

Альфа-маннозидоз: путь к диагнозу ультраредкого заболевания

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, А.С. Моисеев, В.И. Шоломова

Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции:

С.В. Моисеев, Москва, 119435, Россолимо, 11/5.
avt420034@yahoo.com.

Для цитирования:

Моисеев С.В., Новиков П.И., Моисеев А.С., Шоломова В.И. Альфа-маннозидоз: путь к диагнозу ультраредкого заболевания. Клини фармакол тер 2024;33(1):67-72 [Moiseev S, Novikov P, Moiseev A, Sholomova V. Alpha-mannosidosis: a diagnostic journey in patients with ultrarare disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2024;33(1):67-72 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-67-72.

Альфа-маннозидоз — это редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, характеризующееся накоплением олигосахаридов в лизосомах клеток различных тканей в результате дефицита фермента альфа-маннозидазы. Причиной недостаточной активности лизосомного фермента являются гомозиготные или компаунд-гетерозиготные варианты гена *MAN2B1*. Проявления альфа-маннозидоза обычно развиваются в детском или подростковом возрасте и включают в себя изменения лицевого скелета (гурлерподобный фенотип), умственную отсталость, прогрессирующую нейросенсорную тугоухость, поражение скелета, неврологические и психические расстройства и изменения со стороны органа зрения. Для подтверждения диагноза альфа-маннозидоза определяют активность альфа-маннозидазы в сухих пятнах крови и проводят молекулярно-генетическое исследование. В статье на примере одного наблюдения обсуждаются патогенез, клиническая картина и подходы к лечению заболевания, в том числе приводятся результаты клинических исследований, в которых изучалась эффективность ферментозаместительной терапии велманазой альфа — рекомбинантным препаратом человеческой альфа-маннозидазы.

Ключевые слова. *Лизосомные болезни накопления, альфа-маннозидоз, велманаз альфа.*

Моисеев С.В. Альфа-маннозидоз — наследственная лизосомная болезнь накопления, передающаяся по аутосомно-рецессивному типу и связанная с дефицитом лизосомного фермента альфа-маннозидазы, синтез которой которой кодируется геном *MAN2B1* [1,2]. В настоящее время известно более 150 вариантов этого гена. Наиболее распространенной является миссенс-мута-

ция *c.2248C>T*, которая сопровождается заменой аргинина на триптофан в положении 750 (*p.Arg750Trp*). Снижение или отсутствие активности альфа-маннозидазы вызывает нарушение расщепления и накопление в лизосомах олигосахаридов, в том числе маннозы, что в конечном итоге приводит к повреждению и нарушения функции клеток различных органов и тканей. Как и другие лизосомные болезни накопления, такие как болезнь Гоше, мукополисахаридозы, болезни Фабри и Помпе, альфа-маннозидоз характеризуется системностью клинических проявлений, которые включают в себя тугоухость, умственную отсталость, скелетно-мышечные проявления, огрубление черт лица, снижение иммунитета и др.

Альфа-маннозидоз был впервые описан в 1967 г. шведским врачом Р. Eskergran, который наблюдал 4-летнего мальчика с гурлерподобным фенотипом, умершего от пневмонии [3]. На вскрытии в тканях было обнаружено большое количество олигосахаридов, преимущественно маннозы, в связи с чем заболевание было предложено назвать “маннозидозом”.

Альфа-маннозидоз относят к ультраредким заболеваниям. Например, в Австралии его распространенность составила 1 на 500 000 живых новорожденных [4], а в других странах была еще ниже [1]. Однако нельзя исключить, что альфа-маннозидоз, как и другие орфанные болезни, встречается чаще, чем считается, так как у части пациентов, особенно с более легкими или медленно прогрессирующими формами, заболевание может оставаться недиагностированным. За последний год в клинике им. Е.М. Тареева были обследованы 3 взрослых пациента с альфа-маннозидозом. Клинические проявле-

ния заболевания иллюстрирует следующее наблюдение.

