

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова^{1, 3}, Л.Е. Цыгунцова⁴, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 5}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация³ Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация⁴ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация⁵ Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Шэньчжэнь, Китай

Новые перспективы терапии поражения центральной нервной системы у пациентов с синдромом Хантера

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (499) 400- 47-33, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 04.02.2026, принята к печати: 16.06.2026

Мукополисахаридоз II типа (МПС II, синдром Хантера) — прогрессирующее заболевание из группы лизосомных болезней накопления с X-сцепленным рецессивным типом наследования. Заболевание обусловлено патогенными или вероятно-патогенными вариантами в гене *IDS*, который кодирует фермент идуронат-2-сульфатазу. Недостаточность этого фермента приводит к накоплению в клетках различных органов и тканей гликозаминогликанов, что лежит в основе мультисистемного поражения. Различают нейропатическую форму МПС II, сопровождающуюся прогрессирующим поражением центральной нервной системы (ЦНС) и поведенческими нарушениями, и более легкий вариант течения без интеллектуальных нарушений. Для данного заболевания разработаны методы эффективной патогенетической терапии, которые, однако, не влияют на проявления со стороны ЦНС. В связи с этим актуальной проблемой для терапии нейропатических форм МПС II является обеспечение транспорта ферментозаместительных препаратов через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Одним из подходов к ее решению стала разработка инновационного препарата пабинафусп альфа (JR-141), который проникает через ГЭБ путем транцитоза, опосредованного рецептором трансферрина. В данной публикации представлен обзор литературных данных по применению пабинафуспа альфа для терапии нейропатических форм МПС II с акцентом на эффективность и безопасность препарата.

Ключевые слова: мукополисахаридоз II типа, МПС II, пабинафусп альфа, гепарансульфат, дерматансульфат, трансферриновые рецепторы

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Цыгунцова Л.Е., Намазова-Баранова Л.С. Новые перспективы терапии поражения центральной нервной системы у пациентов с синдромом Хантера. *Вопросы современной педиатрии*. 2026;25(3):207–212. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3037>

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридоз II типа (МПС II, болезнь Хантера) — наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, которое возникает в результате недостаточности идуронат-2-сульфатазы (*iduronate-2-sulfatase*; *IDS*), возникающей вследствие патогенных и вероятно-патогенных вариантов в гене *IDS*, что приводит к накоплению в клетках различных органов и тканей гликозаминогликанов — гепарансульфата (ГС) и дерматансульфата (ДС) [1, 2]. Ген *IDS* картирован на длинном плече хромосомы X в хромосомной области Xq28 и состоит из 9 экзонов. В настоящее время в гене *IDS* описано более 600 вариантов, приводящих к развитию МПС II [1].

Распространенность МПС II варьирует от 1 на 140 тыс. до 1 на 156 тыс. живорожденных мальчиков [1]. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный, поэтому болезнью, как правило, страдают мальчики, тогда как женщины являются гетерозиготными носителями [1]. Вместе с тем, в литературе описаны единичные случаи МПС II у женщин, обусловленные структурными пере-

стройками или моносомией X-хромосомы, а также неравновесной (неслучайной) X-инактивацией [3].

В зависимости от тяжести поражения центральной нервной системы (ЦНС) выделяют две основные клинические формы заболевания: нейропатическую, сопровождающуюся тяжелым, прогрессирующим поражением ЦНС, и более легкую, ненейропатическую, при которой пациенты сохраняют нормальный интеллект и имеют, как правило, минимальные поведенческие нарушения [4]. Нейропатическая форма встречается примерно у 60–70% пациентов с МПС II [4].

Для нейропатической формы МПС II характерны прогрессирующее поражение ЦНС с выраженными нарушениями поведения, симптомами расстройств аутистического спектра, гидроцефалией, спастическим тетрапарезом, постепенной утратой психоречевых и двигательных навыков, а также карпальный туннельный синдром, особенности фенотипа (грубые черты лица), изменения скелета по типу множественного дизостоза, гепатоспленомегалия, поражения клапанов сердца и кардиомиопатия, синдром

обструктивного апноэ сна, тугоухость (нейросенсорная или смешанная) и поражение зрительного анализатора [1, 2, 4].

Патология ЦНС носит прогрессирующий характер [4]. У части детей уже в первый год жизни отмечаются макроцефалия, вентрикуломегалия, а также гидроцефалия. Как правило, до 3–4 лет интеллектуальное развитие может соответствовать возрасту, однако у большинства пациентов рано появляются задержка речевого развития, гиперактивность и особенности поведения [4]. У части детей развиваются судорожный синдром и эпилепсия [4].

