

Н.В. Журкова<sup>1, 2</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>1, 3</sup>, Л.К. Михайлова<sup>1</sup>, М.А. Бабайкина<sup>1</sup>, Н.В. Федорова<sup>1</sup>,  
Е.Ю. Воскобоева<sup>2</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> МГНЦ им. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

## Результаты 14-летней ферментозаместительной терапии пациента с мукополисахаридозом, тип II: клинический случай

### Контактная информация:

Журкова Наталия Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 17.10.2022, принята к печати: 16.12.2022

570

**Обоснование.** Мукополисахаридоз, тип II (МПС II) — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, имеющее прогрессирующее течение. Для заболевания разработана эффективная ферментозаместительная терапия (ФЗТ), которая позволяет предотвратить развитие тяжелых осложнений и улучшить качество жизни пациентов. Долгосрочное наблюдение за изменением состояния здоровья отдельных пациентов на фоне ФЗТ необходимо для оценки влияния лечения на прогрессирование заболевания и в конечном итоге — на качество жизни пациента и его семьи. **Описание клинического случая.** Представлено описание результатов 14-летнего наблюдения пациента с МПС II, которому впервые в России начата ФЗТ препаратом идурсульфазы. Показаны нормализация роста, снижение частоты инфекций ЛОР-органов, уменьшение размеров печени и селезенки, стабилизация состояния и отсутствие прогрессирования симптоматики со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нормализация содержания гликозаминогликанов в моче. **Заключение.** Длительная терапия идурсульфазой при тяжелом течении МПС II стабилизирует соматическое состояние больного, предотвращает развитие тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, повышает качество жизни пациента и его семьи. Снижение содержания гликозаминогликанов мочи является важным показателем эффективности терапии в сочетании с данными соматического состояния пациента.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз, тип II, ферментозаместительная терапия, гликозаминогликаны

**Для цитирования:** Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Михайлова Л.К., Бабайкина М.А., Федорова Н.В., Воскобоева Е.Ю., Захарова Е.Ю., Намазова-Баранова Л.С. Результаты 14-летней ферментозаместительной терапии пациента с мукополисахаридозом, тип II: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(6S):570–576.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2478>

### ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II; синдром Хантера; OMIM #309900) — заболевание из группы мукополисахаридозов, вызванное нуклеотидными заменами и структурными перестройками гена *IDS*, приводящее к недостаточности фермента идуронат-2-сульфатазы и накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) в органах и тканях и, соответственно, к нарушению их функций [1, 2]. Тип наследования МПС II — X-сцепленный рецессивный. Распространенность заболевания, по разным данным, варьирует от 0,4 до 0,99 на 100 тыс. живых новорожденных лиц мужского пола [3].

Описаны две клинические формы МПС II: нейропатическая форма, характеризующаяся прогрессирующим поражением центральной нервной системы (ЦНС) и интеллектуальными нарушениями, и ненейропатическая форма, при которой когнитивное развитие пациентов остается нормальным [2]. Пациенты как с нейропатической, так и с ненейропатической формами МПС II имеют одинаковые соматические проявления болезни

(контрактуры суставов, множественный дизостоз, патологию дыхательной и сердечно-сосудистой систем, гепатоспленомегалию, гипертрофию аденоидов, тугоухость, частые отиты, рецидивирующие грыжи), но у пациентов с нейропатической формой развиваются прогрессирующие интеллектуальные и двигательные нарушения, что приводит к тяжелым осложнениям [2]. Независимо от формы МПС II тяжелые осложнения заболевания развиваются при отсутствии патогенетической терапии, что влечет за собой снижение качества и продолжительности жизни пациентов [4].

Единственным методом патогенетической терапии пациентов с МПС II является ферментозаместительная терапия (ФЗТ) [4]. Эффективность и безопасность ФЗТ идурсульфазой изучена в многочисленных исследованиях [5, 6]. Установлено, что ФЗТ идурсульфазой приводит к снижению накопления ГАГ, уменьшению их экскреции с мочой, нормализации размеров печени и селезенки, функции дыхания и повышению физической активности [6].