Моисеев А.С. Пациентка М., 18 лет, консультирована в клинике в ноябре 2023 г. Раннее развитие с задержкой (самостоятельно начала неуверенно ходить в возрасте 15 мес). При обследовании выявлены пролапс митрального клапана, врожденная катаракта на оба глаза, груднопоясничный сколиоз и нейросенсорная тугоухость 1 степени, которая постепенно нарастала на фоне частых рецидивов хронического экссудативного среднего отита, продолжавшихся до 12-летнего возраста. С детства отмечается когнитивный дефицит (испытывала трудности в усвоении школьного материала, особенно точных наук).

При осмотре в подростковом возрасте обращали на себя внимание признаки гурлерподобного фенотипа: грубые черты лица, высокий лоб, уплощение лицевого профиля, запавшее переносье, проптоз, прогнатия (нарушение прикуса), пухлые губы. Печень и селезенка не увеличены. Тугоподвижности в суставах нет. В возрасте 10 лет обсуждался диагноз мукополисахаридоза, однако активность соответствующих ферментов была нормальной, а при электрофорезе мочи увеличения экскреции гликозаминогликанов не выявлено.

В возрасте 17 лет генетиком заподозрен диагноз альфа-маннозидоза. При исследовании сухих пятен крови в лаборатории селективного скрининга Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова в сентябре 2022 г. выявлено резкое снижение активности альфа-D-маннозидазы до 1,8 нМ/мл/ч (в норме 16,2—156,2 нМ/мл/ч). Методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру проведен анализ экзона 18 гена *MAN2B1*. Обнаружена мутация *c.2248C>T (p.Arg750Trp)* в гомозиготном состоянии.

В феврале 2023 г. обследована в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 РНЦХ им. академика Б.В. Петровского, где подтвержден диагноз альфа-маннозидоза. Рост 155 см, масса тела 45 кг, индекс массы тела 19 кг/м². Вывих правого тазобедренного сустава. Ходьба нарушена, правая нога в положении отведения, прихрамывает справа. Нейросенсорная тугоухость 3 степени. При эхокардиографии определялся пролапс митрального клапана с недостаточностью 2 степени, однако камеры сердца не расширены. Пройденная за 6 мин дистанция — 462 м. Показатели функции внешнего дыхания в пределах нормы. При рентгенографии позвоночника выявлены С-образный левосторонний сколиоз III степени, усиление лордоза шейного отдела позвоночника и спондилолистез тел грудных позвонков (III-VI), при рентгенографии тазобедренных суставов — начальные дегенеративные изменения, при магнитно-резонансной томографии головного мозга — косвенные признаки внутричерепной гипертензии. Окулист: содружественное сходящееся гетероглазие с вертикальным компонентом, врожденная катаракта, миопия средней (правый глаз) и высокой (левый глаз) степени. Невролог: атактический синдром (горизонтальный среднеамплитудный и вертикальный мелкоамплитуд-

ный нистагм при слежении, неустойчивая походка, легкая дисметрия при выполнении пальце-носовой пробы, шатание в позе Ромберга), дизартрия, диффузное снижение тонуса мышц. Определялись нарушения когнитивной функции: трудности концентрации и удержания активного внимания, снижение объема рабочей памяти, нарушение мыслительного процесса, резкое снижение общего интеллектуального коэффициента (IQ) до 67.

Пациентке была рекомендована ферментозаместительная терапия велманазой альфа в дозе 1 мг/кг каждую неделю, которая была начата в июле 2023 г. В связи с достижением 18-летнего возраста направлена в клинику им. Е.М. Тареева. Диагноз: альфа-маннозидоз, подтвержденный при молекулярно-генетическом исследовании (мутация *c.2248C>T* гена *MAN2B1* в гомозиготном состоянии), с поражением органов слуха (нейросенсорная тугоухость 3 степени, рецидивирующий экссудативный средний отит в анамнезе) и зрения (врожденная катаракта, косоглазие, миопия), центральной нервной системы (атактический синдром, дизартрия, внутричерепная гипертензия, умственная отсталость), скелетно-мышечной системы (гурлерподобный фенотип, сколиоз, вывих правого тазобедренного сустава, дегенеративные изменения тазобедренных суставов), сердца (пролапс митрального клапана). Рекомендовано продолжить ферментозаместительную терапию.