Поражение головного мозга при нейропатической форме МПС II обусловлено накоплением ганглиозидов GM2 и GM3 — сialiрированных гликофинголипидов мембран нейронов (sialylated glycosphingolipids of neuronal membranes; GM), которое приводит к дисфункции митохондрий, повреждению микроглии и гибели нейронов, тяжелым неврологическим нарушениям и сокращению продолжительности жизни пациентов [5]. Патологический процесс затрагивает как серое, так и белое вещество головного мозга [5].

Существуют различные терапевтические подходы к лечению синдрома Хантера, при этом основным методом на сегодняшний день является внутривенная ферментозаместительная терапия (ФЗТ) [6]. Однако до настоящего времени остается нерешенной проблема коррекции неврологических нарушений при МПС II, поскольку при внутривенном введении крупные молекулы фермента не проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и, соответственно, не достигают ЦНС [7, 8].

В последние годы были изучены различные подходы к терапии нейропатической формы синдрома Хантера, включая трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, генную терапию и ФЗТ с интратекальным (ИТ) и интрацеребровентрикулярным (ИЦВ) введением фермента [8, 9]. При ИТ- и ИЦВ-введении препарат доставляется, минуя ГЭБ, непосредственно в структуры головного мозга. Согласно результатам клинических исследований, такая терапия показала высокую эффективность, однако существенными ее недостатками являются технически сложный доступ к месту введения, инвазивность процедуры, а также необходимость сочетания с внутривенной ФЗТ для коррекции соматических проявлений заболевания [9].

Другие терапевтические возможности, изучавшиеся при синдроме Хантера, включают создание модифицированных конструкций для ФЗТ с использованием рецепторов инсулина и трансферрина, экспрессируемых на эндотелиальных клетках цереброваскулярной системы, с целью обеспечения транспорта фермента через ГЭБ [2, 10]. Такой механизм доставки получил название стратегии «молекулярного троянского коня».

Суть этого подхода заключается в возможности переноса человеческой идуронат-2-сульфатазы через ГЭБ за счет создания гибридного белка IgG-IDS, в котором IgG-домен представлен химерным моноклональным антителом к рецептору трансферрина (monoclonal antibody against the transferrin receptor; TfRMAb) [11, 12]. IgG-домен в данной конструкции действует как «молекулярный троянский конь», связывается с эндотелиальным рецептором трансферрина и обеспечивает транспорт белка через ГЭБ [11, 12]. Гибридный белок cTfRMAb-IDS обладает высокой аффинностью к рецептору трансферрина и при этом сохраняет высокую ферментативную активность идуронат-2-сульфатазы [12].

ПРИМЕНЕНИЕ ПАБИНАФУСПА АЛЬФА ДЛЯ ТЕРАПИИ МПС II

Пабинафусп альфа, разработанный японской компанией JCR Pharmaceuticals, представляет собой рекомбинантную идуронат-2-сульфатазу, соединенную с С-концом тяжелой цепи антитела к рецептору трансферрина человека (human transferrin receptor; hTfR) [13]. Доставка препарата через ГЭБ осуществляется за счет TfR-опосредованного транцитоза, что было продемонстрировано на экспериментальных животных моделях МПС II, где отмечалось снижение накопления ГС в клетках головного мозга [7, 13]. Многообещающие результаты доклинических исследований пабинафуспа альфа послужили основанием для проведения первого клинического исследования фазы I/II в Японии с участием пациентов с МПС II, которое также дало обнадеживающие результаты [1, 14]. Последующие исследования фазы II в Бразилии и фазы II/III в Японии дополнительно подтвердили эффективность препарата в отношении как соматических, так и неврологических симптомов, что позволило в марте 2021 г. одобрить паби-

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Nataly V. Zhurkova^{1, 3}, Larisa E. Tsyngunova⁴, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 5}

¹ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁵ Shenzhen MSU-BIT University, Shenzhen, China

New Paradigms in Management of Central Nervous System Damage in Patients with Hunter Syndrome

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II, Hunter syndrome) is a progressive lysosomal storage disease with X-linked recessive inheritance. This disease is caused by pathogenic or probably pathogenic variants in the IDS gene encoding iduronate 2-sulfatase. This enzyme insufficiency leads to glycosaminoglycans accumulation in cells of various organs and tissues, which underlies the multisystem lesion. There is neuropathic form of MPS II with progressive central nervous system (CNS) damage and behavioral disorders, and milder form without any intellectual disorders. There are methods of effective pathogenetic therapy for this disease, however, they do not affect CNS manifestations. Thus, there is topical issue in management of neuropathic MPS II forms on transporting enzyme-replacement medications through the blood-brain barrier (BBB). Development of pabinafusp alfa (JR-141), innovative drug penetrating the BBB via transcytosis mediated by the transferrin receptor, became one of the approaches to solve this problem. This publication provides the literature review on the pabinafusp alfa administration for management of neuropathic MPS II forms focusing its efficacy and safety.