В 2021 г. были опубликованы результаты изучения исходов длительной терапии идурсульфазой пациентов с МПС II по данным многоцентрового регистра Hunter Outcome Survey [6]. В исследование был включен 481 пациент. Участники исследования получали ФЗТ в течение 8 лет и были разделены на 3 группы: начало ФЗТ в возрасте до 18 мес, от 18 мес до 5 лет и старше 5 лет. Проводилось измерение концентрации ГАГ в моче, индекса массы левого желудочка, пальпируемого размера печени. Больные в возрасте старше 5 лет выполняли тесты с 6-минутной ходьбой, определением форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха. Улучшение или стабилизация и отсутствие ухудшения по изученным показателям были отмечены во всех группах, но наиболее благоприятной была динамика показателей при иницировании ФЗТ в возрасте до 18 мес [6].

Как указано выше, применение ФЗТ приводит к снижению концентрации ГАГ в моче вплоть до ее нормализации [1, 7, 8]. Однако при проведении количественного определения ГАГ в моче необходимо учитывать влияние антропометрических показателей, возраста пациента, нарушение функции почек, вариабельность уровня креатинина в моче, поскольку содержание ГАГ в моче в комплексе с клинической картиной является одним из значимых критериев оценки эффективности терапии [1, 8].

ФЗТ оказывает положительное влияние на состояние различных систем и органов (в том числе сердечно-сосудистой системы), снижает риск инфекций верхних дыхательных путей, количество апноэ сна, нормализует размеры печени и селезенки, частично восстанавливает подвижность суставов, сопровождается прибавкой в росте, повышает качество жизни пациентов [7, 9]. Однако при внутривенном введении идурсульфазы препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, вследствие чего у больных с нейропатической формой заболевания происходит прогрессирование поражения ЦНС и снижение нейрокогнитивных функций [9]. На фоне ФЗТ идурсульфазой медиана выживаемости пациентов

составляет 33 года, без терапии — 21 год; риск гибели от сердечно-сосудистых и дыхательных осложнений при ФЗТ на 54% ниже, чем при ее отсутствии [10].

Опубликовано небольшое количество исследований, в которых приведены результаты долгосрочных наблюдений применения ФЗТ у пациентов с МПС II [2, 7]. Особенно это актуально для пациентов с тяжелой нейропатической формой заболевания, у которых ФЗТ была инициирована в позднем возрасте [7]. Так, по результатам исследования, проведенного в Японии, показано различие в продолжительности выживания между группами пациентов, получавших ФЗТ (33 года) и не получавших лечения (21,2 года). 7-летняя выживаемость составила при нейропатической (легкой) форме заболевания 91,2%, при нейропатической (тяжелой) — 76,7%. Описание отдельных клинических случаев нейропатической формы МПС II позволяет оценить качество жизни больных и их семей, состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем пациентов (поскольку патология данных систем приводит к развитию тяжелых, жизнеугрожающих осложнений), впоследствии использовать эти данные для системного анализа [1, 10]. Вариабельность клинических симптомов и различное течение заболевания у пациентов с МПС II обуславливают важность и актуальность долгосрочного наблюдения и описания отдельных больных с данной патологией для понимания тактики ведения [2, 7, 10].

#### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент, возраст 22 года, с установленным диагнозом «Мукополисахаридоз, тип II». Получает ФЗТ в течение 14 лет.

#### Анамнез заболевания

С 2 лет постепенно происходило огрубление черт лица, появились тугоподвижность суставов, контрактуры. Ребенок стал часто болеть респираторными заболеваниями. В возрасте 2,5 лет проведена оперативная коррекция пупочной грыжи. Ребенок консультирован генетиком, предположительный диагноз — мукополиса-

Natalia V. Zhurkova<sup>1, 2</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>1, 3</sup>, Ludmila K. Mikhaylova<sup>1</sup>, Marina A. Babaykina<sup>1</sup>,  
Nina V. Fedorova<sup>1</sup>, Elena Yu. Voskoboeva<sup>2</sup>, Ekaterina Yu. Zakharova<sup>2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Results of 14-year-long Enzyme Replacement Therapy in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Case

