

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова^{1, 3}, О.Б. Гордеева^{1, 2}, Е.В. Комарова¹, Т.Е. Привалова^{1, 2},
А.И. Рыкунова^{1, 2}, М.А. Бабайкина¹

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Ферментозаместительная терапия препаратом идурсульфазы больных с мукополисахаридозом, тип II: обзор литературы

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

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

Статья поступила: 26.10.2021, принята к печати: 17.12.2021

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II, синдром Хантера) — это X-сцепленное наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, распространенность которого составляет 3–7 случаев на 1 млн живорожденных мальчиков. МПС II возникает в результате дефицита фермента идуронат-2-сульфатазы вследствие патологических изменений в структуре гена IDS. Дефицит фермента приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) дерматансульфата и гепарансульфата в лизосомах. Последнее обуславливает поражение органов и систем организма с развитием клинической картины заболевания: появление грубых черт лица, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, снижение слуха вплоть до полной потери, патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гепатоспленомегалия, аномалии опорно-двигательного аппарата, низкий рост, поражение центральной нервной системы. Ферментозаместительная терапия препаратом идурсульфазы, внедренная в клиническую практику 15 лет назад, значительно изменила качество жизни пациентов. Идурсульфазы является очищенной формой естественного лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, полученной с использованием линии клеток человека. Поступление экзогенного фермента способствует катаболизму ГАГ в клетках. В статье приведен анализ результатов зарубежных и отечественных исследований эффективности и безопасности препарата, его влияния на выживаемость больных с МПС II.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, тип II, синдром Хантера, идурсульфазы, ферментозаместительная терапия, выживаемость

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Гордеева О.Б., Комарова Е.В., Привалова Т.Е., Рыкунова А.И., Бабайкина М.А. Ферментозаместительная терапия препаратом идурсульфазы больных с мукополисахаридозом, тип II: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6S):618–623. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2371

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II) является X-сцепленным рецессивным наследственным заболеванием. МПС II выявляется преимущественно у лиц мужского пола [1], однако в мире описано около двадцати случаев заболевания у женщин [1, 2], среди которых одна девочка — из России [3]. МПС II — хроническое, прогрессирующее заболевание; возможно как легкое, так и тяжелое течение болезни. МПС II как синдром впервые был описан Чарльзом Хантером в 1917 г. Доктор обследовал двух братьев 8 и 10 лет и обратил внимание на низкий рост детей, большие головы, наличие пупочной грыжи и тугоподвижности в суставах. При этом у младшего брата был когнитивный дефицит, у старшего интеллектуальное развитие соответствовало возрасту. Мальчики умерли в возрасте 11 и 16 лет соответственно из-за респираторных и сердечно-сосудистых осложнений [4].

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МПС II

Как правило, дети с МПС II рождаются без признаков болезни, с нормальными антропометрическими данными и развитием в первые месяцы жизни, соответ-

ствующим возрасту [1, 5]. Клинические симптомы заболевания появляются постепенно. В возрасте 1–3 лет дебютирует нейропатическая форма МПС II, в результате фенотип заболевания с характерными когнитивными и поведенческими нарушениями имеют около 60% больных [5]. К 1,5–2 годам жизни могут проявиться признаки задержки психоречевого развития. Дети становятся гиперактивными и агрессивными. Постепенно прогрессирует неврологическая симптоматика, которая с возрастом становится все более выраженной вплоть до формирования тяжелых двигательных нарушений. С возрастом происходит регресс навыков, нарушение координации движений, изменяются поведение и сон. Неуклонное прогрессирование поражения центральной нервной системы (ЦНС) приводит к развитию спастического тетрапареза, псевдобульбарных нарушений, судорожного синдрома, компрессии шейного отдела спинного мозга. У части пациентов выявляется гидроцефалия [6, 7].