Keywords: mucopolysaccharidosis type II, MPS II, pabinafusp alfa, heparan sulfate, dermatan sulfate, transferrin receptors

For citation: Vashakmadze Nato D., Zhurkova Nataly V., Tsyngunova Larisa E., Namazova-Baranova Leyla S. New Paradigms in Management of Central Nervous System Damage in Patients with Hunter Syndrome. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2026;25(3):207–212. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v25i3.3037>

нафусп альфа в Японии как первый ферментозаместительный препарат, проникающий через ГЭБ и оказывающий клинически значимое влияние как на соматические, так и на неврологические проявления МПС II [15].

В предлагаемой публикации представлен обзор данных литературы по применению пабинафуса альфа для терапии нейропатических форм МПС II с акцентом на эффективность и безопасность препарата.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПАБИНАФУСПОМ АЛЬФА

По данным фазы I/II открытого многоцентрового рандомизированного клинического исследования, проведенного в Японии с целью оценки фармакокинетики, безопасности и эффективности пабинафуса альфа у пациентов с МПС II (NCT03128593), препарат продемонстрировал благоприятный профиль переносимости [12]. В исследование были включены пациенты с молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом МПС II, получавшие идурсульфазу в стандартной дозе в течение не менее 12 нед до включения в исследование [12]. В первую когорту вошли 6 взрослых пациентов с синдромом Хантера (возраст — 33–63 года) без интеллектуальных нарушений, способных самостоятельно описывать субъективные симптомы; они получили пабинафусп альфа внутривенно 1 раз в неделю в возрастающих дозах: 0,01; 0,1; 1,0 и 2,0 мг/кг. Во вторую группу вошли 12 пациентов (средний возраст — 12,9 года; диапазон — 6–25 лет; SD = 5,3), из которых у 7 отмечались интеллектуальные нарушения; они были распределены в 2 подгруппы, по 6 человек в каждой, и получали пабинафусп альфа в дозах 1,0 или 2,0 мг/кг 1 раз в неделю соответственно. Длительность введения составила 4 нед [12].

По результатам исследования было показано, что пабинафусп альфа не уступает внутривенной ФЗТ идурсульфазой по эффективности влияния на системный субстратный метаболизм: уровни ГС и ДС в плазме крови и моче у пациентов, ранее получавших стандартную ФЗТ, оставались стабильными. Образцы крови и мочи пациентов отбирали непосредственно перед каждым введением пабинафуса альфа в дозах 1,0 мг/кг/нед ($n = 6$) и 2,0 мг/кг/нед ($n = 6$) [12]. За период исследования не отмечено значительных изменений в концентрациях ГС или ДС у пациентов с синдром Хантера [12].

Для оценки безопасности препарата регистрировали все нежелательные явления (НЯ), возникшие у пациентов во время инфузий и в ходе последующего наблюдения. Ни один из участников не выбыл из клинического исследования вследствие НЯ, случаев отмены пабинафуса альфа также не зарегистрировано, что подтверждает профиль его безопасности [12]. У 7 пациентов с МПС II до начала терапии пабинафусом альфа были выявлены антитела к идуронат-2-сульфатазе, у 5 — антитела к пабинафусу альфа, у 4 — антитела к обоим препаратам [12]. Однако за время проведения исследования ни у одного из пациентов не наблюдалось значимого увеличения титров этих антител после четырех введений пабинафуса альфа вне зависимости от дозы [12]. Кроме того, ни у одного из пациентов, у которых исходно антитела не определялись, не выявлено *de novo* антител к пабинафусу альфа после повторных инфузий [12].

В ходе исследования также оценивали концентрации ГС и ДС в спинномозговой жидкости (СМЖ) до начала терапии и на фоне лечения [12]. Было показано, что исходно концентрация ГС в СМЖ существенно превышала уровень ДС, что соответствует данным экспериментальных моделей МПС II [12]. При сравнении с контрольной группой (9 пациентов с МПС II и 9 лиц без МПС II) концентрации как ГС, так и ДС в СМЖ были значительно выше у боль-

