Гамбург (Германия), в результате чего исключены МПС I, II, VI и IVB типов. Методом таргетного секвенирования проведен анализ 123 генов, ответственных за костную патологию: выявлены нарушения нуклеотидной последовательности GALNS: NM\_000512: exon2: c.G131T:p.G44V в гетерозиготном состоянии. Второго мутантного аллеля не обнаружено. На основании этого не исключался МПС IV тип, аутосомно-рецессивный тип наследования.

В июле 2018 года в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения

Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, г. Москва) проведено молекулярно-генетическое исследование: выявлены нуклеотидная замена g.88909227 C>A в гетерозиготном состоянии и нуклеотидная замена g.88884454G>A в гетерозиготном состоянии в гене GALNS. Также была выполнена повторная энзимодиагностика: выявлено резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (0,01, при норме 0,5–10 мкМ/л/час). В связи с этим была проведена врачебная комиссия специалистов Центра: выставлен диагноз МПС IVA тип и принято решение, что пациенту необходимо по жизненным показаниям назначение ферментозаместительной терапии препаратом элосульфаза альфа в дозе не менее 2 мг/кг/введение еженедельно пожизненно. Регулярную заместительную терапию пациент стал получать только с августа 2019 года в условиях педиатрического отделения ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК. Физическое развитие в 2019 году: рост 105 см, вес 17,5 кг, что соответствовало 4 годам (при паспортном возрасте 8 лет).

*Анамнез жизни.* Мальчик от II беременности, I срочных родов. Беременность протекала с угрозой прерывания в 4 недели, с образованием ретрохориальной гематомы, сохранявшейся до 34-й недели. Мама получала транексам, дюфастон, сохраняющую терапию. Родился с массой 3970 г, длиной 56 см. Закричал сразу, по Апгар 7/8 баллов. Родился с бледной и отечной пуповиной. Плацента была увеличена, отечная и со множественными кальцинатами. От прививок в роддоме мама отказалась. Выписан на 4-е сутки с диагнозом «здоров». Вакцинация БЦЖ на 20-й день в поликлинике. Грудное вскармливание до 3-х месяцев, далее смешанное. Психомоторное развитие: голову держит с 2-х месяцев, сидит с 7 месяцев, пошел в 10–11 месяцев, говорить начал с 1–1,5 года. Из перенесенных заболеваний: на первом году жизни частые ОРВИ, анемия (гемоглобин 100–105 г/л, получал препараты железа), проявления атопического дерматита. После года: частые аденоидиты и отиты, ветряная оспа в 5 лет. Оперативные вмешательства: аденотомия и лазерное шунтирование барабанных перепонок в 2018 г., оперативная декомпрессия в шейном отделе позвоночника на уровне C0–C3, окципитоспондилодез погружной системой Synaps, задний спондилодез реберным аутотрансплантатом, интраоперационная установка halo-короны.

*Аллергологический анамнез* (со слов мамы): не отягощен.

*Наследственный анамнез* (со слов мамы): на момент рождения старшего ребенка (2011 год)

матери было 32 года, отцу 33 года. У мамы: хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, у папы: хронический гастрит. В семье случаев врожденной патологии костно-мышечной системы не отмечалось. По линии матери: у бабушки инсульт в 50 лет, у дяди — инсульт в 20 лет. Вредные привычки (курение, алкоголь) родители отрицают.

### Физикальная диагностика

Кожные покровы телесного цвета, чистые. Видимые слизистые розовые, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные, подвижные. Физическое развитие: рост 110 см, масса 20 кг, соответствует 5 годам, гармоничное. Отмечаются выраженные изменения со стороны костно-мышечной системы: короткая шея, правосторонний грудопоясничный сколиоз, «килевидная» грудная клетка, деформация суставов кистей и стоп, ограничение подвижности плечевых суставов, гипермобильность лучезапястных суставов, вальгусная деформация коленных суставов, плоско-вальгусная деформация стоп (рис. 1 и 3). Дыхание через нос не затруднено. В легких дыхание везикулярное, ЧД — 20/мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 88/мин. АД 90/50 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень +1 см, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: окружность головы 54 см, общемозговой и менингеальной симптоматики нет, патологических рефлексов нет, мышечный тонус повышен по пирамидному типу (D=S), интеллект по возрасту, навыки опрятности сформированы.

### Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза заболевания (выявление мутаций в гене GALNS, резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы), прогрессирующих типичных изменений со стороны костно-мышечной системы, при сохранении интеллекта, пациенту был выставлен диагноз: мукополисахаридоз IVA тип.

### Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента представлены на рисунке 2.

**Диагностические процедуры** (ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК, проведены в марте 2021 года).

### Лабораторные исследования

Общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови у пациента были в пределах возрастных норм.



Рис. 1. Деформация грудной клетки у пациента И.  
Fig. 1. Thoracic deformity in patient I.

### Инструментальные исследования

**Электрокардиография (ЭКГ)** — положение электрической оси вертикальное, правопредсердный ритм, ЧСС 65–88/мин, выраженная аритмия.

**Эхокардиография (Эхо-КГ):** полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме; умеренно утолщены и уплотнены створки митрального, аортального и трикуспидального клапанов, без нарушения запирающей функции.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ)** органов брюшной полости: признаки вторичных изменений поджелудочной железы.

УЗИ почек и мочевого пузыря: патологии не выявлено.

**Рентгенография позвоночника** в прямой и боковой проекции: признаки правостороннего левопоясничного сколиоза II степени, гиперкифоз грудного отдела позвоночника.



Рис. 2. Пациент И. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз.  
 Fig. 2. Sequence of disease in patient I.: key events and prognosis.

### Консультации специалистов

**Отоларинголог:** двусторонняя сенсоневральная тугоухость II степени.

**Окулист:** гиперметропия слабой степени, сложный гиперметропический астигматизм.

**Невролог:** нейродегенеративное заболевание, цервикальная миелопатия, спастический тетрапарез.

### Клинический диагноз

На основании прогрессирующих типичных изменений костно-мышечной системы, неврологической симптоматики, сохранного интеллекта, а также молекулярно-генетического исследования (выявление мутаций в гене GALNS) и резкого снижения активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы пациенту был установлен следующий диагноз: мукополисахаридоз IVA тип, нейродегенеративное заболевание, цервикальная миелопатия, спастический тетрапарез: множественный дизостоз, стеноз позвоночного канала шейного отдела позвоночника, правосторонний груднопоясничный сколиоз, килевидная деформация грудной клетки, плосковальгусная деформация стоп; двусторонняя сенсоневральная тугоухость II степени; гиперметропия слабой степени, сложный гиперметропический астигматизм; кардиопатия.

### Дифференциальная диагностика

МПС на этапе верификации диагноза необходимо дифференцировать с хондродисплазиями, дисплазией соединительной ткани, ювенильными артритами. Для МПС характерно не только поражение опорно-двигательного аппарата, но и вовлечение ЦНС, сердечно-сосудистой системы, органов слуха и зрения, а также отсутствие воспалительной реакции организма. Для МПС IV типа характерны гипер-

мобильность суставов и сохраненный интеллект. Окончательный диагноз МПС (с определением типа) можно поставить только в результате молекулярно-генетического анализа и энзимодиагностики.

### Медицинские вмешательства

Пациент с августа 2019 года регулярно (в условиях ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК) получает патогенетическую терапию элосульфазой альфа еженедельно по средам в дозе 2 мг/кг/введение в/в капельно медленно. Инфузии переносит удовлетворительно. Кроме того, курсами получает реабилитационное лечение: массаж, физиотерапия, лечебная физкультура.

### Динамика и исходы

На фоне проводимой терапии отмечена стойкая положительная динамика: мальчик стал активнее, увеличилась мышечная сила, значительно снизились темпы прогрессирования изменений костно-мышечной системы, подросток прибавил в весе (за 1,5 года вырос на 5 см). В дальнейшем лечение необходимо пожизненно.

