

Т.К. Кручина<sup>1, 2</sup>, К.В. Бручиков<sup>2</sup>, Г.А. Новик<sup>1</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Российская Федерация

# Опыт применения препарата идурсульфаза бета у ребенка с мукополисахаридозом II типа: клинический случай

## Контактная информация:

Кручина Татьяна Кимовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, e-mail: [tkruchina@gmail.com](mailto:tkruchina@gmail.com)

Статья поступила: 15.09.2020, принята к печати: 23.10.2020

**Обоснование.** Мукополисахаридоз II типа (МПС II, синдром Хантера) — это редкая наследственная лизосомная болезнь накопления, связанная с дефицитом фермента идуронат-2-сульфатазы. Пациенты с МПС II нуждаются в пожизненной ферментозаместительной терапии (ФЗТ), восполняющей дефицит эндогенного фермента. В Российской Федерации для этих целей разрешены и рекомендованы два препарата — идурсульфаза и идурсульфаза бета. Вместе с тем известно, что ФЗТ сопряжена с риском развития реакций гиперчувствительности. **Описание клинического случая.** У пациента мужского пола с тяжелой формой МПС II в возрасте 2,5 лет была инициирована ФЗТ, назначен препарат идурсульфаза в дозировке 0,5 мг/кг один раз в неделю. Периодически отмечались реакции гиперчувствительности (крапивница, повышение температуры), в связи с чем проводилась премедикация антигистаминными препаратами и антипиретиками. С 8 лет побочные эффекты ФЗТ участились и усилились без стойкого улучшения на фоне назначения глюкокортикостероидов и снижения скорости инфузии до 8–16 мл/ч. Было проведено переключение пациента на препарат идурсульфаза бета с хорошим клиническим эффектом: достигнут контроль и основного заболевания, и развития аллергических реакций. **Заключение.** Наличие двух препаратов для ФЗТ пациентов с МПС II расширяет возможности лечения. При возникновении аллергических реакций на препарат идурсульфаза переключение на препарат идурсульфаза бета снижает риск возникновения осложнений ФЗТ при достаточном контроле течения МПС II.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз, ферментозаместительная терапия, идурсульфаза бета, дети, клинический случай

**Для цитирования:** Кручина Т.К., Бручиков К.В., Новик Г.А. Опыт применения препарата идурсульфаза бета у ребенка с мукополисахаридозом II типа: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (5): 364–370. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2212

Tatiana K. Kruchina<sup>1, 2</sup>, Konstantin V. Bruchikov<sup>2</sup>, Gennady A. Novik<sup>1</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup> Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation

## Experience of Idursulfase Beta Administration in the Child with Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Case

**Background.** Mucopolysaccharidosis type II (MPS II, Hunter syndrome) is a rare hereditary lysosomal storage disease associated with iduronate-2-sulfatase deficiency. Patients with MPS II require life-long enzyme replacement therapy (ERT) to replace the deficiency of endogenous enzyme. There are two medications — idursulfase and idursulfase beta — that are licensed and recommended for these patients in Russian Federation. However, it is well known that ERT can cause hypersensitivity reactions development. **Clinical Case Description.** The ERT (idursulfase in the dose of 0.5 mg/kg once per week) onset in the male patient with severe MPS II was at the age of 2.5 years. Hypersensitivity reactions (urticaria, fever) were noted incidentally, thus, the premedication with antihistamines and antipyretics was performed. The ERT side effects has aggravated at the age of 8 years despite the glucocorticosteroids admission and infusion rate reduction up to 8–16 ml/h. That is why we have changed the medication on idursulfase beta with major clinical response: we have achieved control on both disease itself and hypersensitivity reactions. **Conclusion.** The availability of two ERT medications for patients with MPS II expands treatment opportunities. In case of any allergic reactions due to idursulfase, the change on idursulfase beta reduces the risk of any ERT complications with sufficient control of MPS II course.

**Key words:** mucopolysaccharidosis, enzyme replacement therapy, idursulfase beta, children, clinical case

**For citation:** Kruchina Tatiana K., Bruchikov Konstantin V., Novik Gennady A. Experience of Idursulfase Beta Administration in the Child with Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (5): 364–370. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2212

## ОБОСНОВАНИЕ

Первое клиническое описание мукополисахаридоза II типа (МПС II, синдром Хантера) было представлено более 100 лет назад — в 1917 г. канадский врач Charles Hunter описал историю болезни двух братьев, 8 и 10 лет, с характерными для данного заболевания фенотипическими проявлениями [1]. После длительного периода изучения были установлены причины развития МПС II, разработаны подходы к патогенетическому лечению, основой которого в настоящее время является пожизненная ферментозаместительная терапия (ФЗТ) [2–4].