ных МПС II, что подтверждает низкую эффективность стандартной внутривенной ФЗТ идурсульфазой в отношении накопления субстрата в ЦНС [12]. Средняя исходная концентрация ГС в СМЖ перед введением пабинафуса альфа составляла 4615 ± 1559 нг/мл ($n = 6$) в группе низкой дозы (1,0 мг/кг 1 раз в неделю) и 5168 ± 1698 нг/мл ($n = 5$) — в группе высокой дозы (2,0 мг/кг 1 раз в неделю). Через 4 нед лечения эти значения снизились до 3387 ± 1046 и 3397 ± 1057 нг/мл соответственно, что отражает уменьшение на 25,1 $\pm$ 12,9 и 31,5 $\pm$ 3,9% от исходных значений [12]. Концентрации ДС в СМЖ также значительно снизились при применении дозы пабинафуса альфа 2,0 мг/кг 1 раз в неделю. Эти результаты свидетельствуют о том, что при внутривенном введении пабинафусп альфа проникает через ГЭБ и обеспечивает снижение концентраций ГС и ДС в ЦНС [12].

В многоцентровое одноступенчатое открытое исследование фазы II/III (NCT03568175), проведенное в Японии с целью оценки безопасности и эффективности пабинафуса альфа в отношении неврологических и соматических проявлений МПС II, были включены 28 пациентов с синдром Хантера; из них 20 имели тяжелую, 8 — более легкую форму заболевания [16]. Первичной конечной точкой оценки эффективности было изменение концентрации ГС в СМЖ. Вторичные конечные точки включали оценку нейрокогнитивного развития для характеристики влияния терапии на проявления со стороны ЦНС, а также изменения концентраций ГС и ДС в плазме крови как показатель эффективности в отношении соматических симптомов [16].

Пациенты получали терапию пабинафусом альфа в дозе 2,0 мг/кг 1 раз в неделю в течение 52 нед; перед этим предусматривался 4-недельный период наблюдения для пациентов, ранее получавших идурсульфазу, и 2-недельный период для терапевтически наивных больных [16]. Исследование проводилось в 19 исследовательских центрах в Японии; из 28 включенных пациентов у 3 ранее никогда не проводилась ФЗТ [16]. Для оценки эффективности лечения у пациентов проводили измерение концентраций ГС и ДС в СМЖ. В результате проводимой терапии средний уровень ГС в СМЖ значимо снизился — с 5856 ± 2614 нг/мл до начала введения пабинафуса альфа до $2124 \pm 882,6$ нг/мл на 52-й нед ($p < 0,001$) [16].

В результате исследования было показано, что концентрация ГС в СМЖ снизилась как у пациентов с легкой формой заболевания ($n = 8$), так и у пациентов с тяжелой формой ($n = 20$). У наблюдаемых с легкой формой уровень ГС уменьшился почти в 2 раза (с 4028 ± 1098 до $1721 \pm 707,2$ нг/мл), тогда как у пациентов с тяжелой формой снижение было более выраженным — примерно в 3 раза (с 6626 ± 2700 до $2294 \pm 909,9$ нг/мл) ($p < 0,001$) [16].

Оценку когнитивных и соматических нарушений у включенных пациентов проводили с учетом тяжести течения заболевания, возраста и стадии прогрессирования. Когнитивное развитие оценивали по Киотской шкале психологического развития (Kyoto Scale of Psychological Development; KSPD). В группе с аттенуированной (легкой) формой МПС II — по коэффициенту развития (developmental quotient; DQ), в группе с тяжелой формой — по возрастному эквиваленту (age equivalent; AE) [16].

У 8 пациентов с легкой формой синдрома Хантера отмечались либо стабилизация когнитивных показателей ($n = 7$, изменения коэффициента развития (KP) в пределах $\pm 0,5$ SD), либо их улучшение ($n = 1$, изменения KP $> 0,5$ SD). Среди 20 пациентов с тяжелой формой у 11 наблюдалась стабилизация возрастного эквивалента в пределах ± 3 мес, у 2 пациентов — его увеличение более чем на 3 мес [16].

У 26 пациентов дополнительно оценивали речь, мимику/подвижность и двигательные функции; положитель-

ная динамика по этим параметрам была зафиксирована у 1 из 8 пациентов с легкой формой заболевания и у 11 из 18 пациентов с тяжелой формой [16].

Размеры печени и селезенки, скорректированные по массе тела и росту, оставались стабильными у пациентов, ранее получавших ФЗТ, тогда как у больных без предшествующей ФЗТ отмечалось их уменьшение [16].