### Прогноз

При отсутствии заместительной ферментной терапии у больных с МПС IV типа средняя продолжительность жизни составляет 20 лет [3, 7]. Летальный исход наступает вследствие сердечно-легочной недостаточности, развивающейся на фоне интеркуррентных заболеваний. Кроме того, возможна внезапная смерть в результате смещения атланта-окипитального сочленения и повреждения ствола мозга [9, 10]. При максимально возможной ранней регулярной патогенетической терапии и своевременной коррекции сопутствующей патологии прогноз относительно благоприятный.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

### Информация о пациенте

Пациентка М., 8 лет (2013 года рождения), родная сестра пациента И. (рис. 3). Поступила в ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК вместе с братом в плановом порядке. Отмечаются схожие жалобы: отставание в физическом развитии, деформация грудной клетки, суставов и позвоночника, снижение зрения, плохая переносимость физических нагрузок.

**Анамнез заболевания.** Известно, что в периоде новорожденности отмечались признаки дыхательной и сердечной недостаточности, длительная желтуха. Выявлена врожденная пневмония. Осмотрена кардиологом: идиопатический миокардит со снижением сократительной способности левого желудочка, не исключается кардиомиопатия, функционирующее овальное окно, высокое легочное сопротивление. Получала сердечные гликозиды, силденафил, урсофальк. На этом фоне ко 2–3-му месяцу жизни состояние стабилизировалось, желтуха купировалась. К 3–4 годам стали отмечать снижение темпов роста, появились деформации кистей, стоп, нижних конечностей, грудной клетки и позвоночника. Наблюдалась у ортопеда с диагнозом «спондилоэпифизарная дисплазия, кифосколиоз грудопоясничного отдела позвоночника, прогрессирующее течение». Кроме того, беспокоили частые аденоидиты, снизился слух. Интеллект у девочки не страдал, даже развивалась с опережением (разговаривать стала с 1,5 года, читает с 3-х лет). Признаков сердечной недостаточности не отмечалось, на ЭКГ (2018 г.) нарушения процессов реполяризации в миокарде желудочков, на Эхо-КГ (2018 г.) полости сердца не расширены, уплотнение и утолщение митрального и аортального клапанов без нарушения запирающей функции. Одновременно со старшим братом, в июле 2018 года, проведено молекулярно-генетическое исследование и определены такие же изменения: нуклеотидная замена g.88909227 C>A в гетерозиготном состоянии и нуклеотидная замена g.88884454G>A в гетерозиготном состоянии в гене GALNS. В результате энзимодиагностики: выявлено резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы (0,01 мкМ/л/час). Так же как и брату, в июле 2018 года (в возрасте 5 лет) в ФГАУ НМИЦЗД врачебной комиссией был выставлен диагноз МПС IVA тип и назначена заместительная терапия элосульфазой альфа в дозе 2 мг/кг/введение еженедельно пожизненно. Регулярно ферментозаместительную терапию большая стала получать, как и брат, с августа 2019 года. Физи-

ческое развитие в 2019 году: рост 109 см, масса 18 кг, соответствовало 5 годам (при паспортном возрасте 6 лет).

**Анамнез жизни.** Девочка от III беременности, II родов. Беременность протекала на фоне токсикоза и угрозы прерывания в 1-й половине, анемии, на 35-й неделе по УЗИ плода — кардиомегалия. Роды срочные, самостоятельные, крупный плод (масса — 4340, длина 58 см), по Апгар 8–9 баллов. Сразу после рождения состояние удовлетворительное. На 6-е сутки жизни из-за нарастания дыхательной и сердечной недостаточности переведена в отделение патологии новорожденных. Выписана через неделю по настоятельной просьбе родителей. Нервно-психическое развитие: голу держит с 2-х месяцев, сидит с 6–7 месяцев, пошла в 10 месяцев, говорит с 1,5 года. Перенесенные заболевания: частые ОРВИ, рецидивирующие отиты, аденоидиты, ветряная оспа в 3 года. Оперативные вмешательства: в 2018 году эндоскопическая шейверная аденотомия, двусторонняя лазерная тимпаностомия.

**Аллергологический анамнез** (со слов мамы): не отягощен.

**Наследственный анамнез** (со слов мамы): на момент рождения ребенка матери было 34 года, отцу 35 лет. У мамы: хронический гастрит, дискинезия желчевыводящих путей, у папы: хронический гастрит. В семье случаев врожденной патологии костно-мышечной системы не отмечалось. По линии матери: у дедушки инсульт в 50 лет, у дяди — инсульт в 20 лет. Вредные привычки (курение, алкоголь) родители отрицают.