Ненейропатический фенотип заболевания манифестирует с 5-летнего возраста и старше. Для него характерно отсутствие прогрессирующего поражения ЦНС,

когнитивного дефицита и поведенческих нарушений [8]. При ненейропатическом фенотипе МПС II качество жизни и выживаемость пациентов значительно выше, чем у пациентов с нейропатическим фенотипом болезни [7]. По данным HOS (Hunter Outcome Survey), единственного масштабного (119 наблюдений) международного наблюдательного исследования (регистра) пациентов с МПС II, средний возраст смерти больных с когнитивными нарушениями ниже, чем у пациентов без когнитивных нарушений (11,7 и 14,1 лет соответственно) [9].

ДИАГНОСТИКА МПС II

Диагноз «мукополисахаридоз» устанавливают на основании клинической картины заболевания. Измерение уровня гликозаминогликанов (ГАГ) гепарансульфата и дерматансульфата в моче является скрининговым, но не диагностическим тестом. Отрицательный результат анализа мочи на ГАГ не исключает наличие МПС II [10]. «Золотым стандартом» диагностики болезни является определение активности фермента идуронат-2-сульфатазы (iduronate-2-sulfatase; I2S), при этом предварительно обязательно должен быть исключен множественный дефицит сульфатаз [11, 12]. Вместе с тем окончательный диагноз может быть установлен после обнаружения патологических изменений в гене *IDS* (*Hxq28*) [11–13]. На сегодняшний день выявлено более 350 вариантов этого гена, обусловленных делециями, инсерциями, точечными изменениями сайта сплайсинга и миссенс-мутациями. Генетическая гетерогенность МПС II может объяснить значительное разнообразие клинических фенотипов заболевания [8, 12].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МПС II

Лечение МПС II 15 лет назад носило симптоматический и паллиативный характер. Однако в 2006 г. в США для лечения пациентов с этой болезнью был одобрен препарат идурсульфазы (Elaprase, Shire Human Genetic Therapies). В 2007 г. препарат стал доступен в Европейском Союзе, а в 2008 г. — в Российской

Федерации. В настоящее время идурсульфазу применяют более чем в 60 странах [14]. Препарат является очищенной формой естественного лизосомного фермента, его действие обусловлено связыванием с рецепторами манноза-6-фосфата (М6Р) на поверхности клетки, последующим проникновением фермента внутрь клетки и катаболизмом накопленных в лизосомах ГАГ [8].

Сразу после регистрации препарата D.J. Coman и соавт. провели опрос родителей и опекунов 249 больных с МПС II из США и Австралии об их отношении к ферментозаместительной терапии (ФЗТ) [15]. Валидированный опросник включал гипотетические клинические сценарии, касающиеся применения ФЗТ. В целом 92% опрошенных высказались за ее проведение в тех случаях, когда пациент имел тяжелое поражение внутренних органов при сохранном интеллекте; 69% придерживались мнения, что проводить ФЗТ необходимо, когда физические ограничения умеренные, а интеллект сохранен. За проведение при наличии тяжелых соматических и когнитивных проблем высказались 47% опрошенных. Однако 77% согласились на проведение ФЗТ, только если лечение, начатое на ранней стадии болезни, продлит жизнь и повысит ее качество у больных детей. Таким образом, большинство респондентов высказались за проведение ФЗТ у пациентов с МПС II, даже если терапия не изменит их интеллектуальное состояние, хотя в то время еще не было накоплено достаточно данных о ее эффективности и безопасности. В этом же исследовании было показано, что еженедельная ФЗТ вынуждает изменить график учебы и/или работы [15].

Эффективность ферментозаместительной терапии

Одобрение идурсульфазы для применения в клинической практике было обосновано результатами фазы II/III клинического исследования, в котором приняли участие 96 пациентов в возрасте от 5 лет до 31 года [16]. Невключение в исследование пациентов в возрасте до 5 лет было связано с необходимостью выполнения тестов оценки функции внешнего дыха-

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Natalya V. Zhurkova^{1, 3}, Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Elena V. Komarova¹, Tatyana E. Privalova^{1, 2}, Anastasya I. Rykunova^{1, 2}, Marina A. Babaykina¹

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

Enzyme Replacement Therapy with Idursulfase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type II: Literature Review