Серьезные НЯ были зарегистрированы у 5 пациентов, однако ни один из них не был обусловлен проведением ФЗТ [16]. В одном случае причиной летального исхода стали дыхательная недостаточность и гипоксическая энцефалопатия, связанные с прогрессированием МПС II; еще в одном случае у пациента отмечалось удлинение интервала QT [16]. Другие НЯ на исследуемый препарат наблюдались у 15 пациентов; из них у 14 были зарегистрированы инфузионные реакции, которые носили преходящий характер и эффективно контролировались клинически без снижения дозы или прекращения введения препарата. Наиболее часто отмечались локальные реакции в месте инфузии, гипертермия, озноб, крапивница, ребе — головкружения, головная боль, синкопальные состояния, эритема, слабость [16]. К 52-й нед терапии у 14 пациентов были выявлены антитела к пабинафуспу альфа, однако ни у одного из них не отмечалось инфузионных реакций [16]. На основании полученных данных был сделан вывод, что наличие антител к исследуемому препарату не ассоциировано с развитием инфузионных реакций и не влияет на его эффективность, поскольку не выявлено связи между наличием антител и концентрациями ГС в сыворотке крови [16].

В ходе данного исследования также было продемонстрировано существенное снижение концентрации ГС в СМЖ по сравнению с исходным уровнем вплоть до 52-й нед исследования ($p < 0,001$), что свидетельствует об устойчивом ингибировании накопления субстрата в ЦНС [16]. Оценка нейрокогнитивных показателей продемонстрировала положительные изменения у 21 из 28 пациентов [16]. Результаты оценки концентрации ГС и ДС в сыворотке, размеров печени и селезенки, а также ряда других показателей продемонстрировали, что эффективность пабинафуспа альфа в отношении соматических симптомов сопоставима с эффективностью идурсульфазы [16]. Полученные результаты подтверждают, что терапия пабинафуспом альфа является эффективной как при нейропатических, так и при ненейропатических формах МПС II [16]. Дальнейшее наблюдение за этой когортой пациентов продолжается в рамках многоцентровой открытой одногрупповой фазы исследования (NCT04348136), завершение которого планируется в 2030 г.

Дальнейшее исследование фазы II проведено в Бразилии. В нем оценивали влияние трех доз пабинофуспа альфа, включая высокую дозу (4 мг/кг 1 раз в неделю), ранее не применявшуюся у людей, с целью изучения дозозависимого эффекта и влияния на когнитивное развитие пациентов [17]. Это было 26-недельное открытое рандомизированное клиническое исследование с параллельными группами (NCT03359213), в которое случайным образом включили 20 пациентов. В зависимости от вводимой дозы препарата пациенты были распределены на 3 группы: 8 больных получали 1,0 мг/кг, 5 — 2,0 мг/кг и 7 — 4,0 мг/кг. Один пациент умер вследствие осложнений основного заболевания, не связанных с приемом исследуемого препарата [17].

В результате исследования было показано, что концентрации ГС и ДС в СМЖ непрерывно снижались в группах, получавших препарат в дозе 2,0 мг/кг и 4,0 мг/кг [17]. При анализе группы пациентов, получавших 2,0 мг/кг, было выявлено статистически значимое снижение концентраций ГС и ДС в СМЖ по сравнению с исходным уровнем [17].

При оценке безопасности пабинафуспа альфа было показано, что группы, получавшие терапию в дозах 1,0 и 2,0 мг/кг, были сопоставимы по частоте и тяжести НЯ; прекращения введения препарата ни в одном случае не потребовалось, а зарегистрированные серьезные НЯ не расценивались как связанные с терапией. Хотя все три дозировки продемонстрировали благоприятный профиль безопасности, с учетом более высокой частоты НЯ в группе 4,0 мг/кг доза 2,0 мг/кг была признана оптимальной с точки зрения соотношения эффективности и безопасности.

Наблюдение за пациентами, участвовавшими в этом исследовании, продолжается в рамках открытой фазы (NCT03708965) с сохранением трех доз пабинафуспа альфа (1,0, 2,0 и 4,0 мг/кг 1 раз в неделю); завершение исследования ожидается в 2027 г.

Согласно совокупным данным приведенных выше клинических исследований, у большинства пациентов с легкими формами заболевания концентрация ГС в СМЖ была ниже 4000 нг/мл, что позволяет рассматривать этот уровень как пороговый: при значениях ниже указанного уровня с высокой вероятностью имеет место ненейропатический вариант МПС II [12, 15–17].

ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено объединенное сравнение концентрации ГС в СМЖ всех пациентов ($n = 62$), участвовавших в исследованиях фазы II в Бразилии и фазы II/III в Японии, с учетом тяжести течения заболевания и выраженности поражения ЦНС [12, 16, 17].