### Физикальная диагностика

Кожные покровы телесного цвета, чистые. Видимые слизистые розовые, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные, подвижные. Физическое развитие: рост 116 см, масса 21 кг, соответствует 6 годам, гармоничное. Изменения со стороны костно-мышечной системы похожие, как у брата, но менее выражены (рис. 3 и 4). Дыхание через нос не затруднено. В легких дыхание везикулярное, ЧД — 20/мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 82/мин. АД 90/50 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: окружность головы 53 см, общемозговой и менингеальной симптоматики нет, патологических рефлексов нет, тонус мышц верхних и нижних конечностей ближе к физиологическому (D=S), интеллект по возрасту, навыки опрятности сформированы.



Рис. 3. Внешний вид детей.  
Fig. 3. Children's appearance.

### Предварительный диагноз

На основании жалоб, анамнеза заболевания (выявление мутаций в гене GALNS, резкое снижение активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы), прогрессирующих типичных изменений со стороны костно-мышечной системы, при сохранении интеллекта, пациентке был выставлен диагноз: мукополисахаридоз IVA тип.

### Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациентки представлены на рисунке 5.

**Диагностические процедуры** (ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК, проведены в марте 2021 года).

### Лабораторные исследования

Общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови у пациента были в пределах возрастных норм.

### Инструментальные исследования

**ЭКГ:** электрическая ось сердца отклонена вправо, миграция водителя ритма сердца из си-

нусового узла в миокард правого предсердия, ЧСС 70–103/мин, выражена аритмия.

**Эхо-КГ:** полости сердца не расширены, стенки не утолщены, перегородки интактны, крупные сосуды не изменены, функциональные параметры сердца в норме; умеренно утолщены и уплотнены створки митрального, аортального и трикуспидального клапанов, минимальная митральная регургитация.

**УЗИ органов брюшной полости:** признаки гепатомегалии, вторичных изменений поджелудочной железы.

**УЗИ почек и мочевого пузыря:** патологии не выявлено.

**Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника:** картина характерна для мукополисахаридоза — остеохондропатия позвоночника, стеноз позвоночного канала. Утолщение спинного мозга на уровне шейного сегмента, его структура на всем протяжении без признаков очаговых изменений.

### Консультации специалистов

**Отоларинголог:** двусторонняя тугоухость III степени, двусторонний хронический туботит.

**Окулист:** гиперметропия средней степени, сложный гиперметропический астигматизм.

**Невролог:** нейродегенеративное заболевание, цервикальная миелопатия, спастический тетрапарез.

### Клинический диагноз

На основании прогрессирующих типичных изменений костно-мышечной системы, неврологической симптоматики, сохраненного интеллекта, а также молекулярно-генетического исследования (выявление мутаций в гене GALNS) и резкого снижения активности N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы пациенту был установлен следующий диагноз: мукополисахаридоз IVA тип, нейродегенеративное заболевание, цервикальная миелопатия, спастический тетрапарез; множественный дилатоз, правосторонний груднопоясничный сколиоз, килевидная деформация грудной клетки, плосковальгусная деформация стоп; двусторонняя тугоухость III степени, двусторонний хронический туботит; гиперметропия средней степени, сложный гиперметропический астигматизм; кардиопатия.

### Дифференциальная диагностика

Учитывая прогрессирующие изменения со стороны опорно-двигательного аппарата (задержка роста, сколиоз, деформации конечностей), на этапе постановки диагноза не исключались

спондилоэпифизарная дисплазия и хондродисплазия. Но полиорганность поражения (кардиопатия, тугоухость, гиперметропия и астигматизм), а также схожие изменения у старшего брата ускорили диагностический поиск в пользу МПС. Окончательный диагноз МПС с определением типа установлен в результате молекулярно-генетического анализа и энзимодиагностики.

### Медицинские вмешательства

Пациентка, как и брат, с августа 2019 года регулярно, в условиях ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК, получает патогенетическую терапию эносульфазой альфа еженедельно по средам в дозе 2 мг/кг/введение в/в капельно медленно. Инфузии препарата переносит удовлетворительно. В комплексе с основным лечением проводятся: массаж, физиотерапия, лечебная физкультура.