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II; Hunter syndrome) is X-linked hereditary disease from the group of lysosomal storage disease. Its prevalence is 3–7 cases per 1 million live-born boys. MPS II occurs due to the deficiency of iduronate-2-sulfatase enzyme because of pathological changes in the structure of the IDS gene. Enzyme deficiency leads to the accumulation of glycosaminoglycans (GAGs), dermatan sulfate and heparan sulfate, in lysosomes. This leads to the damage of various organs and systems in the body with further development of clinical picture of the disease: coarse face, recurrent infections of upper respiratory tract, hearing loss up to deafness, cardiovascular and respiratory systems pathologies, hepatosplenomegaly, musculoskeletal system abnormalities, low growth, central nervous system damage. Enzyme replacement therapy with idursulfase, that was introduced in clinical practice 15 years ago, has significantly changed the quality of life of these patients. Idursulfase is purified form of natural lysosomal enzyme iduronate-2-sulfatase obtained via human cell line. Exogenous enzyme entry promotes GAGs catabolism in cells. This article provides outcomes analysis of foreign and Russian studies on the efficacy and safety of this medication, and its effect on MPS II patients survivability.

Keywords: mucopolysaccharidosis type II, Hunter syndrome, idursulfase, enzyme replacement therapy, survivability

For citation: Vashakmadze Nato D., Zhurkova Natalya V., Gordeeva Olga B., Komarova Elena V., Privalova Tatyana E., Rykunova Anastasya I., Babaykina Marina A. Enzyme Replacement Therapy with Idursulfase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type II: Literature Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):618–623. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2371

ния и 6-минутной ходьбы. Пациенты получали инфузии идурсульфазы в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неделю или 1 раз в 2 недели (попеременно с плацебо) или только плацебо. Основными показателями эффективности идурсульфазы были форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и тест с 6-минутной ходьбой. В результате у пациентов, получавших ФЗТ, отмечено значительное повышение значений указанных показателей по сравнению с пациентами в группе плацебо. Наилучшие результаты отмечены в группе больных, получавших ФЗТ еженедельно: через 53 нед дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой увеличилась в среднем на 44 м; в группе с введением идурсульфазы через неделю — на 30 м; в группе плацебо — на 7 м. Уменьшились объемы печени и селезенки в группе с еженедельным введением препарата соответственно на 25/25%, в группе с введением идурсульфазы через неделю — на 24/20%, в группе плацебо — на 0,8/7,2% [16]. Пациенты, завершившие плацебо-контролируемое исследование ($n = 94$), были включены в открытое пролонгированное исследование, в котором они получали еженедельные инфузии 0,5 мг/кг идурсульфазы еще в течение 2 лет. Наблюдалось увеличение дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой и объема движения в плечевом суставе, уменьшение размеров печени и селезенки, а также повышение оценки качества жизни [17].

В 2013 г. завершилось 53-недельное открытое клиническое исследование безопасности идурсульфазы в дозировке 0,5 мг/кг еженедельно у детей в возрасте 1,4–7,5 лет ($n = 28$). Единственным серьезным нежелательным явлением было апноэ во сне у двух пациентов, у остальных реакции были легкими или умеренными: повышение температуры, головная боль умеренной интенсивности, высыпания, гиперемия кожи, тошнота [18]. Нежелательные явления, с которыми столкнулись пациенты, были схожи с теми, которые наблюдались у пациентов в возрасте ≥ 5 лет в ходе основного клинического исследования идурсульфазы [16]. В большинстве случаев побочные реакции возникали в первые 3 мес терапии [19].

Нерешенным остается вопрос необходимости терапии пациентов с когнитивным дефицитом, так как идурсульфаза не проникает через гематоэнцефалический барьер, и, как следствие, патология ЦНС прогрессирует даже на фоне ФЗТ [20]. Экспертная группа, созданная для изучения этого вопроса, проанализировав результаты лечения 66 пациентов, пришла к выводу, что у большинства больных с нейропатическим фенотипом МПС II на фоне ФЗТ происходило уменьшение размеров печени и селезенки, увеличение подвижности в суставах, пациенты реже болели респираторными заболеваниями, при этом у них сохранялся интеллект. Было решено, что тяжелые пациенты являются кандидатами для ФЗТ в течение 6–12 мес, за исключением пациентов, находящихся в вегетативном состоянии или с крайне высоким риском смерти в ближайшее время, согласно оценке врача. При этом эксперты отметили, что цель такого лечения, ожидаемые результаты, пользу, риски, критерии прекращения лечения необходимо заранее обсудить с родителями или опекуном ребенка и на основании этого обсуждения принимать согласованное решение о продолжении или прекращении терапии [20].