МПС II — это наследственная лизосомная болезнь накопления с X-сцепленным рецессивным типом наследования, которая характеризуется дефицитом или отсутствием лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S) в результате мутации в гене *IDS* [2]. МПС II относится к редким (орфанным) заболеваниям и встречается с популяционной частотой 1:140 000–1:170 000 живых новорожденных мальчиков [5, 6]. В 2019 г. в Российской Федерации было официально зарегистрировано 133 больных МПС II, из них 80% составляли дети [7]. В Северо-Западном федеральном округе МПС II является самой частой лизосомной болезнью накопления [8].

Дефицит фермента I2S приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ), преимущественно гепарансульфата и дерматансульфата, в лизосомах клеток различных типов, что проявляется мультисистемным поражением с широким спектром клинических признаков (лицевой дисморфизм, тугоподвижность суставов, макроглоссия, обструкция дыхательных путей, гепатоспленомегалия, психоневрологические нарушения и др.). Для тяжелой формы МПС II характерна манифестация заболевания в возрасте 12–18 мес, выраженное поражение центральной нервной системы, быстрое прогрессирование заболевания, ранняя инвалидизация и смертность, в большинстве случаев от сердечно-легочной недостаточности в возрасте 8–18 лет [2, 3].

Цель ФЗТ очевидна — восполнить дефицит фермента I2S. Как результат, ФЗТ устраняет или замедляет многие соматические проявления болезни, повышает качество жизни и снижает риск наступления преждевременной смерти [9]. В странах Евросоюза с 2007 г., а в России с 2008 г. для лечения пациентов с МПС II применяют рекомбинантный фермент — препарат идурсульфазы (Элапраза, Shire Human Genetic Therapies, США), безопасность и эффективность которого продемонстрированы в ряде клинических исследований [10, 11]. С 2018 г. в России для лечения пациентов с МПС II доступен еще один препарат для ФЗТ — идурсульфаза бета (Хантераз, Green Cross Corporation, Республика Корея), который не уступает в безопасности и эффективности идурсульфазе [12, 13]. Более того, ФЗТ препаратом идурсульфазы бета имеет определенные экономические преимущества [14]. Идурсульфаза и идурсульфаза бета включены в стандарт оказания специализированной медицинской помощи детям с МПС II [15], а также в клинические рекомендации [2]. С 2019 г. МПС II входит в перечень высокочастотных нозологий, проведение ФЗТ финансируется за счет средств федерального бюджета. Оба рекомбинантных фермента имеют 100% идентичные аминокислотные последовательности, происходящие от гена *IDS* человека. Однако синтез ферментов осуществляют с использованием различных клеточных линий, отличаются также способ

культивации (бессывороточная среда для идурсульфазы бета, сывороточная — для идурсульфазы), доля формил-глицина в молекуле фермента (79 и 68% соответственно), коэффициент поглощения (5,1 и 6,5 соответственно), паттерны гликозилирования [16, 17].

Идурсульфаза и идурсульфаза бета выпускаются в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий (2 мг/мл, по 3 мл во флаконе), вводятся в дозировке 0,5 мг/кг один раз в неделю. Необходимое количество препарата осторожно разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl. Внутривенную инфузию начинают со скорости 8 мл/ч в течение первых 15 мин со ступенчатым повышением скорости введения каждые 15 мин на 8 мл/ч до 40 мл/ч. Пациентам может потребоваться удлинение времени инфузии и/или приостановка введения препарата из-за развития нежелательных реакций [10–12], наиболее частыми из которых являются реакции гиперчувствительности [10–12], которые обычно купируются путем замедления скорости инфузии и проведения премедикации антигистаминными препаратами и/или антипиретиками (парацетамол или ибупрофен). Однако в ряде случаев побочные эффекты ФЗТ не поддаются контролю и могут значительно осложнять лечение [18]. В связи с этим целесообразным представляется переключение с одного препарата для ФЗТ на другой [18].

