



ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

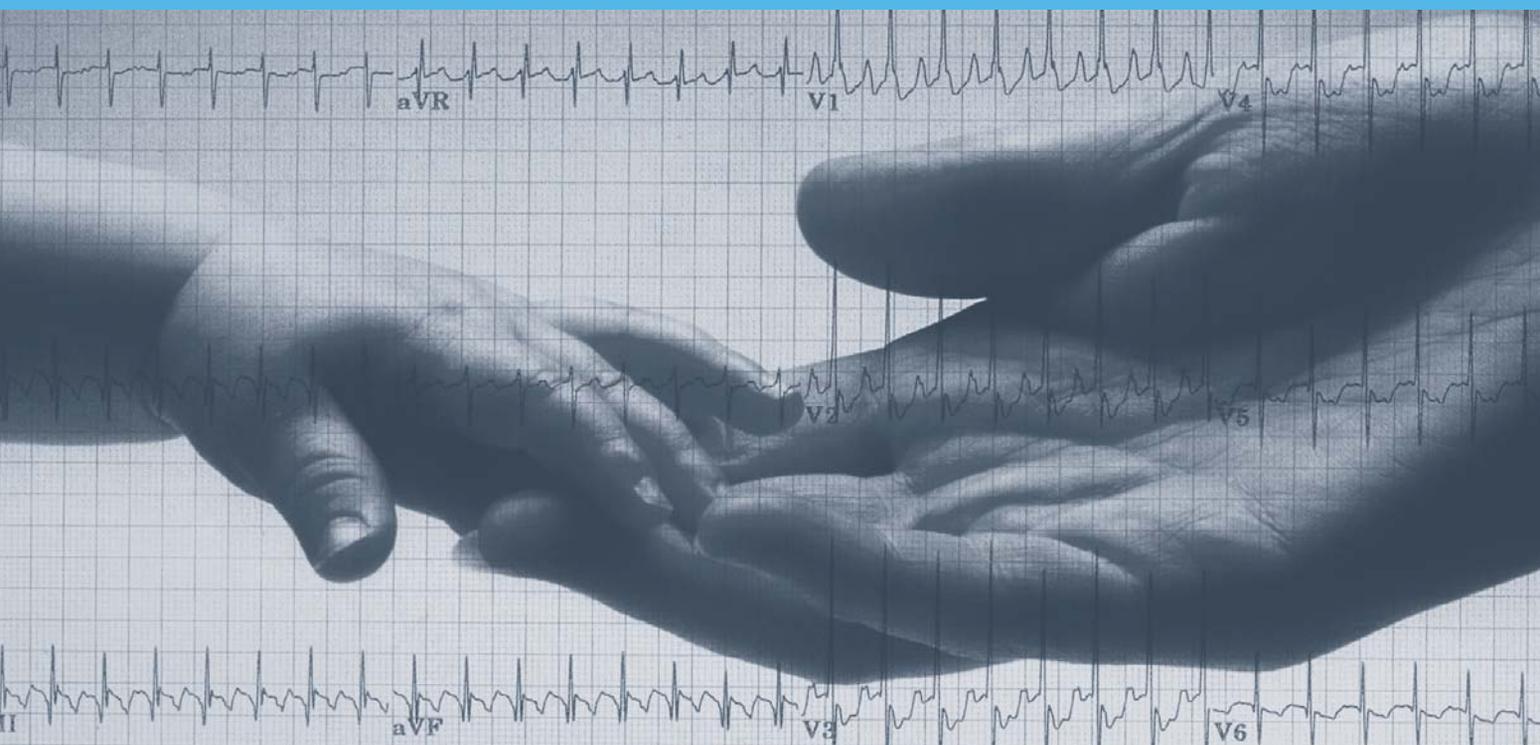
Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2021 / том 20 / № 6S

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ



Online версия журнала
www.vsp.spr-journal.ru

Элапраза®
(Идурсульфаз)