### Динамика и исходы

Как и у брата, на фоне проводимой терапии отмечена стойкая положительная динамика: девочка стала активнее, увеличилась мышечная сила, значительно снизились темпы прогрессирования изменений костно-мышечной системы, выросла за 1,5 года на 7 см.

### Прогноз

Несмотря на более поздний дебют изменений со стороны опорно-двигательного аппарата у девочки, прогрессирующий характер заболевания носит неблагоприятный прогноз (при отсутствии патогенетической терапии и оперативной коррекции сопутствующей патологии). Как правило, развиваются сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность и возможна внезапная смерть в результате повреждения ствола мозга (смещение атланта-окципитального сочленения). Учитывая начатую патогенетическую терапию и проводимую хирургическую коррекцию, прогноз на данный момент относительно благоприятный.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Данные клинические случаи демонстрируют сложности диагностики МПС у детей. У мальчика первые симптомы заболевания появились еще на первом году жизни, и в дальнейшем проявления только прогрессировали. Полностью верифицировать диагноз удалось только в возрасте 7 лет, когда появились стойкие, грубые, не поддающиеся обратному развитию изменения опорно-двигательного аппарата. У младшей сестры заболевание начало развиваться позже, но достаточно активно. Повторный случай схожей клинической симптоматики в одной семье натолкнул на повторную медико-генетическую



Рис. 4. Внешний вид пациентки М.  
Fig. 4. Appearance of patient M.

консультацию детей, где был заподозрен МПС, а далее и подтвержден с установлением дефицита лизосомного фермента.

К сожалению, заместительная энзимотерапия в данных случаях была назначена тогда, когда уже появились грубые изменения со стороны опорно-двигательного аппарата. В дальнейшем, даже на фоне регулярной заместительной терапии, с большой вероятностью, понадобится корректирующее хирургическое лечение со стороны костных изменений [15]. Тем не менее от лечения получен стойкий положительный эффект в виде, в первую очередь, отсутствия прогрессирования заболевания.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные клинические случаи МПС IVA типа демонстрируют сложность и долгий путь диагностического поиска для верификации окончательного диагноза. Очень важно как можно раньше выявить заболевание, так как на сегодняшний день существует заместительная терапия рекомбинантным ферментом, которая не позволяет заболеванию прогрессировать, улучшает качество и длительность жизни пациентов.



Рис. 5. Пациентка М. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз.  
 Fig. 5. Sequence of disease in patient M.: key events and prognosis.

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ**

От законных представителей пациентов (родителей) получены письменные информированные добровольные согласия на публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания родителями пациентов в случаях № 1 и 2 — 27.05.2021 г.).

**INFORMED CONSENT**

The patients' legal representatives (parents) provided free written informed consents for the

clinical case description and photograph publication in a medical journal, including its electronic version (signed by parents on 27.05.2021 for both cases).

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведения исследования.

**FINANCING SOURCE**

The authors declare that no funding was received for this study.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- Ge Z., Mao J., Shen H., Xu Y., Fu H., Zhang W., Li D. Clinical and genetic characteristics of concomitant Mucopolysaccharidosis type IVA and neurogenic bladder in children: two case reports and literature review. *BMC Pediatr.* 2021; 21(1): 18. DOI: 10.1186/s12887-020-02484-0
- Morrone A., Caciotti A., Atwood R., Davidson K., Du C., Francis-Lyon P., Harmatz P., Mealiffe M., Mooney S., Oron T.R., Ryles A., Zawadzki K.A., Miller N. Morquio A syndrome-associated mutations: a review of alterations in the GALNS gene and a new locus-specific database. *Hum. Mutat.* 2014; 35(11): 1271–1279. DOI: 10.1002/humu.22635
- Полякова О.А., Михайлова Л.К., Садовская Ю.Е., Тырцева Е.С., Суюндукова А.С. Трудности диагностики мукополисахаридоза в детском возрасте. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2019; 4: 57–66. DOI: 10.26269/jfme-5t33
- Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Вашакмадзе Н.Д. Нейронопатические мукополисахаридозы: патогенез и будущее терапевтических подходов. *Вопросы современной педиатрии.* 2015; 14(5): 539–547. DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1436
- Suarez-Guerrero J.L., Gómez Higuera P.J., Arias Flórez J.S., Contreras-García G.A. Mucopolisaccharidosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev. Chil. Pediatr.* 2016; 87(4): 295–304. Spanish. DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.10.004
- Khan S., Alméciga-Díaz C.J., Sawamoto K., Mackenzie W.G., Theroux M.C., Pizarro C., Mason R.W., Orii T., Tomatsu S. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 120(1–2): 78–95. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.007
- Sawamoto K., Álvarez González J.V., Piechnik M., Otero F.J., Couce M.L., Suzuki Y., Tomatsu S. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1517. DOI: 10.3390/ijms21041517
- Khan S.A., Peracha H., Ballhausen D., Wiesbauer A., Rohrbach M., Gautschi M., Mason R.W., Giugliani R., Suzuki Y., Orii K.E., Orii T., Tomatsu S. Ep-

- idemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 121(3): 227–240. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016
9. Кенис В.М., Мельченко Е.В., Маркова Т.В., Аль-Касси А., Сапоговский А.В., Агранович О.Е., Петрова Е.В. Патология верхних конечностей у детей с мукополисахаридозами. *Травматология и ортопедия России.* 2021; 27(2): 34–43. DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-34-43
10. Peracha H., Sawamoto K., Averill L., Kecskemethy H., Theroux M., Thacker M., Nagao K., Pizarro C., Mackenzie W., Kobayashi H., Yamaguchi S., Suzuki Y., Orii K., Orii T., Fukao T., Tomatsu S. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 125(1–2): 18–37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.05.004
11. Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашникова О.В., Костик М.М., Часнык В.Г. Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2014; 13(3): 35–43. DOI: 10.15690/vsp.v13i3.1026
12. Regier D.S., Tanpaiboon P. Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IVA. *Appl. Clin. Genet.* 2016; 9: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S69080
13. Long B., Tompkins T., Decker C., Jesaitis L., Khan S., Slasor P., Harmatz P., O'Neill C.A., Schweighardt B. Long-term Immunogenicity of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome: Results From MOR-005, a Phase III Extension Study. *Clin. Ther.* 2017; 39(1): 118–129.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.11.017
14. Do Cao J., Wiedemann A., Quinaux T., Battaglia-Hsu S.F., Mainard L., Froissart R., Bonnemains C., Ragot S., Leheup B., Journeau P., Feillet F. 30 months follow-up of an early enzyme replacement therapy in a severe Morquio A patient: About one case. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2016; 9: 42–45. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.10.001
15. White K.K., Jester A., Bache C.E., Harmatz P.R., Shediak R., Thacker M.M., Mackenzie W.G. Orthopedic management of the extremities in patients with Morquio A syndrome. *J. Child Orthop.* 2014; 8(4): 295–304. DOI: 10.1007/s11832-014-0601-4
- ## REFERENCES
1. Ge Z., Mao J., Shen H., Xu Y., Fu H., Zhang W., Li D. Clinical and genetic characteristics of concomitant Mucopolysaccharidosis type IVA and neurogenic bladder in children: two case reports and literature review. *BMC Pediatr.* 2021; 21(1): 18. DOI: 10.1186/s12887-020-02484-0
2. Morrone A., Caciotti A., Atwood R., Davidson K., Du C., Francis-Lyon P., Harmatz P., Mealiffe M., Mooney S., Oron T.R., Ryles A., Zawadzki K.A., Miller N. Morquio A syndrome-associated mutations: a review of alterations in the GALNS gene and a new locus-specific database. *Hum. Mutat.* 2014; 35(11): 1271–1279. DOI: 10.1002/humu.22635
3. Polyakova O.A., Mikhailova L.K., Sadovskaya Y.E., Tyrtseva E.S., Suyundukova A.S. Difficulties in the diagnosis of mucopolysaccharidosis in children. *Kremlin Medicine Journal.* 2019; 4: 57–66 (In Russ., English abstract). DOI: 10.26269/jfme-5t33
4. Osipova L.A., Kuzenkova L.M., Namazova-Baranova L.S., Gevorkyan A.K., Podkletnova T.V., Vashakmadze N.D. Neuronopathic Types of Mucopolysaccharidoses: Pathogenesis and Emerging Treatments. *Current Pediatrics.* 2015; 14(5): 539–547 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1436
5. Suarez-Guerrero J.L., Gómez Higuera P.J., Arias Flórez J.S., Contreras-García G.A. Mucopolisaccharidosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo [Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management]. *Rev. Chil. Pediatr.* 2016; 87(4): 295–304. Spanish. DOI: 10.1016/j.rchipe.2015.10.004
6. Khan S., Alméciga-Díaz C.J., Sawamoto K., Mackenzie W.G., Theroux M.C., Pizarro C., Mason R.W., Orii T., Tomatsu S. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 120(1–2): 78–95. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.007
7. Sawamoto K., Álvarez González J.V., Piechnik M., Otero F.J., Couce M.L., Suzuki Y., Tomatsu S. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1517. DOI: 10.3390/ijms21041517
8. Khan S.A., Peracha H., Ballhausen D., Wiesbauer A., Rohrbach M., Gautschi M., Mason R.W., Giugliani R., Suzuki Y., Orii K.E., Orii T., Tomatsu S. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 121(3): 227–240. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016
9. Kenis V.M., Melchenko E.V., Markova T.V., Al Kaissi A., Sapogovskiy A.V., Agranovich O.V., Petrova E.V. Upper Limb Pathology in Children with Mucopolysaccharidoses. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2021; 27(2): 34–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-34-43
10. Peracha H., Sawamoto K., Averill L., Kecskemethy H., Theroux M., Thacker M., Nagao K., Pizarro C., Mackenzie W., Kobayashi H., Yamaguchi S., Suzuki Y., Orii K., Orii T., Fukao T., Tomatsu S. Molecular genetics and metabolism, special edition: Diagnosis, diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 125(1–2): 18–37. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.05.004
11. Buchinskaya N.V., Chikova I.A., Isupova E.A., Kalashnikova O.V., Kostik M.M., Chasnyk V.G. Modern approaches to therapy for children with mucopolysaccharidosis. *Current Pediatrics.* 2014; 13(3): 35–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/vsp.v13i3.1026
12. Regier D.S., Tanpaiboon P. Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IVA. *Appl. Clin. Genet.* 2016; 9: 67–74. DOI: 10.2147/TACG.S69080