Результаты ФЗТ (идурсульфаза в дозировке 0,5 мг/кг внутривенно еженедельно на протяжении как минимум 2 лет подряд) больных с нейропатическим фенотипом МПС II были изучены в ретроспективном (данные историй болезни) наблюдательном исследовании С. Lampe и соавт.

[21]. Были проанализированы 7 показателей у 22 пациентов: концентрация ГАГ в моче, скелетные изменения, объем движений в суставах, наличие гепато-/спленомегалии, структура кожи/волос, частота респираторных заболеваний, случаев диареи и госпитализации. Возраст пациентов на момент постановки диагноза составлял от 2 мес до 5 лет, а возраст начала ФЗТ идурсульфазой — от 18 мес до 21 года. У одного из 22 пациентов наблюдалась положительная динамика всех семи соматических признаков/симптомов болезни, у 17 — от пяти до шести соматических признаков/симптомов и у 4 — четырех соматических признаков/симптомов. Инфузионные реакции на введение препарата возникли у 4 пациентов и во всех случаях были успешно купированы. У 2 пациентов отмечено небольшое восстановление когнитивных функций, у 3 — функции сохранились на прежнем уровне, у 17 — когнитивные функции постепенно снижались [21]. На основании полученных результатов был сделан вывод: длительное лечение идурсульфазой пациентов с нейропатическим фенотипом МПС II приводит к восстановлению соматических функций. Эффективность ФЗТ не снизилась со временем, даже после 3–5 лет лечения. Идурсульфаза не проникает через гематоэнцефалический барьер, однако препарат снижает частоту ночного апноэ, способствует нормализации сна, что благоприятно отразилось и на взаимоотношениях внутри семьи [21].

Эффективность раннего начала ФЗТ (в возрасте до 1 года) была показана в другом исследовании С. Lampe и соавт. на примере 8 пациентов с МПС II [22]. У 6 пациентов диагноз был поставлен на основании отягощенного семейного анамнеза по МПС. Самый маленький пациент на момент начала лечения был в возрасте 10 сут, самый старший — 6,5 мес, продолжительность лечения варьировала от 6 нед до 5,5 лет. У 6/8 пациентов выявлена органомегалия, у 5/8 — легкие фенотипические проявления, у 3/8 — пупочная и/или паховая грыжа. Из 5 пациентов, прошедших обследование опорно-двигательного аппарата перед началом ФЗТ, у 4 были выявлены патологии позвоночника — кифоз или гиббус. Ни у кого из детей не возникло побочных реакций, связанных с инфузией. У всех пациентов, получавших лечение более 6 нед, наблюдалось восстановление и/или стабилизация некоторых соматических проявлений: нормализовались размеры печени, снижались темпы прогрессирования кардиоваскулярной патологии, снижалась частота респираторных инфекций. Некоторые родители сравнили эффективность раннего начала ФЗТ и начала терапии в более позднем возрасте у других больных в семье. Они отметили, что в первом случае клинические проявления болезни были менее тяжелыми [22].

A. Tyłki-Szymanska и соавт. опубликовали интересный случай наблюдения разнородных мальчиков-близнецов, один из которых был болен МПС II [23]. В данной семье МПС II был также диагностирован у старшей сестры пробанда, у которой мутация с.1568A>G в гене *IDS* сочеталась с почти полной инактивацией X-хромосомы, несущей аллель гена *IDS* дикого типа отцовского происхождения. Пробанд начал терапию идурсульфазой с 3-месячного возраста без значимых побочных реакций. После 3 лет лечения у ребенка отмечалось нормальное соматическое развитие. Единственным проявлением болезни была незначительная деформация одного позвонка. У старшей сестры пробанда, лечение которой было начато в 5-летнем возрасте, уже в возрасте 3 лет сформировались грубые черты лица, контрактуры в локтевых, тазобедренных и голеностопных суставах, гепатомегалия и пупочная грыжа [23].