Моисеев С.В. Какие проявления позволяют заподозрить альфа-маннозидоз?

Моисеев А.С. Первые симптомы альфа-маннозидоза, такие как задержка физического и речевого развития и нейросенсорная тугоухость, обычно появляются в детском возрасте. В тяжелых случаях заболевание может привести к смерти в первые годы жизни, хотя при легком или средне-тяжелом фенотипах его проявления нарастают постепенно, а диагноз может быть установлен поздно. У взрослых пациентов обычно наблюдается развернутая картина заболевания. Представленное наблюдение демонстрирует все основные проявления альфа-маннозидоза, которые включают в себя изменения лица (гурлерподобный фенотип), умственную отсталость, прогрессирующую нейросенсорную тугоухость, поражение скелета (сколиоз, вывих правого тазобедренного сустава, дегенеративные изменения тазобедренных суставов), неврологические расстройства (атаксия, внутричерепная гипертензия, умственная отсталость) и изменения со стороны органа зрения (косоглазие, катаракта, миопия) (рис. 1). На первом десятилетии жизни у пациентки наблюдались также частые обострения экссудативного среднего отита, которые могли способствовать прогрессированию тугоухости. Рецидивирующие инфекции часто развиваются у детей с альфа-маннозидозом, что связывают с ослаблением иммунитета, характерным для этого заболевания [5]. Возможной причиной иммунодефицита считают взаимодействие олигоманнозидов, содержащих 5 и 6 остатков маннозы, с рецепторами интерлейкина (ИЛ)-2 и нарушение ИЛ-2 зависимого иммунного отве-



Рис. 1. Клинические проявления альфа-маннозидоза [1]

та [6]. В небольшом исследовании у 6 детей с альфа-маннозидозом после вакцинации было выявлено снижение титров защитных антител против столбнячного и дифтерийного токсинов и полиовируса по сравнению с таковыми у здоровых детей, подобранных по полу и возрасту [7].

Шоломова В.И. Большинство публикаций, посвященных альфа-маннозидозу, представляют собой описания случаев или серий наблюдений, что отражает редкость этого заболевания. В наиболее крупном исследовании D. Malm и соавт. изучили проявления альфа-маннозидоза у 125 пациентов путем почтового опроса их лечащих врачей [5]. Сорок пять пациентов были в возрасте 15 лет и старше на момент исследования (самому старшему было 50 лет). Практически у всех обследованных (90–96%) независимо от возраста наблюдались изменения черт лица, умственная отсталость, нарушения слуха, а также клинические или рентгенологические признаки множественного дисостоза. В детском возрасте у пациентов часто развивались инфекции, включая средний отит. Их частота снижалась после достижения 10-летнего возраста, в то время как атаксия и мышечная слабость с возрастом, наоборот, нарастали. Кроме того, у обследованных пациентов нередко встречались поведенческие расстройства и эпизоды психозов, проявлявшихся спутанностью сознания, галлюцинациями, тревогой и депрессией (длительноностью 3–12 недель). Психотические нарушения обычно начинались в период полового созревания. Их частота составила 20% в возрасте до 10 лет, 33% в возрасте 11–20 лет, 64% в возрасте 21–30 лет и 70% в возрасте старше 30 лет.