Ниже представлен опыт проведения ФЗТ у 10-летнего мальчика с тяжелой формой МПС II с выраженными аллергическими реакциями на препарат идурсульфаза, что потребовало смены ферментного препарата. Это первое описание опыта переключения пациента с препарата идурсульфаза на препарат идурсульфаза бета в Российской Федерации.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Мальчик П., 10 лет. В возрасте 1 года 4 мес ребенок был обследован в детской городской больнице по поводу нарушений сна (плохо засыпал, часто просыпался, мог не спать ночью). По данным медицинской документации, в возрасте 1 года 4 мес масса тела составляла 14 кг, рост — 81 см. Обращали на себя внимание большая голова гидроцефальной формы (окружность — 53 см), укорочение шеи, деформация грудной клетки, увеличение живота, экзофтальм, макроглоссия. Была увеличена печень (+2 см). Выслушивался систолический шум на верхушке сердца.

Из анамнеза: ребенок от молодых родителей (возраст матери — 26 лет, отца — 25 лет), от первой беременности, протекавшей на фоне острой респираторной инфекции в I триместре и анемии легкой степени, срочных родов. Преждевременное излитие околоплодных вод (безводный период 10 ч). При рождении масса тела 3810 г, длина — 52 см, окружность головы — 36 см, окружность груди — 35 см. Оценка по шкале APGAR 7/7 баллов. После рождения наблюдался с диагнозом «Церебральная ишемия 2-й ст. Гемолитическая болезнь новорожденного, конфликт по ABO-системе, желтушная форма, легкое течение. Установочная мышечная кривошея. Дисплазия тазобедренных суставов. Врожденный стридор. Гидроцеле справа». Наследственность: троюродный брат матери ребенка умер в возрасте 12 лет от тяжелого недифференцированного «хромосомного заболевания».

**Рис. 1.** Пациент П. Внешний вид в возрасте 1 года 7 мес и 10 лет  
**Fig. 1.** Patient P. General appearance at the age of 1 year 7 months and 10 years



**Рис. 2.** Пациент П. Черты лица в возрасте 4 мес, 2 и 10 лет  
**Fig. 2.** Patient P. Facial features at the age of 4 months, 2 years and 10 years



Ребенку было проведено инструментальное обследование. По данным *УЗИ органов брюшной полости*: печень увеличена (косой вертикальный размер — 95 см), воротная вена — 5,5 мм, селезенка не увеличена. Данные *рентгенологического исследования*: череп долихоцефалической формы, ключицы асимметричны, левая значительно изогнута. Увеличен тимус. Легкие без очаговых и инфильтративных изменений. Сердце увеличено за счет левого желудочка. На боковом снимке Th<sub>12</sub>–L<sub>4</sub> в положении кифоза. Диспластически увеличены и выступают закругленно кпереди нижние части тел L<sub>1–5</sub>, особенно L<sub>2</sub>. Несколько сужены тела подвздошных костей. *ЭЭГ*: диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга с запаздыванием формирования возрастного биоритма, выраженной ирритацией стволовых структур; без отчетливых очаговых и пароксизмальных изменений. *MPT головного мозга*: диффузная корковая субатрофия и лейкопатия. *Осмотр офтальмолога*: застойные диски зрительного нерва. *Осмотр хирурга*: пупочная грыжа. *Осмотр ЛОР-врача*: аденоиды 2-й ст.

#### Предварительный диагноз

По фенотипическим признакам и данным инструментального обследования был заподозрен мукополисахаридоз.

#### Динамика и исходы

Для подтверждения диагноза пробы мочи и крови были отправлены в лабораторию наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова (Москва). Получены следующие результаты: повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата с мочой (качественный анализ на ГАГ), концентрация ГАГ составила 97,6 мг/ммоль креатинина (возрастная норма — до 25 мг/ммоль креатинина [19]), активность идуронат-2-сульфатазы — 0,12 нмоль/4 ч/мл (норма 297–705 нмоль/4 ч/мл), секвенирование гена *IDS* выявило у ребенка в экзоне 3 вариант *delT248*. Мать ребенка также является носителем данного варианта гена *IDS*. В результате в возрасте 1 год 6 мес мальчику был поставлен диагноз «Мукополисахаридоз II типа (болезнь Хантера)». Внешний вид мальчика в этом возрасте (характерные для МПС II макроцефалия, короткая шея, увеличение живота, приплюснутый короткий нос, приоткрытый рот, макроглоссия) представлен на рис. 1. ФЗТ была начата только через год после верификации диагноза из-за проблем регионального финансирования дорогостоящего лечения. В возрасте 7 лет у ребенка был выявлен двусторонний туннельный синдром, выполнены операции: рассечение поперечной связки запястья слева, а через год — резекция поперечной связки запястья, тенолиз сухожилий сгибателей, невролиз срединного нерва справа. В возрасте 8 лет проведена аденомотомия.