**Background.** Mucopolysaccharidosis type II (MPS II) is a rare hereditary disease from the group of lysosomal storage diseases, with progressive course. There is effective enzyme replacement therapy (ERT) for this disease, it prevents the development of severe complications and improves patients' quality of life. Long-term follow-up of health changes in individuals on ERT is required for evaluating the treatment impact on disease progression and eventually on the quality of life of the patient and his family. **Clinical case description.** Results of 14-year-long follow-up of the patient with MPS II who was the first patient on ERT with idursulfase in Russia are presented. Improvement of growth, decrease in ENT-organs infections frequency, liver and spleen sizes decrease, general stabilization, no progression in cardiovascular and respiratory events, normal levels of glycosaminoglycans in urine are shown. **Conclusion.** Long-term therapy with idursulfase in severe MPS II stabilizes the patient's somatic condition, prevents the development of severe complications in cardiovascular and respiratory systems, improves the quality of life of the patient and his family. Urinary glycosaminoglycans level decrease is the important indicator of the therapy efficacy along with overall patient's somatic state.

**Keywords:** mucopolysaccharidosis type II, enzyme replacement therapy, glycosaminoglycans

**For citation:** Zhurkova Natalia V., Vashakmadze Nato D., Mikhaylova Ludmila K., Babaykina Marina A., Fedorova Nina V., Voskoboeva Elena Yu., Zakharova Ekaterina Yu., Namazova-Baranova Leyla S. Results of 14-year-long Enzyme Replacement Therapy in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):570–576. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2478>

харидоз. Особенности фенотипа при осмотре в возрасте 2,5 лет: гиперстеническое телосложение, макроцефалия, скафоцефалия, изменения лица по типу «гаргоилизма», широкая, запавшая переносица, пухлые губы, редкие зубы, шумное дыхание, густые жесткие волосы, пупочная грыжа, выступающий живот, брахидактилия, тугоподвижность в дистальных межфаланговых суставах, локтевых, коленных, голеностопных, лучезапястных суставах, гепатоспленомегалия.

Ребенок обследован в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (Москва). По данным электрофореза ГАГ — аномальный спектр экскретируемых ГАГ, характерных для МПС I и МПС II (дерматансульфат, гепарансульфат, хондроитинсульфат). Выявлена крайне низкая активность идуронатсульфатазы в лейкоцитах — 8,2 нМ/мг/24 ч (норма 18,8–82 нМ/мг/24 ч). На основании клинической картины и данных лабораторного обследования установлен диагноз «Мукополисахаридоз, тип II». Диагноз подтвержден методом прямого автоматического секвенирования: в экзоне 9 гена *IDS* выявлен нуклеотидный вариант *c.1402C>T* (chrX:148564528G>A; NM\_000202.8; rs199422231) в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.R468W*. Нуклеотидный вариант отсутствует в контрольной выборке gnomAD, v2.1.1, но описан в международной базе HGMD professional, версия 2022.1 у пациентов с мукополисахаридозом, тип II. У матери пробанда данный нуклеотидный вариант выявлен в гетерозиготном состоянии.

Семейный анамнез отягощен: троюродный брат матери страдает мукополисахаридозом, тип II.

#### Анамнез жизни

Ребенок от второй беременности (первая беременность — дочь, 32 года, здорова), протекавшей физиологически. Роды вторые срочные, самостоятельные. Оценка по шкале APGAR — 8/9 баллов. Масса тела — 4730 г, длина — 53 см. Раннее предречевое и моторное развитие — по возрасту. Речь с 1 года, фразовая речь — с 1,5 лет.

#### Результаты наблюдения пациента в период с 3 до 8 лет (до инициации ФЗТ)

В возрасте 3 лет рост пациента составил 110 см (выше 97-го перцентиля), масса тела — 19 кг. У ребенка отмечались задержка психоречевого развития, множественные контрактуры крупных и мелких суставов, смешанная двусторонняя тугоухость, гепатоспленомегалия (печень +8 см, селезенка +3 см). По данным эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) — пролапс и умеренное уплотнение створок митрального клапана, дилатация левого и правого желудочков.

В возрасте с 3 до 7 лет постепенно происходило ухудшение состояния пациента: ребенок медленно приобретал навыки, постепенно прогрессировали нарушения речи и поведения, учащались апноэ сна, возникла диарея. Пациент стал испытывать сложности при ходьбе, резко снизилась переносимость физических нагрузок, появились затруднения глотания. Ребенок консультирован сурдологом, диагностирована двусторонняя смешанная тугоухость I–II степени.

