

Ю.Г. Левина<sup>1, 2</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>1, 2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2, 3</sup>, Е.А. Вишнева<sup>1, 2</sup>,  
Н.В. Журкова<sup>1, 4</sup>, К.Е. Эфендиева<sup>1, 2</sup>, А.А. Алексеева<sup>1</sup>, В.Г. Калугина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

<sup>4</sup> Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

## Аллергические реакции при ферментозаместительной терапии детей с мукополисахаридозом, тип II

### Контактная информация:

Левина Юлия Григорьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 стр. 1, тел.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: julia.levina@mail.ru

Статья поступила: 12.10.2021, принята к печати: 17.12.2021

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II; синдром Хантера) — редкое наследственное заболевание, вызванное изменениями в структуре гена IDS и связанным с ними дефицитом лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S). Основой лечения детей с МПС II является ферментозаместительная терапия (ФЗТ) с рекомбинантной человеческой I2S. Одной из основных проблем ФЗТ является развитие аллергических, в том числе тяжелых анафилактических, реакций на рекомбинантные ферменты. В статье рассмотрены особенности инфузионных реакций гиперчувствительности при ФЗТ, описаны патогенез, диагностические критерии и алгоритм лечения анафилаксии. Обоснована необходимость дальнейших исследований аллергических инфузионных реакций у детей при ФЗТ.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз, тип II, ферментозаместительная терапия, идурсульфаз, идурсульфаз бета, инфузионные реакции, анафилаксия

**Для цитирования:** Левина Ю.Г., Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Журкова Н.В., Эфендиева К.Е., Алексеева А.А., Калугина В.Г. Аллергические реакции при ферментозаместительной терапии детей с мукополисахаридозом, тип II. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6S):624–629. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2372

### ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II; синдром Хантера) является редкой X-сцепленной лизосомной болезнью накопления, вызванной изменениями в структуре ге-

на IDS и связанным с ними снижением активности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S) с последующим накоплением в лизосомах гликозаминогликанов (ГАГ). Ферментозаместительная терапия (ФЗТ)

Julia G. Levina<sup>1, 2</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>1, 2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2, 3</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1, 2</sup>,  
Natalia V. Zhurkova<sup>1, 4</sup>, Kamilla E. Efendieva<sup>1, 2</sup>, Anna A. Alekseeva<sup>1</sup>, Vera G. Kalugina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

<sup>4</sup> Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

## Allergic Reactions at Enzyme Replacement Therapy in Children with Mucopolysaccharidosis Type II

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II; Hunter syndrome) is rare hereditary disease caused by changes in the IDS gene and associated deficiency of lysosomal enzyme iduronate-2-sulfatase (I2S). The main treatment scheme for children with MPS II is enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant human I2S. The major issue of ERT is development of allergic (sometimes up to severe anaphylaxis) reactions to recombinant enzymes. The article covers features of infusion-related reactions to ERT, it describes pathogenesis, diagnostic criteria, management algorithm of anaphylaxis. Whereas, there is the need of further studies on allergic infusion-related reactions to ERT in children

**Keywords:** mucopolysaccharidosis type II, enzyme replacement therapy, idursulfase, idursulfase beta, infusion-related reactions, anaphylaxis

**For citation:** Levina Julia G., Vashakmadze Nato D., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Zhurkova Natalia V., Efendieva Kamilla E., Alekseeva Anna A., Kalugina Vera G. Allergic Reactions at Enzyme Replacement Therapy in Children with Mucopolysaccharidosis Type II. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):624–629. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2372

с рекомбинантной человеческой I2S применяется с 2005 г. и является основой лечения МПС II — прогрессирующего, мультисистемного, хронического и опасного для жизни заболевания. Эффективность и безопасность терапии идурсульфазой подтверждена в ряде клинических исследований [1–3]. Вместе с тем известно, что ФЗТ может привести к развитию аллергических, в том числе и тяжелых анафилактических, реакций [1, 4].

### ИНФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ФЗТ является единственным патогенетическим методом лечения для пациентов с МПС II. В настоящее время для лечения детей с МПС II доступны два препарата — идурсульфаза (Элапраза, «Такеда», США) и идурсульфаза бета (Хантераза, Green Cross Corp, Республика Корея), которые применяются путем еженедельной внутривенной инфузии в дозе 0,5 мг/кг массы тела продолжительностью от 1 до 3 ч. ФЗТ с идурсульфазой одобрена в США в июле 2006 г., с идурсульфазой бета — в Республике Корея в январе 2012 г. В России идурсульфаза применяется с 2008 г., а идурсульфаза бета — с 2018 г. Эти два фермента имеют идентичные аминокислотные последовательности, полученные из гена *IDS* человека (NM\_000202). Различия обусловлены особенностями производственного процесса [5].

Наиболее частыми побочными эффектами ФЗТ являются инфузионные реакции, возникающие в течение 24 ч после инфузии. Они могут проявляться высыпаниями на коже, гипертермией, головной болью и подъемом артериального давления [6, 7]. Большинство инфузионных реакций на ФЗТ являются реакциями гиперчувствительности [8]. Реакции лекарственной гиперчувствительности включают в себя все лекарственные реакции, похожие на аллергию (ICON on drug allergy, 2014) [9], и составляют 15% всех побочных реакций на лекарства [9]. Реакции лекарственной гиперчувствительности могут быть аллергическими или неаллергическими (псевдоаллергия). Лекарственная аллергия — это повышенная чувствительность организма к лекарственным средствам (ЛС), в развитии которой участвуют иммунные механизмы [9].

Одним из основных осложнений, возникающим при инфузии рекомбинантных ферментов пациентам с лизосомными болезнями накопления, является реакция иммунной системы на замещающий белок. Выраженность иммунного ответа на ФЗТ зависит от вводимого замещающего белка (происхождения клеточной линии-продуцента, особенностей процесса культивирования и очистки клеток, структуры и посттрансляционных модификаций рекомбинантного белка), а также от особенностей гуморального иммунитета конкретного пациента. Реакции гиперчувствительности, образование нейтрализующих антител к замещающему белку являются потенциальной проблемой для пациентов с иммунным ответом на ферментозаместительную терапию [8].

Продуцентом идурсульфазы является клеточная линия HT-1080, которая была создана из клеток ткани, взятой при биопсии фибросаркомы [10]. Этим могут быть обусловлены вариативность гликозилирования идурсульфазы [11] и возникновение иммунных реакций на препарат, даже притом что фермент продуцируется клетками человека. Кроме того, для создания идурсульфазы используются материалы животного происхождения, такие как бычья сыворотка, которая необходима как компонент клеточной среды. Производство идурсульфазы бета проводится без сыворотки животного или человека, поскольку клетки яичников китайского хомячка

(CHO), используемые для продуцирования идурсульфазы бета, могут расти в бессывороточных синтетических средах [12]. Как идурсульфаза бета, так и идурсульфаза содержат сложные гибридные и высокоманнозные типы олигосахаридных цепей, но в идурсульфазе количество цепей маннозного типа сравнительно выше. Маннозная часть препарата распознается рецептором маннозы — макрофага, который инициирует эндоцитоз фермента [5, 13]. Белок, поступающий в макрофаги, перерабатывается в короткие пептиды с последующим представлением молекулами главного комплекса гистосовместимости класса I или II на поверхности клетки [5]. Экспонированные пептиды могут распознаваться иммунными Т- или В-клетками как антигены, что способно привести к выработке антител В-клетками [5]. Низкая доля олигосахаридных цепей высокоманнозного типа в идурсульфазе бета может способствовать снижению иммуногенности препарата по сравнению с аналогичным профилем идурсульфазы [5]. Кроме того, в сравнительном исследовании активность поглощения клетками идурсульфазы бета была значительно выше, чем идурсульфазы [14]. Это означает, что идурсульфаза бета остается в крови в течение более короткого времени, снижая риск распознавания рекомбинантного фермента иммунными клетками [5], таким образом, возможно, уменьшая иммунный ответ на введение препарата.