Наблюдалось неуклонное прогрессирование заболевания, характерное для тяжелой формы МПС II с выраженными психоневрологическими нарушениями. В возрасте 10 лет мальчик имеет рост 128 см (ниже среднего), вес — 32 кг, характерный для МПС II фенотип: короткая малоподвижная шея, макроцефалия (окружность головы — 58 см), огрубление черт лица (рис. 1, 2), высокий лоб, широкие густые брови, короткий нос с приплюснутой переносицей, гипертелоризм, жесткие волосы, макроглоссия, приоткрытый рот, редкие зубы, готическое небо, килевидная деформация грудной клетки, широкие кисти в полусогнутом положении с ограниченным сгибанием пальцев, пупочная грыжа, ограничение подвижности крупных и мелких суставов. Ходит на полусогнутых ногах. Не говорит. Любит смотреть мультфильмы, рассматривать картинки в книгах, греться на солнце, может выразить недовольство. Все тянет в рот, скрипит зубами. У ребенка имеются помутнение роговицы, секреторный отит, хронический ринит, двусторонняя тугоухость, комбинированные контрактуры суставов верхних и нижних конечностей, стеноз краниовертебрального сочленения, ротационный подвывих С<sub>1</sub>. По данным эхокардиографического исследования выявлена умеренная гипертрофия миокарда (толщина задней стенки левого желудочка — 10,2 мм, толщина межжелудочковой перегородки — 8,3 мм), утолщение створок митрального и аортального клапанов, аортальная и митральная недостаточность 2-й ст. В покое и при нагрузке, которую выполняет ребенок, клинических признаков сердечной недостаточности нет.

#### Ферментозаместительная терапия

ФЗТ начата в возрасте 2,5 лет препаратом идурсульфаза в стандартной дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неде-

лю. Во время 4-й инфузии препарата возникла сыпь по типу крапивницы, в дальнейшем с целью предупреждения возникновения такой реакции проводилась премедикация антигистаминными препаратами перорально. В возрасте 3 лет 2 мес для проведения ФЗТ ребенку имплантирован венозный порт, но через 2,5 года его пришлось удалить из-за инфицирования (в посеве крови *Staphylococcus capitis*, спорноносная палочка; проведено 2 курса антибактериальной терапии). Последующие введения препарата проводились через периферический катетер. С учетом отсутствия аллергических реакций в течение двух лет с возраста 4,5 лет препарат идурсульфаз вводится без премедикации. В возрасте 6,5 лет после инфузии в течение часа вновь отмечались проявления острой крапивницы, купированные в/м введением преднизолона 2 мл (60 мг) и хлоропирамина 2% 1 мл (20 мг). Возобновлена премедикация антигистаминными препаратами, однако крапивница продолжала периодически появляться. При возникновении высыпаний во время инфузии проводилась ее остановка, осуществлялось в/в введение хлоропирамина и преднизолона. С возраста 8 лет 10 мес зарегистрировано неоднократное появление распространенной крапивницы (высыпания на руках, туловище, шее, лице) за 20–40 мин до конца введения препарата (рис. 3). Отмечалась заторможенность, слабость, сонливость. Перед каждой инфузией проводилась премедикация (хлоропирамин 20 мг в/в), дополнительно вечером накануне инфузии ребенок получал 1 таблетку (25 мг) хлоропирамина *per os*. Скорость введения идурсульфазы была снижена до 8–16 мл/ч. Учитывая продолжающиеся аллергические реакции, в премедикацию был добавлен преднизолон — без отчетливого эффекта, кроме того, на введение глюкокортикостероидов периодически отмечались нежелательные реакции в виде эритемы и психических нарушений (возбуждение, агрессия). На фоне ФЗТ происходило дальнейшее прогрессирование заболевания: нарастание мышечной слабости, затруднение походки, частые риниты, бронхолегочные инфекции, отрицательная динамика со стороны нервной системы (снижение интеллекта, психические расстройства, нарушение сна, персеверативное жевание). Нормализованное содержание ГАГ в моче (взятое накануне введения препарата) — 15 мг/ммоль креатинина (возрастная норма — до 13 мг/ммоль). Данные биохимического анализа крови: общий IgE — 358 МЕд/мл (норма — до 52 МЕд/мл), АЛТ — 67 Ед/л (норма 0–55 Ед/л), АСТ 73 Ед/л (норма 5–34 Ед/л), ЛДГ — 202 Ед/л (норма — 125–220 Ед/л). По результатам теста на дегрануляцию тучных клеток подтверждена сенсibilизация к препарату идурсульфаз.