Сходные данные приводят и другие авторы. L. Borgwardt и соавт. оценивали когнитивную функцию у 35

пациентов в возрасте от 6 до 35 лет (в среднем 17) с альфа-маннозидозом [8]. Умственная отсталость наблюдалась у всех обследованных пациентов (IQ составлял от 30 до 81). Более чем у 70% из них отмечено легкое или среднетяжелое снижение интеллекта. При этом все пациенты были в той или иной степени зависимыми от других людей в силу неспособности к самообслуживанию в повседневной жизни. По данным D. Lehalle и соавт., наблюдавших 7 пациентов в возрасте от 3 до 23 лет с альфа-маннозидозом, одним из первых симптомов заболевания является тугоухость, сочетающаяся со снижением способности к обучению [9].

Как и при других лизосомных болезнях накопления, при альфа-маннозидозе нередко наблюдается поражение органа зрения, которое проявляется близорукостью или дальнозоркостью, косоглазием, катарактой, атрофией зрительного нерва и др. В нашем наблюдении у пациентки с детства отмечались косоглазие, катаракта и миопия на оба глаза. J. Matlach и соавт. выявили атрофию зрительного нерва у 6 (18,8%) из 32 пациентов с альфа-маннозидозом, косоглазие – у 6 (18,8%), нистагм – у 4 (12,5%), катаракту – у 2 (6,3%) и помутнение роговицы – у 2 (6,3%) [10].

Моисеев С.В. Возможно ли поражение сердца при альфа-маннозидозе?

Моисеев А.С. Поражение сердца нередко развивается при некоторых лизосомных болезнях накопления, в частности мукополисахаридозах и болезни Фабри, и может быть причиной инвалидизации и смерти. Для мукополисахаридозов, прежде всего VI, II и I типа, характерно развитие митральной недостаточности, которая в итальянском исследовании уже на момент установления диагноза была выявлена у 37% из 60 пациентов с мукополисахаридозами различных типов [11]. Прогрессирующая недостаточность клапанов при этих заболеваниях может потребовать протезирования. В нашем наблюдении у пациентки с детства определялась легкая митральная недостаточность, которая не сопровождалась гемодинамическими нарушениями. В литературе мы не нашли описаний тяжелого поражения сердца при альфа-маннозидозе, что, конечно, не исключает возможность легких или умеренных изменений клапанов при этом заболевании.

Моисеев С.В. В детском возрасте у пациентки обсуждали диагноз мукополисахаридоза. Как отличить заболевания этой группы от альфа-маннозидоза?

Новиков П.И. Гурлерподобный фенотип, характеризующийся изменениями черт лица, диспропорцией скелета, короткой шеей и низким ростом, поражение опорнодвигательного аппарата, органов зрения и слуха типичны не только для альфа-маннозидоза, но и мукополисахаридозов различных типов. При тяжелой форме мукополисахаридоза II типа отмечается также поражение центральной нервной системы, проявляющееся задержкой психомоторного и речевого развития и умственной отсталостью. Поражение опорно-двигательного аппарата при мукополисахаридозах I, II и VI типов проявляется тугоподвижностью и контрактурами суста-

вов (в большей степени ухудшается разгибание), деформацией кистей (“когтистая лапа”) и позвоночника (кифоз, сколиоз), воронкообразной грудной клеткой, недоразвитием таза, дисплазией головок бедренных костей и вальгусным положением шейки бедренной кости [12]. Резкое ограничение подвижности суставов отмечается уже в детском или подростковом возрасте, постепенно нарастает и служит причиной инвалидизации больных. В целом эти изменения развиваются раньше и более выраженные, чем при альфа-маннозидозе. Тем не менее, дифференцировать альфа-маннозидоз и мукополисахаридозы на основании клинических проявлений бывает сложно, а для установления диагноза целесообразно проводить соответствующие лабораторные исследования.

Моисеев С.В. Какой прогноз для жизни при альфа-маннозидозе? От каких причин умирают такие пациенты?