Инфузионные реакции могут возникать уже при первом введении ферментного препарата и обычно являются дозозависимыми [7]. Признаки и симптомы инфузионной реакции обычно проявляются в течение 5–60 мин после введения препарата и, как правило, купируются после прекращения инфузии. Однако в некоторых случаях инфузионные реакции могут развиваться только через несколько часов. Также сообщалось о двухфазных реакциях, при которых признаки и симптомы возвращались через некоторое время после купирования клинических проявлений [7].

По данным клинического исследования фазы II/III, инфузионные реакции в ответ на введение идурсульфазы возникли у 22 пациентов с МПС II в группе еженедельных инфузий препарата, и у 22 пациентов в группе, где инфузии идурсульфазы проводились раз в две недели, у 21 пациента в группе плацебо также отмечались инфузионные реакции. Вместе с этим IgG к идурсульфазе были обнаружены у 15 (47%) пациентов в группе еженедельной терапии идурсульфазой [2]. Анализ истории болезни пациентов с МПС II ( $n = 104$ ; данные собраны до 16 октября 2009 г.), включенных в базу данных HOS (Hunter Outcome Survey), показал, что введение идурсульфазы сопровождалось возникновением 65 инфузионных реакций у 33 (32%) пациентов в первый год лечения. IgG к идурсульфазе были обнаружены у 32 (51%) из 63 пациентов, у которых были взяты образцы крови для исследования [7]. Однако связь между образованием/концентрацией антител против препарата и возникновением инфузионных реакций остается неясной: не все инфузионные реакции опосредованы антителами и не все пациенты, у которых формируются антитела, развивают инфузионные реакции. Как правило, против ферментов вырабатываются антитела класса IgG [7]. Вместе с тем показано, что антитела к идурсульфазе могут ограничивать долгосрочную эффективность препарата [7].

### АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И АНАФИЛАКСИЯ ПРИ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИДУРСУЛЬФАЗОЙ

Образование антител к идурсульфазе происходит в течение 4–8 нед от начала терапии [5]. Истинная

анафилаксия из-за IgE-опосредованной реакции наблюдается нечасто и, как правило, в начале инфузии [15]. Характерными симптомами являются [15]:

- покраснение кожи, сыпь;
- отек губ, языка, мягкого неба;
- нарушение дыхания (одышка, свистящее дыхание / бронхоспазм, стридор, снижение максимальной скорости выдоха, гипоксемия);
- снижение артериального давления или сопутствующие симптомы (обморок, недержание мочи);
- персистирующие желудочно-кишечные симптомы (спазмы в животе, рвота).