Все пациенты получали пабинафусп альфа в дозах 2,0 или 4,0 мг/кг в течение 104 нед. В группе с дозой 2,0 мг/кг в исследованиях фазы II и фазы II/III концентрации ГС в СМЖ значительно снизились между 1-й и 26-й нед ($p < 0,001$) с абсолютной разницей -3366 ± 1923 нг/мл и относительным снижением $-57,655 \pm 11,500\%$ [12, 16, 17]. Снижение концентрации ГС в СМЖ зафиксировано у всех пациентов, включенных в анализ, в обеих дозовых группах. Следует отметить, что на фоне терапии пабинафуспом альфа у большинства пациентов уровень ГС в СМЖ снизился до значений ниже предполагаемого порогового значения 4000 нг/м [12, 16, 17].

Всем пациентам, включенным в исследования, также проводилась оценка нейрокогнитивного развития. В японских исследованиях она осуществлялась с использованием KSPD [12, 16]. В бразильском исследовании у детей младше 42 мес применялись шкалы развития Бэйли, 3-е издание (Bayley Scales of Infant and Toddler Development; BSID-III), а у более старших детей — тест Кауфмана, 2-е издание (Kaufman Assessment Battery for Children, Second Edition; KABC-II). Шкала адаптивного поведения Винленда, 2-е издание (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition; VABS-II) применялась для оценки потенциального влияния терапии пабинафуспом альфа на адаптивные поведенческие функции.

У пациентов с легкой формой МПС II возрастной эквивалент, как правило, остается относительно стабильным и поэтому не позволяет адекватно оценить влияние терапии на нейрокогнитивное развитие [12, 15, 16]. У пациентов с тяжелой формой, напротив, КР неизбежно снижается вследствие выраженной и прогрессирующей нейродегенерации, и только возрастной эквивалент достоверно отражает эффективность препарата при прогрессирующем поражении ЦНС [12, 15, 16]. На 52-й нед улучшение или стабилизация показателей возрастного эквивалента отмечены у 85% пациентов с обеими формами заболевания в Японии, а также у 94% пациентов в Бразилии [12, 16, 17]. На 104-й нед у 62% пациентов, наблюдавшихся в Японии, и у 75% пациентов в Бразилии

было зафиксировано улучшение или стабилизация нейрокогнитивных нарушений [12, 16, 17]. Нарушение поведения и речь также являются значимыми маркерами состояния ЦНС у детей. Как в исследованиях фазы II/III, так и в исследованиях фазы II были проведены оценка речевых и моторных навыков, а также эмоциональные реакции детей [12, 16, 17]. Положительная динамика речевых и поведенческих навыков включала улучшение экспрессивной речи, увеличение частоты речевых высказываний, появление или возобновление пения, стабилизацию настроения, снижение возбудимости и более частое проявление положительных эмоций [17]. Оценка поведения проводилась с помощью шкалы VABS-II [15]. По результатам 52-недельного периода наблюдения у большинства пациентов были отмечены положительные изменения в рецептивных и экспрессивных речевых навыках, а также улучшение моторных и социальных навыков.

Безопасность пабинафуса альфа оценивалась на основании фаз I/II, II и II/III исследований и подтверждена в группах пациентов, получавших ФЗТ в дозах 1,0, 2,0 и 4,0 мг/кг. Оптимальный режим дозирования пабинафуса альфа — 2,0 мг/кг ежедневно; при такой дозе лечение было эффективно, а нежелательные реакции хорошо купировались, поэтому ни один пациент не был исключен из исследования [12, 16, 17]. Необходимо отметить, что при введении препарата в дозе 4,0 мг/кг дозолимирующей токсичности не отмечено, хотя инфузионные реакции регистрировались чаще [17]. По результатам трех проведенных исследований было зарегистрировано 11 серьезных НЯ, не завершившихся летальным исходом; ни одно из них не было связано с введением пабинафуса альфа. Описаны также два случая летального исхода, обусловленные дыхательной недостаточностью, связанной с тяжелым течением МПС II [12, 16, 17].

В результате проведенного исследования было установлено, что пабинафус альфа в дозах до 4 мг/кг хорошо переносится пациентами, а его долгосрочная безопасность (в течение 104 нед) может считаться приемлемой [12, 16, 17].