Эффективность идурсульфазы подтверждена в ряде регистрационных клинических и наблюдательных исследований с участием более 750 пациентов. Это и рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования фазы I/II [16, 17] и фазы II/III [16, 17], открытые исследования фазы IV [24]. L. Bradley и соавт. [25] проанализировали 25 клинических исследований и подтвердили значимое снижение концентрации ГАГ в моче пациентов на фоне 53-недельной ФЗТ идурсульфазой в дозировке 0,5 мг/кг в неделю в сравнении с плацебо: средняя разница составила 207 мкг/мг (95% доверительный интервал от –285 до –130). Показано также, что снижение концентрации ГАГ было дозозависимым (более высокая дозировка привела к большему снижению), что было отмечено и в других исследованиях [26, 27]. Кроме того, наблюдалось уменьшение размеров печени: гепатомегалия отмечалась у 75% нелеченых пациентов, но после 1 года ФЗТ объем печени у 80% пациентов нормализовался независимо от дозы препарата [25, 27]. Средняя дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой на фоне ФЗТ увеличилась во всех этих исследованиях (в среднем за 1 год на 10%) [16]. Кроме того, ФЗТ привела к менее резкому снижению роста пациентов с МПС II при поправке с учетом возраста. Этот эффект был замечен при начале терапии в возрасте до 10 лет [25]. У нелеченых пациентов рост замедляется примерно в возрасте 4–5 лет [25]. Эффективность идурсульфазы по сравнению с плацебо в отношении динамики функциональных характеристик пациента (ФЖЕЛ, 6-минутный тест с ходьбой), снижения экскреции ГАГ с мочой, уменьшения размеров печени и селезенки была подтверждена в кокрейновском обзоре [28].

Влияние ферментозаместительной терапии на выживаемость больных с МПС II

Важной характеристикой эффективности ФЗТ является показатель выживаемости пациентов с МПС II. По некоторым данным, ФЗТ увеличивает выживаемость пациентов с МПС, что обусловлено повышением осведомленности врачей, качеством диагностики болезни и ранним назначением терапии [28, 29]. При этом важно учитывать, что продолжительность жизни нелеченых пациентов с МПС II значительно ниже, чем в популяции. Пациенты с когнитивным дефицитом умирают на втором десятилетии жизни из-за дыхательной и/или сердечной недостаточности [30].

A. Broomfield и соавт. проанализировали данные 110 детей с МПС II из Англии [31]. Медиана продолжительности наблюдения составила 10 лет 3 мес (диапазон — от 1 года 2 мес до 18 лет 6 мес). ФЗТ получали 78 пациентов, 18 — только симптоматическое лечение, 7 больным выполнена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), 4 проведена ФЗТ с интратекальным введением. Показана более высокая выживаемость пациентов на ФЗТ: средний возраст смерти 16 пациентов, получавших ФЗТ, составил 15,1 года (диапазон — от 9,5 до 20,6 года), не получавших этого лечения ($n = 17$) — 11,4 года (диапазон — от 0,5 до 19,1 года) ($p < 0,001$). В этом же исследовании было отмечено положительное влияние раннего начала ФЗТ (в возрасте до 8 лет) на состояние дыхательной функции: ФЖЕЛ при таком начале терапии увеличилась в среднем на 69% в сравнении с 48% у больных с более поздним началом терапии. При этом ФЗТ не ассоциировалась с изменением слуха, выраженностью карпального туннельного синдрома, появлением признаков поражения сердечно-сосудистой системы [31].