В наблюдательном исследовании J. Kim и соавт. 34 пациента с МПС II получали идурсульфазу в дозировке 0,5 мг/кг в/в 1 раз в неделю [16]. Скорость инфузии начиналась с 0,04 мг/кг/ч в течение первых 15 мин и увеличивалась до 0,08 мг/кг/ч в течение следующих 15 мин. Если инфузия переносилась удовлетворительно, скорость увеличивали до 0,135 мг/кг/ч до введения полного объема препарата. Общая продолжительность ФЗТ составила  $154 \pm 34$  нед (диапазон — 13–180 нед). IgE к идурсульфазе определяли с помощью кожных прик-тестов и иммуоферментного анализа (ИФА). У 3 (9%) пациентов развилась анафилаксия при введении идурсульфазы, у 4 (12%) — крапивница/ангиоотек. Первая реакция возникала в среднем через  $67 \pm 46$  нед (диапазон — 3–109 нед) после первого введения препарата. Кожные прик-тесты с идурсульфазой были положительными у всех пациентов с анафилаксией. У 2 пациентов с крапивницей и отрицательными прик-тестами были положительные внутрикожные тесты. У 27 пациентов, не имевших побочных/инфузионных реакций на ФЗТ, были отрицательные результаты кожного тестирования. Положительные результаты прик-тестов были статистически значимо связаны с IgE-опосредованными аллергическими реакциями. Вместе с тем связи между обнаружением IgE к идурсульфазе методом ИФА и аллергическими реакциями выявлено не было. Медиана концентрации общего IgE у пациентов с аллергическими реакциями составила 130 кЕ/л (диапазон — 26–385), у пациентов без аллергических реакций — 56 кЕ/л (диапазон — 6–1228). В исследовании был сделан вывод, что анафилаксия при инфузии идурсульфазы опосредована IgE, синтезируемыми *de novo* [16]. По результатам наблюдательного открытого исследования J. Kim и соавт. не удалось выявить факторы риска развития инфузионных аллергических реакций немедленного типа при анализе семейного аллергического анамнеза, сенсибилизации к аэроаллергенам, тяжести течения болезни. Было сделано заключение, что кожные прик-тесты могут быть полезны для прогнозирования возникновения анафилаксии, опосредованной IgE к идурсульфазе во время инфузии. При последующих инфузиях с целью предотвращения анафилаксии у пациентов с МПС II, нуждающихся в непрерывной ФЗТ, вводить препарат необходимо медленнее [16].

В другом многоцентровом открытом клиническом исследовании с участием взрослых пациентов с МПС II ( $n = 10$ ) в возрасте 21–53 лет, которые получали еженедельные внутривенные инфузии 0,5 мг/кг идурсульфазы в течение 12 мес, зафиксировано 11 нежелательных явлений (чаще всего — крапивница), связанных с введением препарата, у 50% больных. Антитела против идурсульфазы были выявлены у 60% пациентов. У двух пациентов наблюдались серьезные нежелательные явления (крапивница и вазовагальный обморок), один из них умер по причинам, не связанным с идурсульфазой [17].

В начале клинического исследования фазы I/II с применением идурсульфазы бета у 10 из 31 пациента с МПС II были обнаружены IgG против идурсульфазы. Эти антитела могли быть результатом предыдущего лечения идурсульфазой, которую все пациенты получали в среднем в течение 15 мес до начала клинического исследования. На 12-й и 24-й нед применения идурсульфазы бета в разных режимах результаты скрининговых тестов на антитела были такими же, как и в начале исследования. IgG и IgE к идурсульфазе бета после начала применения препарата обнаружено не было. Наиболее частыми побочными эффектами были крапивница и кожная сыпь, которые купировали снижением скорости инфузии и приемом антигистаминных препаратов [3].

### ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА АНАФИЛАКСИИ

IgE-опосредованная анафилаксия считается классическим и наиболее частым механизмом. IgE связывается с высокоаффинным FcεRI-рецептором на поверхности базофилов и тканевых резидентных тучных клеток, а также других типов клеток, включая нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, дендритные клетки и тромбоциты [18]. При воздействии би- или мультивалентного аллергена (как правило, белка) перекрестное связывание с IgE, фиксированным на FcεRI клеток-мишеней, вызывает активацию тучных клеток и базофилов и немедленное высвобождение предварительно сформированных медиаторов, таких как гистамин и различные протеазы, а также синтез *de novo* многих воспалительных медиаторов — лейкотриенов, простагландинов и цитокинов [18, 19]. Формирование аллерген-специфических IgE рассматривалось как ключевой фактор риска развития аллергии и/или анафилаксии при последующем воздействии аллергена [20]. Действительно, определение концентрации специфических IgE используется для диагностики сенсибилизации у пациентов с подозрением на аллергические болезни и выявления потенциальных триггеров анафилаксии у пациентов с анафилаксией в анамнезе [20]. Вместе с тем ясно, что сам по себе уровень специфических IgE не объясняет предрасположенность человека к анафилаксии. У некоторых пациентов может развиваться анафилаксия, близкая к фатальной, несмотря на низкие или неопределяемые уровни циркулирующих аллерген-специфических IgE [21]. И наоборот, аллерген-специфические IgE могут быть обнаружены в плазме людей, у которых не развиваются клинические симптомы при воздействии этого аллергена [22].