Отдельно следует отметить описанный в литературе клинический случай двух сиблингов с одинаковым патогенным вариантом в гене *IDS*, которые, вероятно, должны были иметь сходное нейропатическое течение заболевания [18]. У старшего брата диагноз МПС II был установлен в возрасте 2 лет 4 мес, после чего рекомендовано еженедельное введение идурсульфазы [18]. В 5 лет 5 мес пациент включен в клиническое исследование интравентрикулярного введения идурсульфазы бета, однако в 10 лет 5 мес участие в исследовании было прекращено из-за побочных эффектов (тошнота/рвота после приема седативных препаратов), и в 10 лет 6 мес начата терапия пабинафусом альфа [19]. У младшего брата МПС II был диагностирован пренатально. Он получал ФЗТ идурсульфазой с 1 мес до 1 года 11 мес, после чего был включен в фазу II/III клинического исследования пабинафуса альфа и получал препарат внутривенно в дозе 2 мг/кг еженедельно [18]. Для оценки когнитивного развития использовалась шкала KSPD. Примечательно, что при сравнении с возрастными нормативами сиблинга 2 не выявлено задержки развития и других неврологических симптомов, характерных для МПС II, тогда как у сиблинга 1 нейрокогнитивное развитие соответствовало типичной траектории при МПС II [18, 19]. Что касается соматических проявлений, у обоих сиблингов отмечались паховые грыжи и аденоидопатия, однако только у старшего брата развились гепатомегалия, скованность суставов и деформация скелета. В то же время у младшего брата соматические симптомы, характерные для МПС II, не наблюдались [18]. Траектория развития младшего брата

оказалась лучше ожидаемой и соответствовала норме для здорового ребенка, в то время как траектория развития старшего брата была близка к среднему значению ранее описанной когорты японских пациентов с нейропатической формой МПС II [19].

У двух сиблингов с нейропатической формой МПС II, несмотря на идентичный генотип, отмечались выраженные различия в клиническом течении заболевания. У сиблинга 1 наблюдалась значимая задержка развития, тогда как траектория развития сиблинга 2 не отличалась от таковой у здорового ребенка [19]. Вероятно, благодаря ранней инициации ФЗТ препаратом, проникающим через ГЭБ, у младшего брата неврологические и соматические симптомы болезни оставались минимальными. Эти наблюдения согласуются с ранее опубликованными данными о терапевтических преимуществах раннего начала ФЗТ. Следовательно, ранняя диагностика и своевременное начало лечения имеют решающее значение при тяжелых формах МПС II [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинические исследования фаз I/II (в Японии), II (в Бразилии) и II/III (в Японии) с участием более 60 пациентов мужского пола с подтвержденным диагнозом МПС II продемонстрировали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности ФЗТ препаратом пабинафус альфа, способным проникать через ГЭБ [15–17].

Одним из ключевых показателей эффективности терапии является дозозависимое снижение в СМЖ концентрации ГС — основного биомаркера выраженности нейродегенеративного процесса при МПС II [15]. Даже после 3–4 нед ФЗТ пабинафусом альфа отмечалось статистически значимое снижение ГС в СМЖ — на 25–32%, а при длительном применении (до 104 нед) в дозах 2,0/4,0 мг/кг еженедельно у большинства пациентов регистрировалось снижение концентрации ГС более чем на 50%. При этом уровень ГС уменьшался ниже порогового значения 4000 нг/мл, которое ассоциируется с минимальным риском прогрессирования нейродегенеративного процесса [12].

Оценка нейрокогнитивного развития с использованием шкал KSPD (Япония), BSID-III и KABC-II (Бразилия) показала стабилизацию или улучшение когнитивных показателей с учетом возраста у большинства пациентов, получавших пабинафус альфа [12, 16, 17]. Положительная динамика по показателям иммерсивной и экспрессивной речи, формирования навыков и моторных функций по шкале VABS-II подтверждена как результатами стандартизированного тестирования, так и субъективными оценками родителей и врачей [17]. Эти изменения отмечались независимо от возраста и тяжести фенотипа, однако были более выраженными у детей младшего возраста при раннем начале ФЗТ [12, 16, 17].

Переносимость пабинафуса альфа в дозах 1,0–4,0 мг/кг еженедельно была удовлетворительной; дозолимирующей токсичности при максимальной дозе 4,0 мг/кг не выявлено [17]. Развитие тяжелых НЯ и летальных исходов было обусловлено прогрессированием и/или осложнениями основного заболевания и не имело причинно-следственной связи с терапией пабинафусом альфа [12, 16, 17]. Образование антител к идуронат-2-сульфазе и самому препарату не оказывало значимого влияния на эффективность и безопасность лечения [12, 15, 16].

В дальнейшем получение новых данных долгосрочного исследования ФЗТ с применением пабинафуса альфа на более крупных когортах пациентов даст возможность детальнее оценить влияние этого инновационного препарата на поражение ЦНС при нейропатическом типе синдрома Хантера.

НОМЕР ИССЛЕДОВАНИЯ (ПРИ РЕГИСТРАЦИИ, НАПРИМЕР, НА CLINICALTRIALS.COM)

NCT03128593 clinicaltrials.com
NCT03359213 clinicaltrials.com
NCT03568175 clinicaltrials.com

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Д. Вашакмадзе — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи, редактирование рукописи.

Н.В. Журкова — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

Л.Е. Цыгунцова — работа с данными, анализ данных.