Иммуногенность идурсульфазы

Антитела к идурсульфазе выявляют примерно у половины пациентов, нейтрализующие антитела — у каждого четвертого [25]. Их появление может быть причиной снижения эффективности лечения [16, 17, 24]. Вместе с тем влияние таких антител на клинические исходы болезни продолжает оставаться предметом дискуссии из-за противоречивых данных [18, 25, 27].

Побочные эффекты ферментозаместительной терапии

По данным систематического обзора, побочные эффекты во время или в течение 24 ч после инфузии (главным образом в первые 12 нед) были зафиксированы у 2/3 пациентов (медиана — 63%, диапазон — 32–75%) в течение первого года лечения. Преимущественно реакции наблюдались первые 3 мес после инициации ФЗТ [25]. Переносимость терапии идурсульфазой признана удовлетворительной. В числе побочных эффектов чаще всего регистрировали лихорадку, кожные высыпания, раздражительность, повышение артериального давления, аллергический конъюнктивит, крапивницу, кашель, тахипноэ, озноб, боли в животе, рвоту. Связи между развитием побочных эффектов и наличием антител к препарату не обнаружили [25].

Hunter Outcome Survey

Hunter Outcome Survey (HOS) — это крупный многоцентровой регистр больных с подтвержденным диагнозом МПС II, предназначенный для сбора данных реальной клинической практики о естественном течении МПС, а также о долгосрочной безопасности и эффективности ФЗТ идурсульфазой, если таковая применялась. Регистр включает данные начиная с 2005 г. [30]. Такие регистры особенно ценны для сбора сведений о больных с редкими заболеваниями, так как есть возможность наблюдения за большим количеством пациентов с мультисистемными поражениями в течение длительного периода [14]. Целью HOS было сравнение выживаемости пациентов с МПС II, получавших идурсульфазу, и пациентов, не получавших лечения. Также была проведена оценка причин смерти пациентов с МПС II [14]. По состоянию на июль 2016 г. в программу были включены более 1200 пациентов из 33 стран и 134 центров [30]. Был опубликован анализ данных 895 пациентов мужского пола, из них 800 получали ФЗТ (медиана возраста начала ФЗТ — 6,9 (2,1; 19,8) года; средняя продолжительность ФЗТ — 58 (11; 106) мес), 95 — симптоматическое лечение. Когнитивные нарушения были выявлены у 58% пациентов независимо от получения ФЗТ. В последующем было зафиксировано 124 летальных исхода в группе больных, получавших ФЗТ (летальность — 15,5%), и 28 случаев смерти среди не получавших терапии (летальность — 29,5%). Многомерный регрессионный анализ показал, что риск смерти у пациентов, получавших ФЗТ, на 54% ниже, чем у пациентов, не получавших такого лечения, а у пациентов с когнитивными нарушениями риск смерти был почти в пять раз выше, чем у пациентов без когнитивных нарушений. Наиболее распространенными причинами смерти пациентов были дыхательная недостаточность, остановка сердца и пневмония [30]. Впервые было продемонстрировано увеличение выживаемости при проведении ФЗТ у пациентов с МПС II: медиана выживаемости составила 33,0 (30,4; 38,4) года у больных, получавших ФЗТ, и 21,2 (16; 33) года — у нелеченых пациентов. Таким образом, ФЗТ идурсульфазой ассоциировалась с увеличением выживаемости на 12,8 года [30].