Не-IgE-опосредованная анафилаксия может быть иммунологической или неиммунологической. Наиболее важные иммунологические механизмы, не опосредованные IgE, могут включать активацию системы комплемента (анафилатоксины C3a и C5a) [23] и IgG-опосредованную анафилаксию [24, 25].

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АНАФИЛАКСИИ

В настоящее время Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) и Всемирная организация по вопросам аллергии (WAO) определяют анафилаксию как тяжелую, потенциально летальную системную реакцию гиперчувствительности, которая характеризуется быстрым возникновением жизнеугрожающих нарушений функции дыхательной системы или системы кровообращения и обычно, но не всегда сопровождается поражением кожи и слизистых оболочек [26, 27]. Согласно определению Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, ана-

филактический шок — наиболее тяжелое проявление заболевания — представляет собой острую, тяжелую, угрожающую жизни системную реакцию гиперчувствительности с выраженными нарушениями гемодинамики (снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст. или на 30% от исходного уровня), приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах [28, 29]. Для клинической картины анафилаксии характерно наличие одного из двух приведенных ниже диагностических критериев [29].

1. Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи и/или слизистых оболочек (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отек губ, языка, небного язычка) в сочетании с [27, 29]:

- а) респираторными проявлениями (диспноэ, бронхоспазм, свистящие хрипы, стридор, снижение пиковой скорости выдоха, гипоксемия);
- б) снижением артериального давления или ассоциированными с ним симптомами поражения органов-мишеней (гипотония (коллапс), потеря сознания, недержание вследствие расслабления сфинктеров);
- в) персистирующими гастроинтестинальными нарушениями в виде спастических болей в животе, рвоты, особенно после воздействия непищевых аллергенов.

2. Острое снижение артериального давления, или бронхоспазм, или вовлечение гортани (стридор, изменение голоса, одышка) после контакта с известным для данного пациента аллергеном (от нескольких минут до нескольких часов), даже при отсутствии каких-либо типичных кожных проявлений.

Гипотонией у детей считается снижение систолического артериального давления более чем на 30% от индивидуальных показателей пациента или низкое систолическое артериальное давление у детей < 70 мм рт. ст. в возрасте от 1 мес до 1 года; [ $< 70 \text{ мм рт. ст.} + (\text{возраст} \times 2)$ ] — с 1 до 10 лет; < 90 мм рт. ст. — от 11 до 17 лет. Первым признаком гипотонии у детей может быть быстро нарастающая тахикардия [27, 29, 30].

При анафилаксии через 15 мин после воздействия аллергена может повышаться активность триптазы в сыворотке крови, уровень которой достигает пика между 1 и 2 ч и может сохраняться высоким в течение  $\geq 3$  ч [27, 31]. Рекомендуется определять активность триптазы через 15 мин – 3 ч после начала реакции, а также оценивать базальный уровень триптазы не менее чем через 24 ч после разрешения симптомов анафилаксии, даже если концентрация триптазы во время эпизода оставалась в пределах нормы. Несмотря на то что измерение триптазы в сыворотке крови не всегда поможет установить диагноз анафилаксии в неотложной клинической

ситуации, ее повышенный уровень в течение 2 ч после реакции по сравнению с базальным уровнем (измеренным до или после реакции) может быть полезным для подтверждения диагноза анафилаксии во время последующей консультации аллерголога [26].