13. Long B., Tompkins T., Decker C., Jesaitis L., Khan S., Slasor P., Harmatz P., O'Neill C.A., Schweighardt B. Long-term Immunogenicity of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome: Results From MOR-005, a Phase III Extension Study. *Clin. Ther.* 2017; 39(1): 118–129.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.11.017
14. Do Cao J., Wiedemann A., Quinaux T., Battaglia-Hsu S.F., Mainard L., Froissart R., Bonnemaïns C., Ragot S., Leheup B., Journeau P., Feillet F. 30 months follow-up of an early enzyme replacement therapy in a severe Morquio A patient: About one case. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2016; 9: 42–45. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2016.10.001
15. White K.K., Jester A., Bache C.E., Harmatz P.R., Shediak R., Thacker M.M., Mackenzie W.G. Orthopedic management of the extremities in patients with Morquio A syndrome. *J. Child Orthop.* 2014; 8(4): 295–304. DOI: 10.1007/s11832-014-0601-4

## ВКЛАД АВТОРОВ

### Бурлуцкая А.В.

Разработка концепции — формирование идеи, развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

### Савельева Н.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр

с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

### Науменко Г.И.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

### Burlutskaya A.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

### Savel'eva N.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

### Naumenko G.V.

Conceptualisation — concept statement, development of key goals and objectives.

Conducting research — collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for all aspects of the work and its final version.

Methodology development — methodology development and design.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Бурлуцкая Алла Владимировна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

**Савельева Наталья Владимировна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8584>

Контактная информация: e-mail: [nvk.kem@mail.ru](mailto:nvk.kem@mail.ru); тел.: +7 (928) 263-29-23;

ул. Яблоновская, д. 7, г. Краснодар, 350089, Россия.

**Науменко Галина Викторовна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5169-5952>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Alla V. Burlutskaya** — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

**Natalya V. Savel'eva\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8584>

Contact information: e-mail: [nvk.kem@mail.ru](mailto:nvk.kem@mail.ru); tel.: +7 (928) 263-29-23;

Yablonovskaya str., 7, Krasnodar, 350089, Russia.

**Galina V. Naumenko** — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5169-5952>