Ферментозаместительная терапия детей с МПС II в России

В Российской Федерации также проводили исследования эффективности и безопасности ФЗТ у пациентов с МПС II. Одно из первых исследований было посвящено изучению последствий поздних диагностики и начала ФЗТ. Авторы разработали систему оказания высококвалифицированной медицинской помощи детям с МПС на стационарном и амбулаторном этапах [32,33]. Важная роль ранней диагностики и своевременного начала ФЗТ для предотвращения развития тяжелых осложнений и сохранения качества жизни пациентов с МПС была установлена и в других российских исследованиях [34–36]. Позднее было отмечено, что с момента регистрации препарата на территории Российской Федерации снизился возраст диагностики заболевания по сравнению с более ранним периодом. Средний возраст постановки диагноза у детей, рожденных до 2008 г. (показано на примере 55 пациентов с МПС II), в период с 2008 по 2018 г. снизился с 55 до 22 мес [37]. В этом же исследовании установлено, что патология сердечно-сосудистой системы имеется у большинства (89%) пациентов с МПС II. Наиболее часто диагностировали патологию клапанного аппарата сердца. В частности, поражение митрального клапана было обнаружено у 74%, аортального — у 38% больных. Помимо этого, были диагностированы случаи кардиомиопатии, легочной гипертензии, артериальной гипертензии, нарушений ритма и проводимости. У 66% обследованных детей диагностированы нарушения дыхания во сне. Показано также, что тяжесть течения МПС у детей напрямую определяется состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем; их поражение является прогностически неблагоприятным признаком, ассоциированным с более ранним наступлением летального исхода [37]. Вместе с этим было установлено снижение на фоне ФЗТ риска развития заболеваний верхних дыхательных путей, повторных пневмоний и рецидивирующих бронхитов [37]. Более того, на фоне ФЗТ (при наблюдении в течение 7 лет) у пациентов с МПС отмечено снижение темпов прогрессирования кардиоваскулярной патологии. Отмена препарата на срок более 4 нед приводила у всех больных к значительному регрессу состояния с нарастанием слабости и быстрой утомляемости, нарушений походки, сна и речевой функции, появлением псевдобульбарного синдрома, увеличением степени регургитации на клапанах, усилением синдрома обструктивного апноэ сна

[37]. Последнее согласуется с ранее опубликованными данными российского исследования, по результатам которого идурсульфаз является эффективным методом лечения соматических проявлений болезни у пациентов с МПС II [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективное применение ФЗТ идурсульфазой в течение более чем 15 лет изменило жизнь пациентов и врачебного сообщества во всем мире. Препарат доказал свою безопасность и эффективность и продолжает улучшать качество жизни больных с МПС II более чем в 65 странах. Раннее выявление пациентов с МПС II, комплексное обследование и инициация ФЗТ в первые годы жизни поможет избежать развития тяжелых осложнений данного заболевания, приведет к снижению числа летальных исходов и увеличению выживаемости.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.В. Журкова

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

Т.Е. Привалова

<https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Е.В. Комарова

<https://orcid.org/0000-0001-6000-5418>

М.А. Бабайкина

<https://orcid.org/0000-0001-9510-5515>

А.И. Рыкунова

<https://orcid.org/0000-0001-5790-6223>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–254. doi: 10.1001/jama.281.3.249
- Tuschl K, Gal A, Paschke E, et al. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatric Neurology*. 2005;32(4):270–272. doi: 10.1016/j.pediatrneuro.2004.10.009
- Semyachkina AN, Voskoboeva EY, Zakharova EY, et al. Case report: a rare case of Hunter syndrome (type II mucopolysaccharidosis) in a girl. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):66. doi: 10.1186/s12881-019-0807-x
- Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. *Proc R Soc Med*. 1917;10(Sect Study Dis Child):104–116.
- Froissart R, Moreira da Silva I, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II — genotype/phenotype aspects. *Acta Paediatr Suppl*. 2002;91(439):82–87. doi: 10.1111/j.1651-2227.2002.tb03116.x
- Rigoldi M, Verrecchia E, Manna R, Mascia MT. Clinical hints to diagnosis of attenuated forms of Mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):132. doi: 10.1186/s13052-018-0551-4
- Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations — Neurological signs and symptoms. *Mol Genet Metab*. 2017;122S: 1–7. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.08.009
- Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(3): 267–277. doi: 10.1007/s00431-007-0635-4
- Jones SA, Almássy Z, Beck M, et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II—a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inher Metab Dis*. 2008;32(4):534–543. doi: 10.1007/s10545-009-1119-7
- de Jong JG, Wevers RA, Liebrand-van Sambeek R. Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: an improved screening procedure for mucopolysaccharidoses based on dimethylmethylene blue. *Clin Chem*. 1992;38(6):803–807.
- Kresse H, Figura K, Klein U, et al. Enzymic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods in Enzymology*. 1982;83:559–572. doi: 10.1016/0076-6879(82)83052-8