Когда важна
КАЖДАЯ ДЕТАЛЬ

Сайлас | 1,5 года

Сайлас | 5 лет

Элапраза® — проверенная
временем ФЗТ* с человеческим профилем
гликозилирования для эффективного улучшения
соматических показателей у пациентов с МПС II¹⁻⁵

Элапраза®

Регистрационный номер: ЛСР-001413/08

МНН: идурсульфаз

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Фармакотерапевтическая группа: Препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта и нарушений обмена веществ – ферменты. **Показания для применения.** Элапраза® показана для длительного лечения пациентов с синдромом Хантера (мукополисахаридозом II типа, МПС II). **Противопоказания.** Клинически выраженная или представляющая угрозу для жизни пациентов повышенная чувствительность к идурсульфазу или любому из вспомогательных веществ в тех случаях, когда симптомы не устраняются при проведении соответствующего лечения. **С осторожностью.** Дети с полным отсутствием (делецией) или значительным изменением последовательности генов (реаранжировкой) в ответ на введение препарата имеют высокий риск образования антител к идурсульфазу, в том числе нейтрализующих антител (см. раздел «Особые указания»). **Способ применения и дозы.** Только для внутривенных инфузий. Введение препарата Элапраза® необходимо проводить под контролем врача или другого медицинского работника, который имеет опыт лечения пациентов с мукополисахаридозом II типа или другими наследственными нарушениями метаболизма. Препарат Элапраза® следует вводить внутривенно капельно в течение 3 часов в дозе 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. Время введения можно постепенно уменьшать до 1 часа, если на фоне инфузий не развиваются нежелательные реакции. **Применение у детей.** У детей и подростков доза составляет 0,5 мг/кг массы тела один раз в неделю. **Применение у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью.** Опыт клинического применения препарата у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью отсутствует. **Побочное действие.** Нежелательные реакции, отмеченные в клиническом исследовании препарата Элапраза®, почти во всех случаях были легкой или средней степени тяжести. Наиболее часто наблюдались реакции, связанные с инфузионным введением препарата. Наиболее частыми связанными с инфузией реакциями были реакции со стороны кожи (сыпь, зуд, крапивница и эритема), лихорадка, «приливы крови» к коже лица, свистящее дыхание, одышка, головная боль, рвота, боль в животе, тошнота и боль в груди. По мере продолжения терапии частота развития

* ФЗТ – ферментная заместительная терапия.

1. Whiteman D.A and Himura 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

2. Burton B.H, Whiteman D.A, HOS Investigators. 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):113-20.

3. Клинические рекомендации. Мукополисахаридоз тип II, 2019

4. Muenzer J, Wraith J.E, 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):465-73.

5. Muenzer J, Beck M, Eng C.M, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. Genet Med. 2011;13(2):95-101.

ООО «Танеда Фармасьютикалс» ул. Усачева, 2, стр. 1, 119048, Москва, Россия

Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625

www.takeda.com.ru

С-APROM/RU/ELA/O141, сентябрь 2021

реакций, связанных с инфузией, снижалась. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение, тремор; Нарушения со стороны сердца: часто – цианоз, аритмия, тахикардия; Нарушения со стороны сосудов: очень часто – приливы «крови» к коже лица; часто – повышение артериального давления (АД), снижение АД; Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – свистящее дыхание, одышка; часто – гипоксия, бронхоспазм, кашель; Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – боль в животе, тошнота, диарея, рвота; часто – отек языка, диспепсия; Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – крапивница, сыпь, зуд, эритема; Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия; Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – лихорадка, боль в груди; часто – припухлость в области инфузии, отек лица, периферический отек; Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: очень часто – реакции, связанные с инфузионным введением препарата. Иммунгенность: В рамках 4-х проведенных исследований (ТНТ008, ТНТ018, ТНТ024/024EXT) у 53/107 пациентов (50%) в различные сроки вырабатывались антитела класса IgG к идурсульфазу. Частота случаев формирования нейтрализующих антител составила 24% (у 25/107 пациентов). У детей: Нежелательные лекарственные реакции, наблюдаемые у детей, не отличались от соответствующих реакций у взрослых пациентов. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия отпуска.** Отпускают по рецепту.