Шоломова В.И. При тяжелой форме альфа-маннозидоза пациенты умирают в раннем детском возрасте, однако чаще отмечается менее тяжелое течение заболевания, а больные доживают до старшего возраста. J. Hennermann и соавт. проанализировали причины смерти у 15 погибших пациентов с альфа-маннозидозом из различных стран мира [13]. Возраст на момент смерти варьировался от 18 до 56 лет (медиана – 45 лет). При этом 14 (93,3%) из 15 пациентов умерли в возрасте старше 30 лет, в том числе 4 (26,7%) – в возрасте старше 50 лет. У 7 (46,7%) пациентов причиной смерти была пневмония, у 3 (20,0%) – злокачественные опухоли. Следует отметить, что даже при относительно “легком” течении маннозидоза большинство взрослых пациентов являются нетрудоспособными и в той или иной степени зависимыми от родственников, прежде всего вследствие умственной отсталости.

Моисеев С.В. Существуют ли алгоритмы диагностики альфа-маннозидоза? Как подтвердить этот диагноз?

Моисеев А.С. В 2017 г. была создана международная рабочая группа в составе ученых из Франции, Польши, Дании, Италии, Испании и Германии с целью разработки алгоритма диагностики альфа-маннозидоза [14]. Авторы оценили диагностическое значение различных клинических проявлений заболевания у детей в возрасте ≤ 10 лет и пациентов в возрасте старше 10 лет и присвоили ранг каждому из них (табл. 1). У детей тремя самыми важными диагностическими признаками были задержка речевого и физического развития и снижение слуха, а у пациентов более старшего возраста – снижение слуха, атаксия и психические расстройства. Другие симптомы, указанные в таблице 1, также часто встречаются у пациентов с альфа-маннозидозом, однако они менее характерны для этого заболевания. На основании проведенного анализа исследователи предложили алгоритмы диагностики альфа-маннозидоза в двух возрастных группах. В частности, при наличии задержки умственного развития и нарастающих двигательных нарушений и/или психических расстройств у пациентов в возрасте старше 10 лет авторы рекомендовали оценить

ТАБЛИЦА 1. Основные клинические симптомы альфа-маннозидоза у пациентов в возрасте ≤ 10 и > 10 лет

Симптомы	Ранг
<i>Дети в возрасте ≤ 10 лет</i>	
Задержка речевого развития	1
Снижение слуха	2
Задержка развития	3
Двигательные нарушения/гипермобильность суставов	4
Изменения черт лица	5
Инфекции	5
Небольшое увеличение печени/селезенки	6
Грыжа	7
<i>Пациенты в возрасте > 10 лет</i>	
Снижение слуха	1
Атаксия	2
Психические расстройства	3
Изменение скелета	4
Умственная отсталость	5

Примечание: Наивысший ранг соответствует единице

наличие других возможных проявлений альфа-маннозидоза, таких как нарушение слуха, умственная отсталость, двигательные расстройства/атаксия и изменения скелета/суставов. При наличии по крайней мере двух указанных симптомов целесообразно провести дополнительные исследования для исключения альфа-маннозидоза. Предложенный алгоритм представляется условным. Учитывая доступность ферментозаместительной терапии и, соответственно, необходимость своевременной диагностики альфа-маннозидоза, целесообразно более широкое тестирование пациентов с возможными проявлениями этого заболевания, например, с типичными фенотипическими изменениями.

В прошлом для диагностики альфа-маннозидоза определяли содержание маннозосодержащих олигосахаридов в моче, однако сегодня внедрен в практику более доступный и информативный метод измерения активности лизосомного фермента альфа-маннозидазы в сухих пятнах крови. Снижение активности этого фермента является критерием диагноза альфа-маннозидоза и основанием для молекулярно-генетического исследования, позволяющего выявить гомозиготные или компаунд-гетерозиготные варианты гена *MAN2B1*.