### ЛЕЧЕНИЕ ИНФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Инфузию препаратов для ФЗТ следует проводить в условиях, которые позволяют осуществить неотложную терапию и обеспечить клинический мониторинг. Развитие инфузионных реакций при ФЗТ можно предупредить и купировать замедлением скорости инфузии или ее прерыванием, а также применением антигистаминных и жаропонижающих средств, глюкокортикостероидов в низких дозах, бета-2-агонистов через небулайзер [4]. При необходимости применения лекарственного препарата по абсолютным показаниям, при подтвержденном аллергическом механизме реакции, в условиях стационара врачом аллергологом-иммунологом может проводиться десенсибилизация (в Российской Федерации не проводится). Ранее был описан клинический случай успешной десенсибилизации к идурсульфазе по оригинальному протоколу ребенка в возрасте 10 лет с реакцией гиперчувствительности на препарат, проявившейся в виде крапивницы во время 6-го введения [32]. Кроме того, при наличии реакции гиперчувствительности к идурсульфазе оправдан переход к идурсульфазе бета, что может помочь оптимизировать лечение и сохранить качество жизни пациента [15].

Успешный опыт переключения пациентов с инфузионными реакциями с препарата идурсульфазы на препарат идурсульфазы бета имеется и у российских врачей. В частности, описан клинический пример ведения пациента с МПС II и реакцией гиперчувствительности на введение идурсульфазы. Переключение пациента на препарат идурсульфазы бета позволило контролировать течение заболевания без развития аллергических реакций [33].

Лечение анафилаксии проводится в соответствии с принятым алгоритмом действий. Необходимо прекратить поступление аллергена (остановить введение лекарственного препарата), оценить проходимость дыхательных путей, дыхание, кровообращение, неврологический статус, состояние кожи и массу тела, одновременно вызывать скорую помощь. Препаратом выбора для лечения анафилаксии является эпинефрин (раствор адреналина гидрохлорида 0,1%), который вводится внутримышечно в переднюю поверхность бедра в средней трети в дозировке 0,01 мг/кг, максимально — 0,5 мг (см. таблицу). Это эквивалентно 0,5 мл 1 мг/мл (1 : 1000) эпинефрина (адреналина) [27]. При необходимости повторное введение эпинефрина проводится через 5–15 мин (до 3 раз). Большинство пациентов отвечают на первую или вторую дозу эпинеф-

**Таблица.** Дозы эпинефрина (адреналина), рекомендованные для в/м введения\*

**Table.** Epinephrine (adrenaline) doses recommended for IV administration\*

Масса тела, возраст	Доза
Дети с массой тела до 10 кг	0,01 мг/кг = 0,01 мл/кг 1 мг/мл (1 : 1000)
Дети в возрасте 1–5 лет	0,15 мг = 0,15 мл 1 мг/мл (1 : 1000)
Дети в возрасте 6–12 лет	0,3 мг = 1 мг/мл (1 : 1000)
Подростки и взрослые	0,5 мг = 1 мг/мл (1 : 1000)

Примечание. <\*> — 0,01 мг/кг массы тела; максимальная доза 0,5 мг, что эквивалентно 0,5 мл 1 мг/мл (1 : 1000) эпинефрина (адреналина).

Note. <\*> — 0.01 mg/kg of body weight; maximum dose is 0.5 mg that is equal 0.5 ml 1 mg/ml (1 : 1000) of epinephrine (adrenaline).



рина. Также необходимо расположить пациента в соответствии с его особенностями. Большинство пациентов во время анафилаксии должны находиться в положении лежа на спине с приподнятыми нижними конечностями. Нельзя резко поднимать или сажать пациента (возможность летального исхода в течение нескольких секунд). При наличии показаний необходимо обеспечить поступление высокопоточного кислорода (6–8 л/мин) через маску, носовой катетер или воздуховодную трубку; обеспечить внутривенный доступ. При необходимости проводится сердечно-легочная реанимация. Необходимо мониторировать артериальное давление, частоту сердечных сокращений, дыхание и сатурацию [27–29].