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Танеда Фармасьютикалс», 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Телефон: +7 (495) 933-55-711
Факс: +7 (495) 502-16-725. Электронная почта: russia@takeda.com Адрес в интернете: <http://www.takeda.com.ru>

Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата «ИМП».

Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП») представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.

СИП (V.6) от 15.12.2020 на основании ИМП от 15.12.2020



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная
организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф.,
академик РАН (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.
(Базель, Швейцария);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н.,
проф., академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

Сухачёва Е.Л.,
redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru
Телефон (916) 129-35-36
Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru
Телефон (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81,
корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX,
офис 2–8
Телефон (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

**Журнал входит в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы
основные результаты диссертаций
на соискание ученой степени
кандидата и доктора наук.
Индексируется в базе данных Scopus**

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., доцент

Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.

Деев И.А. (Томск), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США),
проф., иностранный член РАН

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф.

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., доцент

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф., академ. РАН

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания),
проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., доцент

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф.
академ. РАН

Петтоэлло-Мантовани М. (Фоджиа,
Италия), проф.

Печкуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф.,
академ. РАН

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф.,
академ. РАН

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.,
академ. РАН

Сухарева Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Федорова О.С. (Томск), д.м.н.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф.

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф.,
иностранное член РАН

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф.,
иностранное член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»
117335, г. Москва, ул. Вавилова,
д. 81, корп. 1, этаж 2,
помещение № XLIX, офис 2–8.
www.spr-journal.ru
Телефон: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части

издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано ООО «ТИПОГРАФИЯ», 115477, Москва, ул. Кантемировская, д. 60, тел.: +7 (495) 730-16-51, www.tipografia.moscow Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 27.12.2021. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2021 / ТОМ 20 / № 6S

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 558 Н.Ю. Каширская, Н.В. Петрова, Р.А. Зинченко
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ИВАКАФТОР/ЛУМАКАФТОР У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ: ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 567 Н.Д. Вашакмадзе, М.М. Костик, Н.В. Журкова, Н.В. Бучинская, Е.Ю. Захарова, М.А. Солошенко
ХАРАКТЕРИСТИКА СУСТАВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ I ТИПА
- 576 С.А. Курбатов
СПИНАЛЬНАЯ МЫШЕЧНАЯ АТРОФИЯ 5Q ПОД МАСКАМИ МИОПАТИИ: 10 КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ
- 581 Т.Ю. Максимычева, Е.И. Кондратьева, В.Д. Шерман, А.Ю. Воронкова, А.Ю. Кулеватова
РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИПЕРКАЛОРИЙНОЙ СМЕСИ ДЛЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ В ТЕЧЕНИЕ ОДНОГО МЕСЯЦА: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
- 589 К.С. Невмержицкая, Е.Ю. Сапего, Д.А. Морозова
КРАТКОСРОЧНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОНАСЕМНОГЕН АБЕПАРВОВЕКА У 10 ПАЦИЕНТОВ СО СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИЕЙ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 595 Н.В. Журкова, Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Суханова, Г.В. Ревуненков, О.Б. Гордеева, М.В. Егорова, Д.С. Овчинников, В.В. Кадышев, Р.А. Зинченко, Л.С. Намазова-Баранова
СИНДРОМ ГЕРМАНСКОГО–ПУДЛАКА, ТИП 6, В СОЧЕТАНИИ С СОСУДИСТОЙ МАЛЬФОРМАЦИЕЙ КИШЕЧНИКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 602 Д.В. Иванов, А.И. Острун, В.М. Кенис, Т.В. Маркова, Е.Ю. Захарова
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ФЕРМЕНТНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ VI ТИПА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ОБМЕН ОПЫТОМ