При сурдологическом обследовании в возрасте 4 лет диагностирована двусторонняя смешанная тугоухость III степени. При электронейромиографии в возрасте 6 лет выявлены признаки аксонально-демиелинизирующего поражения срединного нерва. Оперативное лечение не проводилось.

При обследовании в возрасте 7 лет рост пациента составил 110 см (ниже 3-го перцентиля), масса тела — 24 кг, гепатоспленомегалия (печень +11 см, селезенка +6 см, плотная). Имеются контрактуры крупных и мелких суставов. Отмечен постепенный регресс психоречевых навыков. Зафиксирован единичный судорожный приступ. При проведении электроэнцефалографического видеомониторинга выявлена эпилептиформная активность, установлен диагноз «Симптоматическая височная парциальная эпилепсия». По данным компьютерной томографии головного мозга — признаки преимущественно внутренней гидроцефалии, порэнцефалических кист обоих полушарий. При проведении ЭхоКГ обнаружены умеренная эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, расширение левого предсердия и правого желудочка, уплотнение стенок аорты, аортальная и митральная недостаточность. Ребенок консультирован кардиологом, диагностированы гипертрофическая кардиомиопатия, недостаточность митрального и аортального клапанов, открытое овальное окно, недостаточность кровообращения 2А.

#### Инициация и проведение ферментозаместительной терапии

В возрасте 8 лет мальчик был обследован в Центре по диагностике и лечению лизосомных болезней накопления детской больницы университета г. Майнца (Германия). Результаты обследования и лечения пациента были утрачены. Тем не менее, удалось выяснить, что до начала ФЗТ концентрация ГАГ в моче составляла 18,15 мг/ммоль креатинина (норма < 7,7 мг/ммоль креатинина). В указанной клинике был назначен препарат идурсульфаза (Элапраза, США) в дозе 0,5 мг/кг/сут. Аллергических и инфузионных реакций на препарат не отмечено. На фоне ФЗТ наблюдалась положительная динамика в состоянии пациента: улучшилась переносимость физических нагрузок, постепенно происходила нормализация размеров печени и селезенки, снизилась частота случаев респираторных инфекций и отитов, восстановилась подвижность суставов, произошло постепенное уменьшение тяжести синдрома обструктивного апноэ сна. Уже через 6 мес терапии отмечены изменения черт лица, уменьшилась отечность, черты лица стали более мягкими, пациент стал удерживать язык в ротовой полости (рис. 1).

Пациент продолжил получать препарат идурсульфаза в дозе 0,5 мг/кг/сут еженедельно внутривенно капельно с положительной динамикой. Наблюдались увеличение роста, нормализация состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, размеров печени и селезенки. Однако в возрасте 11 лет у больного возобновились судорожные приступы, на фоне которых появилась статическая и динамическая атаксия. У ребенка также отмечался псевдобульбарный синдром. Пациент госпитализирован в отделение психоневрологии, где ему были проведены комплексное обследование и подбор противосудорожной терапии. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга — картина выраженной атрофической вентрикуломегалии с глиозно-кистозными изменениями белого вещества больших полушарий головного мозга (картина характерна для мукополисахаридозов). Признаков острого нарушения мозгового кровообращения и невралической компрессии на уровне позвоночника не выявлено. При проведении ЭхоКГ обнаружены умеренное расширение полостей сердца, восходящей части дуги аорты, недостаточность аортального и митрального клапанов 1–2-й степени. Систолиадиастолическая функция не нарушена.

**Рис. 1.** Внешний вид пациента с МПС II до и в течение 10 мес после начала ФЗТ  
**Fig. 1.** General appearance of the patient with IPS II before and within 10 months after ERT onset