В нескольких исследованиях пришли к выводу, что использование омализумаба — рекомбинантного гуманизированного моноклонального IgG1k — против IgE в качестве дополнительного лечения во время аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) может снизить риск развития тяжелых аллергических реакций, включая анафилаксию на АСИТ [34]. Омализумаб селективно связывается со свободным IgE и одобрен для лечения хронической идиопатической крапивницы, резистентной к терапии блокаторами H1-гистаминовых рецепторов, у пациентов в возрасте 12 лет и старше, тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей старше 6 лет и тяжелого аллергического ринита у детей старше 12 лет. Потенциально омализумаб может быть использован в лечении и других IgE-опосредованных состояний, например тяжелой лекарственной аллергии, что представляется перспективным и требует дальнейших исследований. Омализумаб был эффективен в предотвращении лекарственной аллергии на инсулин при сахарном диабете 1-го типа [35–37]. Омализумаб вводился перед десенсибилизацией и был эффективен для предотвращения анафилаксии, вызванной применением элосульфаза А у пациента с МПС, тип IVA [38].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с тяжелыми или рефрактерными анафилактическими реакциями при ФЗТ может потребоваться длительное клиническое наблюдение. Если в прошлом отмечались анафилактические реакции на введение ферментов, назначать препарат повторно следует с осторожностью, в период введения препарата необходимо присутствие специально обученного медицинского персонала и наличие оборудования для проведения реанимационных мероприятий. Тяжелые и опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного применения препарата. Необходимы дальнейшие исследования для формирования новых подходов к ведению пациентов с аллергическими реакциями на ферментозаместительные препараты, являющиеся жизненно важными для пациентов с лизосомными болезнями накопления.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sestito S, Ceravolo F, Grisolia M, et al. Profile of idursulfase for the treatment of Hunter syndrome. *Research and Reports in Endocrine Disorders*. 2015;5:79–90. doi: 10.2147/RRED.S64347
2. 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: 10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb
3. Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**Л.С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофиавентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

**Н.Д. Вашакмадзе** — чтение лекций для фармацевтической компании «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек».

**Н. В. Журкова** — чтение лекций для фармацевтической компании «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек».

**Ю.Г. Левина** — чтение лекций для фармацевтической компании «Нанолек».

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

## DISCLOSURE OF INTEREST

**Leyla S. Namazova-Baranova** — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies “MSD Pharmaceuticals”, “FORT”, Shire Biothec Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie, Pierre Fabre.

**Nato D. Vashakmadze** — lecturing for pharmaceutical companies Taleda, Sanofi, Biomarin, Nakolek.

**Natalia V. Zhurkova** — lecturing for pharmaceutical companies Taleda, Sanofi, Biomarin, Nakolek.

**Julia G. Levina** — lecturing for pharmaceutical company Nanolek.

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

## ORCID

**Ю.Г. Левина**

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

**Н.Д. Вашакмадзе**

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Е.А. Вишнева**

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**К.Е. Эфендиева**

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

**А.А. Алексеева**

<https://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

**В.Г. Калугина**

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

**Н.В. Журкова**

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:42. doi: 10.1186/1750-1172-8-42

4. *Мукополисахаридоз тип II: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков. — МЗ РФ; 2021. — 79 с. [Mukopolisakharidoz tip II: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Geneticists. Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. 79 p. (In Russ.)]* Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/392\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/392_2). Ссылка активна на 11.12.2021.