12. Martin R, Beck M, Eng C, et al. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Pediatrics*. 2008; 121(2):e377–e386. doi: 10.1542/peds.2007-1350
13. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Scriver CR, Valle DL, Antonarakis S, et al., eds. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. pp. 3421–3452.
14. Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szymańska 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
15. Coman DJ, Hayes IM, Collins V, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses: opinions of patients and families. *JPediatr*. 2008;152(5):723–727. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.10.015
16. 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
17. Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med*. 2011;13(2):95–101. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181fea459
18. Giugliani R, Hwu WL, Tylki-Szymanska A, et al. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4–7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genet Med*. 2014;16(6):435–441. doi: 10.1038/gim.2013.162
19. 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
20. Muenzer J, Bodamer O, Burton B, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome — an expert panel consensus. *Eur J Pediatr*. 2012;171(1):181–188. doi: 10.1007/s00431-011-1606-3
21. Lampe C, Bosserhoff AK, Burton BK, et al. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(5):823–829. doi: 10.1007/s10545-014-9686-7
22. Lampe C, Atherton A, Burton BK, et al. Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis II Patients Under 1 Year of Age. *JIMD Rep*. 2014;14:99–113. doi: 10.1007/8904_2013_289
23. Tylki-Szymanska A, Giugliani R, Hwu WL. A clinical trial of idursulfase in Hunter syndrome patients 5 years old and younger [abstract]. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(Suppl 1):130.
24. Barbier AJ, Bielefeld B, Whiteman DAH, 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
25. Bradley L, Haddow H, Palomaki G. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genet Med*. 2017;19(11):1187–1201. doi: 10.1038/gim.2017.30
26. Muenzer J, Gucsavas-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
27. 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.2009.08.00
28. da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2(2):CD008185. doi: 10.1002/14651858.CD008185.pub4
29. Scarpa M, Almasy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:72. doi: 10.1186/1750-1172-6-72
30. 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 Inherit Metab Dis*. 2017;40(6):867–874. doi: 10.1007/s10545-017-0075-x
31. Broomfield A, Davison J, Roberts J, et al. Ten years of enzyme replacement therapy in paediatric onset mucopolysaccharidosis II in England. *Mol Genet Metab*. 2020;129(2):98–105. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.07.016
32. Pano A, Barbier AJ, Bielefeld B, et al. Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:50. doi: 10.1186/s13023-015-0265-2
33. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Опыт внедрения в российскую педиатрическую практику новой технологии лечения детей, страдающих мукополисахаридозами // *Педиатрическая фармакология*. — 2011. — Т. 8. — № 5. — С. 6–12. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gevorgyan AK, et al. Experience of implementing new technology treatment of children with MPS in the Russian pediatric practice. *Pediatricheeskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2011;8(5):6–12. (In Russ).]
34. 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).]
35. Моисеев С.В., Новиков П.И., Федоров К.Е. и др. Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера) // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2015. — Т. 24. — № 1. — С. 76–82. [Moiseev SV, Novikov PI, Fedorov KE, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2015;24(1):76–82. (In Russ).]
36. Вахлова И.В., Бахарева Л.И., Попова Т.В. и др. Опыт применения ферментозаместительной терапии у больных с синдромом Хантера // *Лечение и профилактика*. — 2014. — № 1. — С. 62–69. [Vakhlova IV, Bakhareva LI, Popova TV, et al. The experience of application of enzyme-substitute therapy in patients with Hunter syndrome. *Disease Treatment and Prevention*. 2014;1(1):62–69. (In Russ).]
37. Вашакмадзе Н.Д. Мультидисциплинарные принципы ведения детей с мукополисахаридозами в повышении эффективности их диагностики и лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Екатеринбург; 2019. — 47 с. [Vashakmadze ND. *Mul'tidistsiplinarnye printsipy vedeniya detei s mukopolisakharidozami v povyshenii effektivnosti ikh diagnostiki i lecheniya*. [abstract of dissertation]. Ekaterinburg; 2019. 47 p. (In Russ).]