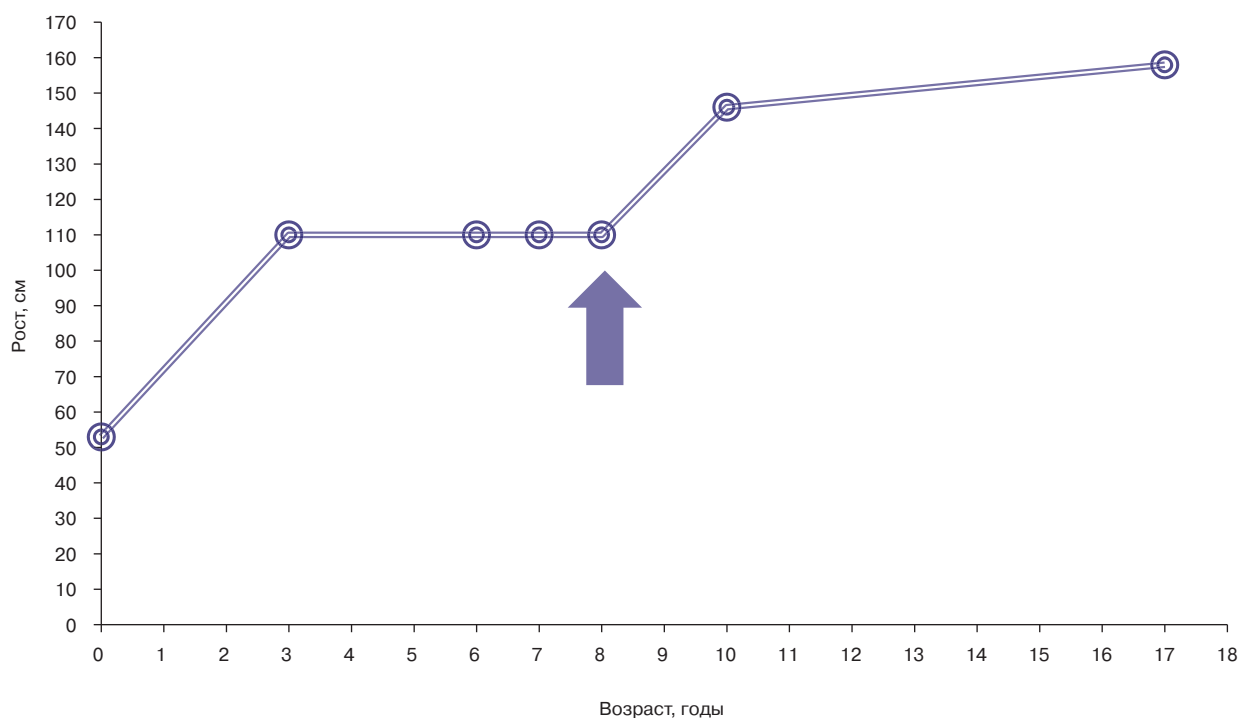
Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).  
 Source: family archive photos (provided by patient's parent).

По данным УЗИ органов брюшной полости — признаки увеличения размеров печени, паренхима диффузно неоднородна, «тяжистость» печеночного рисунка, селезенка нормальных размеров, паренхима не изменена. Проведено полисомнографическое обследование, по результатам которого выявлено уменьшение количества и продолжительности эпизодов нарушения дыхания во сне по сравнению с исследованием, проведенным в возрасте 9 лет.

В 13 лет у пациента возобновились эпилептические приступы с потерей сознания, проведена коррекция противосудорожной терапии. В 15 лет осуществлены повторное обследование и подбор противосудорожной терапии. При этом соматическое состояние пациента оставалось стабильным. Отмечалась выраженная положительная динамика роста (рис. 2).

В возрасте 17 лет пациент проходил комплексное стационарное обследование. При осмотре: рост —

**Рис. 2.** Динамика роста пациента с МПС II до и на фоне ФЗТ  
**Fig. 2.** Patient with IPS II growth dynamics before and on ERT



Примечание. Стрелкой отмечено начало ФЗТ идурсульфазой.  
 Источник: Журкова Н.В. и соавт., 2022.  
 Note. Arrow indicates the ERT onset (with idursulfase).  
 Source: Zhurkova N.V. et al., 2022.