Моисеев С.В. Основа патогенетического лечения лизосомных болезней накопления, в том числе болезни Гоше, мукополисахаридозов I, II, IV и VI типов, болезни Фабри и Помпе – пожизненное применение рекомбинантных препаратов соответствующих ферментов. Велманаз альфа – это рекомбинантный препарат человеческой альфа-маннозидазы, предназначенный для ферментозаместительной терапии альфа-маннозидоза [15]. Вводится внутривенно в дозе 1 мг/кг каждую неделю. В Российской Федерации велманаз альфа не зарегистрирована, однако возможность бесплатного обеспечения пациентов лечением существует.

В клиническом исследовании 1-2 фазы L. Borgwardt и соавт. изучали эффективность 52-недельной терапии велманазой альфа у 10 пациентов в возрасте от 7 до 17 лет с альфа-маннозидозом [15]. В результате лечения содержание олигосахаридов в сыворотке, моче и цереб-

ропинальной жидкости снизилось на 88,6% ($p < 0,001$), 54,1% ($p < 0,001$) и 25,7% ($p < 0,05$), соответственно. Кроме того, авторы выявили улучшение двигательной функции (достоверное улучшение результата теста с 3-минутным подъемом по лестнице и недостоверное увеличение пройденной за 6 минут дистанции) и статистически незначимое улучшение когнитивной функции (тест Лейтера). Обнадеживающие результаты этого исследования послужили основанием для регистрационного клинического исследования 3 фазы. Каковы его результаты?

Моисеев А.С. Эффективность и безопасность велманазы альфа изучали у 25 пациентов в возрасте 5-35 лет с альфа-маннозидозом в международном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [16]. Рандомизированные пациенты получали велманазу альфа ($n=15$) или плацебо ($n=10$) в течение 52 недель. После завершения двойной слепой фазы все пациенты могли продолжить лечение активным препаратом. Первичными конечными точками исследования были изменения сыровоточного содержания олигосахаридов и результаты 3-минутного теста с подъемом по лестнице, основными вторичными конечными точками — изменения пройденной за 6 минут дистанции и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Эффективность терапии оценивали во всей выборке и отдельно у детей ($n=12$) и взрослых в возрасте ≥ 18 лет ($n=13$) в конце 52-недельного двойного слепого исследования, а также 12-18-месячной открытой фазы.

Во время двойной слепой фазы во всей выборке содержание олигосахаридов при лечении велманазой альфа снизилось достоверно в большей степени, чем при применении плацебо (на 77,6% и 24,1%, соответственно; $p < 0,001$). В конце открытой фазы содержание олигосахаридов снизилось на 62,9% по сравнению с исходным у пациентов основной группы и на 55,7% у пациентов группы плацебо, которых переводили на лечение активным препаратом после завершения двойной слепой фазы исследования. У детей и взрослых эффект лечения был сопоставимым. Достоверных изменений результатов пробы с 3-минутным подъемом по лестнице в группах сравнения выявлено не было. Пройденная за 6 минут дистанция несколько увеличилась при лечении велманазой альфа и снизилась в группе плацебо, однако разница между группами не достигла статистической значимости. При анализе динамики ФЖЕЛ также было отмечено недостоверное преимущество велманазы альфа перед плацебо. Переносимость препарата была хорошей.

A. Lund и соавт. проанализировали эффективность длительной ферментозаместительной терапии велманазой альфа (в среднем $29,3 \pm 15,2$ мес) у 33 пациентов, в том числе 14 взрослых и 19 детей, которые продолжили лечение этим препаратом после завершения клинических исследований 1/2 и 3 фазы [17]. Более половины из них получали ферментозаместительную терапию в течение 2 лет и более. Сыровоточное содержание олигосахаридов через 12 мес снизилось в среднем на 72,7%