5. 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
6. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009; 47 Suppl 1:S100–S106. doi: 10.5414/cpp47100
7. Burton BK, Whiteman DA. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab.* 2011;103(2):113–120. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.02.018
8. Brooks DA, Kakavanos R, Hopwood JJ. Significance of immune response to enzyme-replacement therapy for patients with a lysosomal storage disorder. *Trends Mol Med.* 2003;9(10):450–453. doi: 10.1016/j.molmed.2003.08.004
9. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420–437. doi: 10.1111/all.12350
10. Rasheed S, Nelson-Rees WA, Toth EM, et al. Characterization of a newly derived human sarcoma cell line (HT-1080). *Cancer.* 1974;33(4):1027–1033. doi: 10.1002/1097-0142(197404)33:4<1027::aid-cnrc2820330419>3.0.co;2-z
11. Lai T, Yang Y, Ng SK. Advances in Mammalian cell line development technologies for recombinant protein production. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013;6(5):579–603. doi: 10.3390/ph60505799
12. Vojta A, Samaržija I, Bočkor L, Zoldoš V. Glyco-genes change expression in cancer through aberrant methylation. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1860(8):1776–1785. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.01.002
13. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1258. doi: 10.3390/ijms21041258
14. 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 J.* 2014;31(4):309–315. doi: 10.1007/s10719-014-9523-0
15. 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
16. 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
17. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010;99(1):18–25. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.08.006
18. Kraft S, Kinet JP. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(5):365–378. doi: 10.1038/nri2072
19. Oettgen HC. Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1631–1645. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.009
20. Hamilton RG, MacGlashan DW Jr, Saini SS. IgE antibody-specific activity in human allergic disease. *Immunol Res.* 2010; 47(1–3):273–284. doi: 10.1007/s12026-009-8160-3
21. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1 Suppl):S2–S24. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.001
22. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S116–S125. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.028
23. Khodoun M, Strait R, Orekov T, et al. Peanuts can contribute to anaphylactic shock by activating complement. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):342–351. doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.004
24. Khodoun MV, Strait R, Armstrong L, et al. Identification of markers that distinguish IgE- from IgG-mediated anaphylaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(30):12413–12418. doi: 10.1073/pnas.1105695108
25. Arias K, Chu DK, Flader K, et al. Distinct immune effector pathways contribute to the full expression of peanut-induced anaphylactic reactions in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1552–1561. e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.044
26. de Silva D, Singh C, Muraro A, et al. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: Systematic review. *Allergy.* 2021; 76(5):1493–1506. doi: 10.1111/all.14580
27. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
28. Ильина Н.И., Заболотских И.Б., Астафьева Н.Г. и др. Анафилактический шок. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* — 2020. — № 3. — С. 15–26. [Ilyina NI, Zabolotskikh IB, Astafieva NG, et al. Anaphylactic shock. Clinical guidelines of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and the All-Russian Public Organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. *Annals of Critical Care.* 2020;(3):15–26. (In Russ).] doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-15-26
29. *Аллергология и иммунология* / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России; 2020. [*Allergologiya i immunologiya.* Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Khaitov RM, eds. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2020. (In Russ).]
30. Lieberman P, Nicklas R, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):477–480.e42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022
31. Sala-Cunill V, Cardona Biomarkers of anaphylaxis, beyond tryptase. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(4):329–336. doi: 10.1097/ACI.0000000000000184
32. Serrano CD, Gomez JF. Successful desensitization to idursulfase in a patient with type II mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(7):571–572.
33. Кручина Т.К., Бручиков К.В., Новик Г.А. Опыт применения препарата идурсульфазы бета у ребенка с мукополисахаридозом II типа: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. — № 5. — С. 364–370. [Kruchina TK, Bruchikov KV, Novik GA. Experience of Idursulfase Beta Administration in the Child with Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2020;19(5):364–370. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v19i5.2212
34. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):335–348. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.003
35. Matheu V, Franco A, Pérez E, et al. Omalizumab for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1471–1472; author reply 1472–1473. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.03
36. 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):663–666. doi: 10.1111/dme.13591
37. 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;(6):e41. doi: 10.2337/dc12-0115
38. Arroabarren E, Aznal E, Anda M, Sánchez-Valverde F. Anaphylaxis after Elosulfase A infusion: Omalizumab as coadjuvant for enzyme replacement therapy desensitization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(4):491–494. doi: 10.1111/pai.13049