158 см, масса тела — 53 кг, окружность головы — 58 см. Изменение черт лица по типу «гаргоилизма», макроглоссия, макроцефалия, скафоцефалия. Изменения скелета по типу множественного дизостоза, контрактуры крупных и мелких суставов, преимущественно голеностопных, коленных ( $S > D$ ), локтевых, пястно-фаланговых, тазобедренных суставов, ограничение подвижности нижней челюсти. Контакт ограниченно доступен. Внимание привлекается, но быстро истощается. Непостоянное расходящееся содружественное косоглазие. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость II степени. Тонус мышц в руках и ногах проверить невозможно из-за контрактур в суставах,  $D = S$ . Сила мышц в руках — 3–4 балла,  $D = S$ , в ногах — 2 балла,  $D = S$ . Сухожильные рефлексы с рук локтевые оживлены, карпорадиальный средней живости с расширенных рефлексогенных зон, симметричные, с ног высокие, рефлексогенные зоны расширены, клоноиды стоп,  $D = S$ , симметричные. Брюшные рефлексы снижены, истощаются. Координаторные нарушения: статическая и динамическая атаксия. Пациент ходит с поддержкой на небольшие расстояния, самостоятельно садится, сидит, различает своих-чужих, понимает простые инструкции, манипулирует предметами. Речь — отдельные звуки. Отмечаются гиперсаливация, множественный кариес зубов, бруксизм. Печень +2 см от края реберной дуги, селезенка не пальпируется. При аускультации: в легких дыхание везикулярное, симметрично и равномерно проводится во все отделы, ослаблено в нижних отделах, патологические дыхательные шумы отсутствуют, тоны сердца звучные, аритмичные.

При ЭхоКГ выявлены умеренные изменения створок митрального, трикуспидального клапанов, умеренный пролапс створок, митральная и трикуспидальная регургитация 1-й степени, аортальная регургитация 1-й степени, незначительная дилатация восходящей аорты. Состояние без отрицательной динамики по сравнению с исследо-

ванием в возрасте 12 лет. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости и почек признаки умеренной гепатомегалии, диффузных паренхиматозных изменений печени, изменения сосудов селезенки и паренхиматозных изменений селезенки, вторичных изменений поджелудочной железы, увеличения размеров обеих почек. По данным кардиореспираторного мониторинга — признаки синдрома апноэ во сне средней (ближе к легкой) степени тяжести. Обращает на себя внимание неравномерное распределение эпизодов апноэ/гипопноэ в течение ночи.

Пациент выписан с диагнозом: «Мукополисахаридоз, тип II (болезнь Хантера). Спастический тетрапарез. Дементный синдром. Псевдобульбарный синдром. Симптоматическая фокальная лобная эпилепсия. Недостаточность митрального, аортального и трикуспидального клапанов, функциональный класс 1–2. Синдром обструктивного апноэ сна средней степени. Хронический аспирационный бронхит вне стадии обострения. Множественные контрактуры суставов верхних и нижних конечностей. Эквинусная деформация стоп. Ангипатия сетчатки. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость II степени. Лекарственная аллергия. Хронический гранулирующий периодонтит, хронический фиброзный пульпит, кариес дентина». В дальнейшем соматическое состояние пациента оставалось стабильным (рис. 3). Тяжесть состояния определялась прогрессирующим поражением ЦНС.

В возрасте 19 лет по данным ЭхоКГ выявлены признаки уплотнения клапанов, недостаточность митрального клапана 1-й степени, трикуспидального клапана 1-й степени, аортального клапана 1-й степени без отрицательной динамики.

В возрасте 22 лет состояние пациента на фоне ФЭТ остается стабильным. У пациента отмечаются контрактуры крупных и мелких суставов, деформация позвоночника и грудной клетки, эквинусная деформация стоп,

Рис. 3. Пациент с МПС II в возрасте 18 (слева) и 19 лет (справа)

Fig. 3. Patient with MPS II at the age of 18 (left) and 19 (right) years old



Источник: фотографии из семейного архива (предоставлены родителем пациента).  
Source: family archive photos (provided by patient's parent).

спастический тетрапарез, сходящийся страбизм, псевдобульбарный синдром, гиперсаливация, двусторонняя нейросенсорная тугоухость II степени, выраженное снижение интеллекта, инверсия сна. Симптоматическая фокальная эпилепсия, ремиссия с 2016 г. Пациент различает близких, выражает простые эмоции, дифференцирует простые действия, которые ему нравятся или не нравятся, улыбается, смеется, удерживает предметы в руках, кратковременно может стоять с поддержкой с двух сторон. Нормализованное содержание ГАГ в моче пациента составило 5,4 мг/ммоль креатинина (возрастная норма < 6,0 мг/ммоль креатинина) (рис. 4).

### Прогноз

Отсутствие отрицательной динамики со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем в течение 14-летнего периода является важным показателем стабилизации соматического состояния пациента и улучшения качества его жизни.