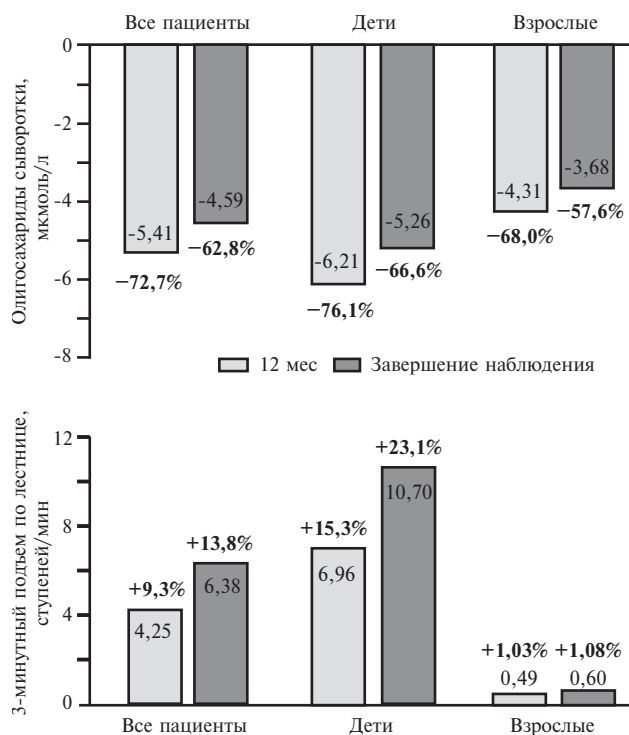


Рис. 2. Результаты длительной терапии велманазой альфа у 33 пациентов с альфа-маннозидозом, в том числе 14 взрослых и 19 детей [17]

($p < 0,001$), а в конце периода наблюдения — на 62,8% ($p < 0,001$) (рис. 2). Динамика этого показателя была сходной у детей и взрослых. В отличие от регистрационного исследования, через 12 мес было выявлено увеличение результата 3-минутной пробы с подъемом по лестнице на 9,3% ($p=0,013$), причем этот эффект оставался статистически значимым к концу наблюдения (на 13,8%; $p=0,003$). У детей степень улучшения физической функции превышала таковую у взрослых. Наиболее выраженное увеличение результата 3-минутной пробы было отмечено у 9 детей, которые продолжали ферментозаместительную терапию в течение 4 лет (на 39,1%). К концу наблюдения было выявлено также статистически значимое увеличение пройденной за 6 минут дистанции. Четыре из 5 детей и 3 из 5 взрослых пациентов, которые исходно пользовались вспомогательными приспособлениями для передвижения (трость, костыли или инвалидные коляски), смогли отказаться от них к концу наблюдения. Лечение велманазой альфа привело также к достоверному увеличению ФЖЕЛ, которое также было более выраженным у детей.

Таким образом, результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что ферментозаместительная терапия велманазой альфа вызывает значительное снижение содержания олигосахаридов и улучшение или стабилизацию показателей функциональной активности у пациентов с альфа-маннозидозом. Более выраженный эффект препарата у детей указывает на важность ранней диагностики этого заболевания.

Моисеев С.В. Альфа-маннозидоз – это редкая лизосомная болезнь накопления, предполагать которую следует при наличии умственной отсталости, тугоухости и поражения опорно-двигательного аппарата, развивающихся в детском или подростковом возрасте. Для подтверждения диагноза альфа-маннозидоза необходимо определить активность альфа-маннозидазы в сухих пятнах крови и в случае ее снижения провести молекулярно-генетическое исследование. Диагноз является определенным при наличии гомозиготной или компаунд-гетерозиготной мутаций гена *MAN2B1*. Патогенетическое лечение альфа-маннозидоза предполагает длительное применение велманазы альфа, которое в клинических исследованиях вызывало значительное снижение содержания олигосахаридов и стабилизацию показателей функциональной активности.

Конфликт интересов: нет.