С учетом необходимости ФЗТ по жизненным показаниям и наличия неконтролируемых нежелательных явлений на введение препарата идурсульфаз согласно имеющимся стандартам оказания медицинской помощи детям с МПС II типа в качестве препарата для ФЗТ была применена идурсульфаз бета. Смена препарата для ФЗТ выполнена после получения письменного информированного добровольного согласия матери ребенка и с одобрения врачебной комиссии.

С возраста 9 лет 8 мес ребенку проводится в/в введение препарата идурсульфаз бета в дозе 0,5 мг/кг (18 мг) 1 раз в неделю. Первые три инфузии препарата идур-

**Рис. 3.** Пациент П. Появление распространенной крапивницы во время введения препарата идурсульфаз с максимальной скоростью 16 мл/ч

**Fig. 3.** Patient P. Generalized urticaria on idursulfase admission at maximum infusion rate of 16 ml/h



сульфаз бета выполнены с максимальной скоростью 16 мл/ч, последующие две инфузии — с максимальной скоростью 24 мл/ч, затем восемь инфузий выполнены с максимальной скоростью 32 мл/ч без аллергических и других побочных реакций; последующие две инфузии — с максимальной скоростью 40 мл/ч. В конце последней инфузии из перечисленных появилась гиперемия в виде небольших округлых розовых пятен в области локтевых сгибов — в месте инъекции и с противоположной стороны. Кожный покров очистился через 2 ч без дополнительной терапии.

В дальнейшей инфузии препарата идурсульфаз бета проводили с максимальной скоростью 24 мл/ч без реакций гиперчувствительности. Продолжали премедикацию антигистаминными препаратами (хлоропирамин в/в 20 мг). Через 3 мес после начала введения препарата идурсульфаз бета проведено контрольное исследование содержания ГАГ в моче (взятое накануне введения препарата) — 12 мг/ммоль креатинина. ФЗТ по результатам снижения ГАГ признана эффективной. Данные биохимического анализа крови: АЛТ — 29 Ед/л, АСТ — 27 Ед/л, ЛДГ — 190 Ед/л.

### Прогноз

Прогноз неблагоприятный. Наиболее частой причиной смерти пациентов с МПС II являются сердечные и респираторные осложнения [3]. В настоящее время у ребенка нет сердечно-легочной недостаточности, угрожающей жизни. На фоне лечения препаратом идурсульфаз бета отмечается некоторое улучшение состояния ребенка — удалось добиться контроля развития аллергических реакций, улучшилось носовое дыхание, нет приступов кашля, ребенок стал более активным, не нарастают костно-суставные изменения.

**Временная шкала (рис. 4)**

**Рис. 4.** Пациент П. Хронология течения болезни, ключевые события диагностики и назначения ферментозаместительной терапии  
**Fig. 4.** Patient P: clinical course, key events of diagnostics and ERT admission



Примечание. МПС — мукополисахаридоз, ФЗТ — ферментозаместительная терапия.  
 Note. МПС — mucopolysaccharidosis, ФЗТ — enzyme replacement therapy.