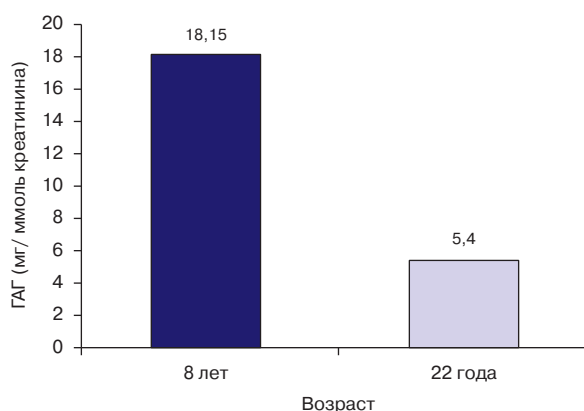
### ОБСУЖДЕНИЕ

Актуальность описания представленного клинического случая обусловлена длительным (14-летним) периодом наблюдения за пациентом, который первым из российских детей начал получать ФЗТ препаратом идурсульфазой. И хотя ФЗТ была инициирована в возрасте 8 лет, когда больной с нейропатической формой МПС II уже имел выраженную клиническую картину заболевания, она была эффективной. Через год после инициации ФЗТ у пациента отмечалась прибавка в росте, улучшилась двигательная активность, пациент стал существенно реже болеть респираторными заболеваниями, у него нормализовались размеры печени и селезенки, постепенно стабилизировалось состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Однако в связи с тем, что препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, поражение ЦНС постепенно прогрессировало, что согласуется с данными литературы [6].

В настоящее время опубликовано большое количество работ, в которых изучалась эффективность раннего начала ФЗТ. Так, N. Grant и соавт. опубликовали результаты ФЗТ идурсульфазой двух братьев с нейропатической формой синдрома Хантера, у одного из которых диагноз верифицирован в возрасте 3 лет 7 мес, у другого — в 12 мес. Обоим детям ФЗТ была начата через 1 мес после постановки диагноза. Через 10 лет после начала ФЗТ у старшего брата наблюдались тяжелые нейрокогнитивные нарушения, он нуждался в постоянном уходе, а младший брат имел значительно менее выраженные клинические проявления и более высокое качество жизни [11]. Вместе с тем, как и в представленном нами описании, у старшего пациента снизилось количество респираторных заболеваний, отитов, тяжелых бронхообструктивных нарушений, проявления выраженного синдрома апноэ сна, тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы. У обоих детей не было отставания в росте. Однако, как и у описанного нами пациента, у старшего из братьев отмечено прогрессирование неврологической симптоматики и поражения скелетной системы. Кроме того, у обоих детей в описании N. Grant и соавт. имелись инверсия сна, а также постепенно прогрессирующее нарушение когнитивного развития [11]. В клиническом случае, приведенном нами, у пациента отмечались более тяжелая неврологическая симптоматика, двигательные нарушения, эпилепсия, что, как мы предполагаем, связано с более поздним началом ФЗТ идурсульфазой и более тяжелым

**Рис. 4.** Концентрация ГАГ в моче пациента до начала ФЗТ и через 14 лет терапии идурсульфазой

**Fig. 4.** GAG levels in patient's urine before ERT onset and after 14 years of idursulfase therapy



Источник: Журкова Н.В. и соавт., 2022.

Source: Zhurkova N.V. et al., 2022.

клиническим состоянием ребенка на момент инициации этой терапии. Вместе с тем после начала ФЗТ у нашего пациента, как и у пациентов в работе [11], отмечена нормализация концентрации ГАГ в моче.

Улучшение соматического состояния пациентов и отсутствие прогрессирования патологии кардиоваскулярной системы у пациентов с синдромом Хантера на фоне ФЗТ было показано и в исследовании российских авторов [10]. При динамическом наблюдении 55 пациентов с синдромом Хантера на фоне проводимой терапии не выявлено ухудшения сердечно-сосудистой патологии и увеличения функционального класса в данной группе пациентов [10].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай больного с МПС II, длительно получающего ФЗТ идурсульфазой, дает возможность проанализировать положительные эффекты данного метода терапии для конкретного пациента, такие как улучшение соматического состояния, отсутствие прогрессирования патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной систем, нормализация содержания ГАГ в моче. Наличие положительной динамики или стабилизация состояния кардиоваскулярной, дыхательной систем в сочетании со снижением концентрации ГАГ в моче служить показателем эффективности ФЗТ у пациентов с МПС II. Улучшение качества жизни пациента, даже при позднем начале ФЗТ, показывает эффективность данного метода лечения для стабилизации соматического состояния больного.