- Malm D, Nilssen G. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:21.
- Семьякина А.Н., Николаева Е.А., Воскобоева Е.Ю. и др. Альфа-маннозидоз у детей: анализ собственных наблюдений, возможности лечения. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020;65(3):142–9 [Semyachkina AN, Nikolaeva EA, Voskoboeva EYu, et al. Alpha-mannosidosis in children: analysis of the observations and treatment options. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2020;65(3):142–9 (In Russ.)].
- Ockerman PA: A generalised storage disorder resembling Hurler's syndrome. *Lancet* 1967;2:239.
- Meikle PJ, Ranieri E, Simonsen H, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics* 2004;114:909–16.
- Malm D, Riise Stensland HM, Edvardsen R, Nilssen R. The natural course and complications of alpha-mannosidosis – a retrospective and descriptive study. *J Inher Metab Dis* 2014;37(1):79–82.
- Zanetta JP, Bonaly R, Maschke S, et al. Differential binding of lectins IL-2 and CSL to candida albicans and cancer cells. *Glycobiology* 1998;8:221–5.
- Malm D, Halvorsen DS, Tranebjaerg L, Sjursen H. Immunodeficiency in alpha-mannosidosis: a matched case-control study on immunoglobulins, complement factors, receptor density, phagocytosis and intracellular killing in leucocytes. *Eur J Pediatr* 2000;159:699–703.
- Borgwardt L, Thuesen AM, Olsen KJ, et al. Cognitive profile and activities of daily living: 35 patients with alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis* 2015; 38(6):1119–27.
- Lehalle D, Colombo R, O'Grady M, et al. Hearing impairment as an early sign of alpha-mannosidosis in children with a mild phenotype: Report of seven new cases. *Am J Med Genet A* 2019;179(9):1756–1763.
- Matlach J, Zindel T, Amraoui Y, Arash-Kaps L, et al. Retinal and optic nerve degeneration in alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13(1):88.
- Sestito S, Rinninella G, Rampazzo A, et al. Cardiac involvement in MPS patients: incidence and response to therapy in an Italian multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):251.
- Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Мукополисахаридозы – путь к диагнозу *Клин фармакол тер* 2018;27(3):41–7 [Moiseev S, Novikov P, Fomin V. A diagnostic journey in mucopolysaccharidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2018;27(3):41–7 (In Russ.)].
- Hennermann JB, Raebel EM, Doni F, et al. Mortality in patients with alpha-mannosidosis: a review of patients' data and the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):287.

- Guffon N, Tylki-Szymanska A, Borgwardt L, et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. *Mol Genet Metab* 2019;126(4):470–4.
- Borgwardt L, Dali CI, Fogh J et al. Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomized, multiple dose study. *J Inher Metab Dis* 2013;36:1015–24.
- Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, et al. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Inher Metab Dis* 2018;41:1215–23.
- Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inher Metab Dis* 2018;41(6):1225–33.

Alpha-mannosidosis: a diagnostic journey in patients with ultra-rare disease

S. Moiseev, P. Novikov, A. Moiseev, V. Sholomova

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Alpha-mannosidosis is a rare autosomal recessive hereditary disease characterized by lysosomal accumulation of oligosaccharides in various tissues due to deficiency of alpha-mannosidase. Low enzyme activity results from homozygous or compound heterozygous mutations of the *MAN2B1* gene. Clinical manifestations of alpha-mannosidosis usually develop in childhood or adolescence and include facial deformity (Hurler-like phenotype), mental retardation, progressive sensorineural hearing loss, skeletal abnormalities, neurological and psychiatric disorders, and ocular disease. Demonstration of low activity of acid alpha-mannosidase in dried blood spots and genetic testing can be used for diagnosis. The authors present the case report of alpha-mannosidosis and discuss its pathogenesis, clinical signs and symptoms and approaches to treatment including the long-term enzyme replacement therapy with velmanasa alfa.

Key words. *Lysosomal storage diseases, alpha-mannosidosis, velmanase alfa.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev. Rossolimo 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Moiseev S, Novikov P, Moiseev A, Sholomova V. Alpha-mannosidosis: a diagnostic journey in patients with ultrarare disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(1):67–72 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2024-1-67-72.