## ОБСУЖДЕНИЕ

ФЗТ пациентов с МПС II пока остается единственным доступным патогенетическим методом лечения, доказавшим свою эффективность и относительную безопасность [10, 13, 19]. Заместительная терапия включает применение экзогенных ферментов, полученных генно-инженерным путем, восполняющих эндогенный дефицит фермента с восстановлением гидролиза накопленных в клетке ГАГ. На поверхности клеточных мембран имеются маннозо-6-фосфатные рецепторы, которые связывают и переносят фермент внутрь клетки [20]. Вместе с тем из-за большой молекулярной массы фермент не может преодолеть гематоэнцефалический барьер. Именно поэтому психоневрологическая симптоматика у пациентов с МПС II, как и в описанном нами случае, даже на фоне ФЗТ продолжает нарастать. Еще одним ограничением ФЗТ являются нежелательные реакции на введение экзогенного фермента, в т.ч. реакции гиперчувствительности. У половины пациентов с МПС II, которые получали препарат идурсульфаза, были выявлены IgG к ферментному препарату [11]. При этом не отмечалось снижения объема форсированного выдоха и результатов теста шестиминутной ходьбы, не увеличивались размеры печени и селезенки [9, 11]. Вместе с тем показано, что у пациентов со стойким (определяемым при повторных исследованиях) носительством данных антител отмечались более высокие уровень ГАГ в моче и частота развития инфузионных осложнений [9, 11, 21].

Обычно у пациентов, получающих ФЗТ, аллергические реакции удается предотвратить премедикацией и снижением скорости инфузии [10, 11]. Однако в случае пациента П., описанного нами выше, такого результата добиться не удалось. При этом удлинение времени инфузии, назначение больших доз антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов создает дополнительные проблемы. В частности, длительные инфузии тяжело переносятся пациентом, а если на этом фоне продолжают возникать аллергические осложнения, то это отрицательно сказывается на психологическом и соматическом статусе ребенка, формирует негативное отношение к терапии у родителей. Переключение пациента П. с препарата идурсульфаза на препарат идурсульфаза бета позволило устранить нежелательные инфузионные реакции (крапивницу), сократить длительность инфузий и улучшить общее состояние ребенка за счет снятия аллергического компонента (уменьшение слизистых выделений из носа, улучшение носового дыхания, устранение кашля), минимизировать потребность в антигистаминных препаратах

и избежать побочных эффектов глюкокортикостероидов при сохранении эффективности ФЗТ.

Появление у ребенка острой реакции в виде крапивницы на фоне неоднократного введения идурсульфаза можно объяснить либо истинной сенсибилизацией и развитием реакции гиперчувствительности немедленного типа [21, 22], либо анафилактоидной реакцией [22]. IgE-ассоциированные реакции с поражением кожи по типу крапивницы при повторных введениях фермента могут при следующем введении вызвать и более тяжелые реакции с развитием анафилаксии [22]. Так, в исследовании J. Kim и соавт. [22] было показано, что у 8,8% пациентов с МПС II, получающих идурсульфузу, развивается анафилаксия на препарат, опосредуемая IgE-антителами. При развитии аллергии на лекарственный препарат можно прибегнуть к его отмене и переводу на другой препарат с аналогичным механизмом действия. В случае ФЗТ при необходимости дальнейшего использования препарата, вызывающего аллергическую реакцию, возможно проведение десенситизации с этим препаратом [23]. На наш взгляд, перспективным методом для уменьшения выраженности аллергической реакции, связанной с ФЗТ, является использование моноклональных анти-IgE-антител. В частности, приводятся описания случаев положительного результата от использования омализумаба (гуманизированное моноклональное антитело против IgE) у больных с аллергией на препараты инсулина [24–26].

Иммуногенность рекомбинантного фермента зависит от иммунного статуса пациента, длительности ФЗТ, происхождения клеточной линии-продуцента, технологий культивирования клеток, очистки и посттрансляционной модификации рекомбинантного белка [18]. Результаты ряда исследований демонстрируют меньшую иммуногенность идурсульфаза бета по сравнению с идурсульфазой, что связывают с рядом причин, перечисленных выше [16, 18].

Идурсульфаза бета — это гликопротеин из 525 аминокислот с молекулярной массой около 78 кДа, содержащий 8 аспарагин-связанных участков гликозилирования, занятых сложными олигосахаридными структурами. Идурсульфаза и идурсульфаза бета имеют абсолютно идентичные аминокислотные последовательности, полученные из гена *IDS* человека. Оба препарата представляют собой рекомбинантный фермент, который гидролизует сложные 2-сульфатные эфиры терминальных сульфатных остатков идуроната из ГАГ (дерматансульфата и гепарансульфата) в лизосомах клеток различных типов. Идурсульфаза и идурсульфаза бета имеют различные клеточные линии продукта, паттерны глико-