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя пациента (матери) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов его обследования и лечения, а также публикацию его изображений, а также собственного изображения в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 05.10.2022).

### INFORMED CONSENT

Patient's legal representative (mother) had signed written informed voluntary consent on publication of diagnosis and treatment results, as well as patient's and her pictures in medical journal, electronic version included (signed on 05.10.2022).



## ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем благодарность президенту Межрегиональной благотворительной общественной организации «Хантер-синдром» Снежане Александровне Митиной за помощь в сборе материалов, использованных в настоящей статье.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to Snezhana Aleksandrovna Mitina, the president of the “Hunter syndrome” interregional charitable public organization, for all her help in collecting the materials used in this article.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

## FINANCING SOURCE

Not specified.

## РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

**Л.К. Михайлова** — чтение лекций для компаний «Санофи» и «Биомарин».

**Е.Ю. Захарова** — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези».

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

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

## DISCLOSURE OF INTEREST

**Natalia V. Zhurkova** — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek.

**Nato D. Vashakmadze** — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Chiesi.

**Ludmila K. Mikhaylova** — lecturing for pharmaceutical companies Sanofi, Biomarin.

**Ekaterina Yu. Zakharova** — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek, Chiesi.

**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.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

## ORCID

**Н.В. Журкова**

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

**Н.Д. Вашакмадзе**

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

**Л.К. Михайлова**

<https://orcid.org/0000-0002-3346-865X>

**М.А. Бабайкина**

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

**Н.В. Федорова**

<https://orcid.org/0000-0003-0058-8046>

**Е.Ю. Воскобоева**

<https://orcid.org/0000-0002-1713-5118>

**Е.Ю. Захарова**

<https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

**Л.С. Намазова-Баранова**

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kakkis E, Marsden D. Urinary glycosaminoglycans as a potential biomarker for evaluating treatment efficacy in subjects with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2020;130(1):7–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.02.006>
- Yee KS, Alexanderian D, Feng Y, et al. Impact of the Timing of Enzyme Replacement Therapy Initiation and Cognitive Impairment Status on Outcomes for Patients with Mucopolysaccharidosis II (MPS II) in the United States: A Retrospective Chart Review. *J Health Econ Outcomes Res*. 2022;9(2):67–76. doi: <https://doi.org/10.36469/001c.36540>
- Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017; 121(3):227–240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
- Wikman-Jorgensen PE, López Amorós A, Peris García J, et al. Enzyme replacement therapy for the treatment of Hunter disease: A systematic review with narrative synthesis and meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1-2):206–210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.07.005>
- Whiteman DA, Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2467–2480. doi: <https://doi.org/10.2147/dddt.s139601>
- Muenzer J, Botha J, Harmatz P, et al. Evaluation of the long-term treatment effects of intravenous idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis II (MPS II) using statistical modeling: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Orphanet J Rare*

- Dis. 2021;16(1):456–469. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02052-4>
- Tomita K, Okamoto S, Seto T, Hamazaki T. Real world long-term outcomes in patients with mucopolysaccharidosis type II: A retrospective cohort study. *Mol Genet Metab Rep*. 2021;29:1008–1016. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100816>
- Bratulic S, Limeta A, Maccari F, et al. Analysis of normal levels of free glycosaminoglycans in urine and plasma in adults. *J Biol Chem*. 2022;298(2):101575. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101575>
- Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Ital J Pediatr*. 2018;44(2):120. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0562-1>
- Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 6. — С. 485–490. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2070> [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Mucopolysaccharidosis type II: Enzyme Replacement Therapy Efficiency. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(6):485–490. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2070>]
- Grant N, Sohn YB, Ellinwood NM, et al. Timing is everything: Clinical courses of Hunter syndrome associated with age at initiation of therapy in a sibling pair. *Mol Genet Metab Rep*. 2022;30:100845. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100845>