Л.С. Намазова-Баранова — выработка концепции, работа с данными, анализ данных, редактирование рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Nato D. Vashakmadze — study concept, data processing, data analysis, manuscript draft writing, manuscript editing.

Nataly V. Zhurkova — study concept, data processing, data analysis, manuscript editing.

Larisa E. Tsyngunova — data processing, data analysis.

Leyla S. Namazova-Baranova — study concept, data processing, data analysis, manuscript editing.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.В. Журкова

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

Л.Е. Цыгунцова

<https://orcid.org/0009-0002-7643-7674>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мукополисахаридоз тип II: клинические рекомендации. 2025. [Mukopolisakharidoz tip II: Clinical guidelines. 2025. (In Russ).]
2. Mao SJ, Chen QQ, Dai YL, et al. The diagnosis and management of mucopolysaccharidosis type II. *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):207. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01769-9>
3. 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: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0807-x>
4. Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Нейропатическая форма мукополисахаридоза II типа: клинические случаи // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 72–80. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2238> (Vashakmadze ND, Zhurkova NV, Namazova-Baranova LS, et al. Non-Neuropathic Form of Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(1):72–80. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i1.2238>)
5. Bigger BW, Begley DJ, Virgintino D, Pshezhetsky AV. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2018;125(4):322–331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.08.003>
6. Burton BK, Jegu V, Mikl J, Jones SA. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inher Metab Dis*. 2017; 40(6):867–874. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0075-x>
7. Fukatsu T, Morio H, Furihata T, Sonoda H. Transferrin receptor-targeting property of pabinafusp alfa facilitates its uptake by various types of human brain-derived cells in vitro. *Front Drug Deliv*. 2023;3:1082672. doi: <https://doi.org/10.3389/fddev.2023.1082672>
8. Sato Y, Okuyama T. Novel enzyme replacement therapies for neuropathic mucopolysaccharidosis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):400. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21020400>
9. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, et al. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021;21:67–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.02.018>
10. Sonoda H, Morimoto H, Yoden E, et al. A blood-brain-barrier-penetrating anti-human transferrin receptor antibody fusion protein for neuronopathic mucopolysaccharidosis II. *Mol Ther*. 2018;26(5):1366–1374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.02.032>
11. Boado RJ, Ka-Wai Hui E, Zhiqiang Lu J, Pardridge WM. Insulin receptor antibody-iduronate 2-sulfatase fusion protein: Pharmacokinetics, anti-drug antibody, and safety pharmacology in Rhesus monkeys. *Biotechnol Bioeng*. 2014;111(11):2317–2325. doi: <https://doi.org/10.1002/bit.25289>
12. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, et al. Iduronate-2-sulfatase with anti-human transferrin receptor antibody for neuropathic mucopolysaccharidosis II: a phase 1/2 trial. *Mol Ther*. 2019;27(2): 456–464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.12.005>
13. Tanaka N, Kida S, Kinoshita M, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid heparan sulfate as a biomarker of neuropathology in a murine model of mucopolysaccharidosis type II using high-sensitivity LC/MS/MS. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1-2):53–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.07.013>
14. Couch JA, Yu YJ, Zhang Y, et al. Addressing safety liabilities of TfR bispecific antibodies that cross the blood-brain barrier. *Sci Transl Med*. 2013;5(183):183ra57, 1–12. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005338>
15. Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, et al. Enzyme replacement therapy with pabinafusp alfa for neuronopathic mucopolysaccharidosis II: an integrated analysis of preclinical and clinical data. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):10938. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms222010938>
16. Okuyama T, Eto Y, Sakai N, et al. A Phase 2/3 trial of pabinafusp alfa, IDS fused with anti-human transferrin receptor antibody, targeting neurodegeneration in MPS-II. *Mol Ther*. 2021;29(2): 671–679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.09.039>
17. Giugliani R, Martins AM, So S, et al. Iduronate-2-sulfatase fused with anti-hTfR antibody, pabinafusp alfa, for MPS-II: A phase 2 trial in Brazil. *Mol Ther*. 2021;29(7):2378–2386. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.03.019>
18. Tomita K, Okamoto S, Seto T, et al. Divergent developmental trajectories in two siblings with neuropathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) receiving conventional and novel enzyme replacement therapies: A case report. *JIMD Rep*. 2021;62(1):9–14. doi: <https://doi.org/10.1002/jmd.212239>
19. Hamazaki T. *Neurocognitive developments in siblings with neuronopathic MPS II receiving conventional and novel enzyme replacement therapies: an update*. PO-256. Presented at the SSIEM Annual Symposium 2024, 3–6 September 2024, Porto, Portugal.