зилирования и способы культивации [16]. Клеточная линия-продуцент идурсульфазы (НТ-1080) была создана из ткани, взятой при биопсии фибросаркомы 35-летнего мужчины. Источником клеточной линии идурсульфазы бета являются рекомбинантные клетки яичников китайских хомячков (CHO-DG44). При производстве биотехнологических препаратов важным показателем является профиль гликозилирования. Линия НТ-1080 имеет высокую межсерийную вариабельность по данному показателю по сравнению с линией CHO, что может влиять на иммуногенность фермента. В процессе производства идурсульфазы в составе среды для культивирования продуцента используется бычья сыворотка, которая содержит посторонние белки. При производстве белков на линии CHO не требуется использования сыворотки, поэтому препараты, произведенные на этой линии, имеют меньший риск развития аллергических осложнений. По результатам экспериментального исследования, в крови мышей после введения идурсульфазы уровень антител против терапевтического белка значимо выше, чем после введения идурсульфазы бета [16].

ФЗТ считается эффективной, если приводит к улучшению состояния пациента или хотя бы предотвращает быстрое прогрессирование заболевания. Одним из критериев эффективности ФЗТ у пациентов с МПС II является уровень ГАГ в моче. У пациента П., описанного нами выше, перед последним введением препарата идурсульфаза уровень нормализованного содержания ГАГ в моче составлял 15 мг/ммоль креатинина (возрастная норма — менее 13 мг/ммоль), а через 3 мес после переключения ФЗТ перед очередным введением препарата идурсульфаза бета — 12 мг/ммоль креатинина. На фоне применения идурсульфазы бета печень и селезенка не увеличились, отмечалась нормализация активности печеночных ферментов, наблюдалась стабилизация сердечно-легочных и костно-суставных проявлений. Крайне важно учитывать, что эффективность и безопасность препарата идурсульфаза бета оценивали у ребенка с тяжелой формой МПС II, с неуклонным прогрессированием заболевания, после длительного периода устойчивых аллергических реакций на введение препарата идурсульфаза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с МПС II типа нуждаются в пожизненной заместительной терапии. В России для этих целей разрешены два препарата — идурсульфаза и идурсульфаза бета, что отражено в национальных рекомендациях и стандартах оказания медицинской помощи детям с данным заболеванием. Оба рекомбинантных фермента имеют одинаковый аминокислотный состав, но дифференцируются

по ряду важных признаков, связанных с особенностями производства препаратов. ФЗТ сопряжена с возможными осложнениями. В ряде экспериментальных (животные модели) и клинических исследований показана меньшая иммуногенность идурсульфазы бета в сравнении с идурсульфазой. В представленном клиническом наблюдении смена препарата ФЗТ — назначение препарата идурсульфаза бета ребенку с МПС II из-за устойчивых аллергических реакций на введение препарата идурсульфаза — позволила оптимизировать лечение без потери его эффективности. Подобная тактика переключения ФЗТ может быть полезна при неконтролируемых нежелательных реакциях в ответ на введение препарата или при его неэффективности.

## ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и изображений (в т.ч. лица) ребенка в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 11.09.2020).

## INFORMED CONSENT

The child's mother signed written voluntary informed consent on publication of clinical case description and child photos (face included) in medical journal (on-line version included) (signed on 11.09.2020).

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Т. К. Кручина** — чтение лекций для компаний Санофи, Нанолек.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## CONFLICT OF INTERESTS

**Tatiana K. Kruchina** — lecturing for Sanofi, Nanolek companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

**Т. К. Кручина**

<https://orcid.org/0000-0002-6865-0136>

**Г. А. Новик**

<https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. *Proc R Soc Med*. 1917;10(Sect Study Dis Child):104–116.
2. *Мукополисахаридоз тип II: клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков; Союз педиатров России.* — 2019. — 60 с. [*Mukopolisakharidoz tip II: klinicheskie rekomendatsii. Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov; Soyuz pediatrov Rossii*. 2019. 60 p. (In Russ).]
3. *Мукополисахаридоз II типа у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России.* — 2016. — 31 с. [*Muko-*

- polisakharidoz II tipa u detei: klinicheskie rekomendatsii. Soyuz pediatrov Rossii*. 2016. 31 p. (In Russ).]
4. Burton BK, Jegu V, Mikl J, Jones SA. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inher Metab Dis*. 2017;40(6):867–874. doi: 10.1007/s10545-017-0075-x.
5. 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. doi: 10.1002/ajmg.a.20314.

6. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):1011–1017. doi: 10.1007/s10545-005-0112-z.
7. Шевченко Р. Впервые в России собраны и обобщены все данные по орфанным заболеваниям // *Медвестник*. — 25.02.2019. [Shevchenko R. Vpervye v Rossii sobrany i obobshcheny vse dannye po orfannym zabolevaniyam. *Medvestnik*. 25.02.2019. (In Russ).] Доступно по: <https://medvestnik.ru/content/news/Vpervye-v-Rossii-sobrany-i-obobshcheny-vse-dannye-po-orfannym-zabolevaniyam.html>. Ссылка активна на 01.12.2020.
8. Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А. и др. Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т. 13. — № 3. — С. 35–43. [Buchinskaya NV, Chikova IA, Isupova YeA, et al. Modern Approaches to Therapy for Children with Mucopolysaccharidosis. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2014;13(3):35–43. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i3.1026.
9. Muenzer J, Jones SA, Tytki-Szymanska A, et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):82. doi: 10.1186/s13023-017-0635-z.
10. Muenzer J, Guzsavas-Calikoglu M, McCandless SE, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007;90(3):329–337. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001.
11. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006;8(8):465–473. doi: 10.109701.gim.0000232477.37660.fb.
12. Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:42. doi: 10.1186/1750-1172-8-42.
13. Sohn YB, Cho SY, Lee J, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):156–160. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.009.
14. Куликов А.Ю., Костина Е.Ю. Фармакоэкономическая оценка препаратов, используемых при ферментной заместительной терапии в лечении мукополисахаридоза II типа // *Фармакоэкономика: теория и практика*. — 2019. — Т. 7. — № 2. — С. 10–15. [Kulikov AYU, Kostina EO. Pharmacoeconomic evaluation of drugs used in enzyme replacement therapy in the treatment of mucopolysaccharidosis type II. *Pharmacoeconomics: Theory and Practice*. 2019;7(2):10–15. (In Russ).] doi: 10.30809/phe.2.2019.2.
15. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2018 г. N 951н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при мукополисахаридозе II типа (диагностика и инициация ферментной заместительной терапии)». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 29 dekabrya 2018 g. N 951n “Ob utverzhdenii standarta spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi detyam pri mukopolisakharidoze II tipa (diagnostika i initsiatsiya fermentnoi zamestitel'noi terapii)”. (In Russ).]
16. Kim C, Seo J, Chung Y, et al. Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo. *J Hum Genet*. 2017;62(2):167–174. doi: 10.1038/jhg.2016.133.
17. Chung YK, Sohn YB, Sohn JM, et al. A biochemical and physicochemical comparison of two recombinant enzymes used for enzyme replacement therapies of hunter syndrome. *Glycoconj*. 2014;31:309–315. doi: 10.1007/s10719-014-9523-0.
18. Ngu LH, Ong Peitee W, Leong HY, Chew HB. Case report of treatment experience with idursulfase beta (Hunterase) in an adolescent patient with MPS II. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;12:28–32. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.002.
19. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С. и др. Эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов: одноцентровое когортное исследование // *Вопросы современной педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 1. — С. 76–84. [Osipova LA, Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy in children with mucopolysaccharidosis type I, II and VI: a single-center cohort study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018;17(1):76–84. (In Russ).] doi.org/10.15690/vsp.v17i1.1858.
20. Desnick RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:307–335. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163739.
21. Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DA, et al. The relationship between anti-idursulfase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase. *Mol Genet Metab*. 2013;110(3):303–310. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.08.002.
22. Kim J, Park MR, Kim DS, et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy*. 2013;68(6):796–802. doi: 10.1111/all.12155.
23. Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, et al. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy*. 2008;63(2):148–155. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01567.x.
24. Yong PF, Malik R, Arif S, et al. Rituximab and omalizumab in severe, refractory insulin allergy. *N Engl J Med*. 2009;360(10):1045–1047. doi: 10.1056/NEJMc0808282.
25. Cavelti-Weder C, Muggli B, Keller C, et al. Successful use of omalizumab in an inadequately controlled type 2 diabetic patient with severe insulin allergy. *Diabetes Care*. 2012;35(6):e41. doi: 10.2337/dc12-0115.
26. Mishra S, Connors L, Tugwell B. Role of omalizumab in insulin hypersensitivity: a case report and review of the literature. *Diabet Med*. 2018;35(5):663. doi: 10.1111/dme.13591.