- 611 Т.С. Бельшева, Т.В. Наседкина, И.С. Клецкая, А.С. Волкова, В.В. Семенова, Т.Т. Валиев
ПИГМЕНТНАЯ КСЕРОДЕРМА: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
- 618 Н.Д. Вашакмадзе, Н.В. Журкова, О.Б. Гордеева, Е.В. Комарова, Т.Е. Привалова, А.И. Рыкунова, М.А. Бабайкина
ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ ИДУРСУЛЬФАЗА БОЛЬНЫХ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ, ТИП II: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
- 624 Ю.Г. Левина, Н.Д. Вашакмадзе, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, Н.В. Журкова, К.Е. Эфендиева, А.А. Алексеева, В.Г. Калугина
АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ, ТИП II

ИНФОРМАЦИЯ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- 630 **МЕРОПРИЯТИЯ ПОД ЭГИДОЙ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ В 2022 г.**

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation)

Deputy editors-in-chief

Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation);

Van Den Anker D., MD, PhD, prof. (Basel, Switzerland)

Research editor

Saygıtov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Lamasova A.D.,

vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

Sukhacheva E.L.,
redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru

Phone: (916) 129-35-36

Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru

Phone: (916) 650-03-48

Correspondence address

"Paediatrician" Publishers LLC

Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1

Vavilova Street, 2nd floor, 117335,

Moscow, Russian Federation

Phone: (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses. The journal is indexed in Scopus.

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

Balykova L.A. (Saransk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

Chumakova O.V. (Moscow), PhD, prof.

Deev I.A. (Tomsk), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD,
PhD, prof.

Fedorova O.S. (Tomsk), PhD

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Klochkova O.A. (Moscow), MD, PhD

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Kruglova L.S. (Moscow), PhD, assistant
professor

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

Lobzin Yu.V. (Saint Petersburg), PhD, prof.,
academician of RAS

McIntosh D. (London, United Kingdom), MD,
PhD, prof.

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, assistant
professor

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD,
PhD, prof.

Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD,
PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Sukhareva L.M. (Moscow), PhD, prof.

Talalae A.G. (Moscow), PhD, prof.

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
assistant professor

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.,
foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC

Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1

Vavilova Street, 2nd floor, 117335,

Moscow, Russian Federation

www.spr-journal.ru

Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003. Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics». Printed at Tipografiya Printing House, 60 Kantemirovskaya Str., Moscow, Russia, 115477; tel.: +7 (495) 730-16-51, www.tipografia.moscow Signed for printing 27/12/2021. Edition 7000 copies Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» 4843. Free price.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2021 / V. 20 / N° 6S

CONTENT

REVIEW

- 558 Nataliya Yu. Kashirskaya, Nika V. Petrova, Rena A. Zinchenko
CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF IVACAFTOR/LUMACAFTOR COMBINATION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: INTERNATIONAL STUDIES REVIEW

ORIGINAL ARTICLE

- 567 Nato D. Vashakmadze, Mikhail M. Kostik, Nataliya V. Zhurkova, Nataliya V. Buchinskaia, Ekaterina Yu. Zakharova, Margarita A. Soloshenko
ARTICULAR SYNDROME CHARACTERISTICS IN CHILDREN WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I
- 576 Sergei A. Kurbatov
SPINAL MUSCULAR ATROPHY 5Q UNDER THE MASK OF MYOPATHY: 10 CLINICAL CASES
- 581 Tatiana Y. Maksimychева, Elena I. Kondratyeva, Victoria D. Sherman, Anna Y. Voronkova, Anna Y. Kulevatova
RESULTS OF MALNUTRITION CORRECTION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS WITH HYPERCALORIC FORMULAS FOR ENTERAL NUTRITION FOR ONE MONTH: COHORT STUDY
- 589 Kristina S. Nevmerzhitskaya, Elena Yu. Sapego, Daria A. Morozova
SHORT-TERM SAFETY AND EFFICACY OF ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC IN 10 PATIENTS WITH SPINAL MUSCULAR ATROPHY: COHORT STUDY

CLINICAL OBSERVATION

- 595 Natalia V. Zhurkova, Nato D. Vashakmadze, Natella V. Suhanova, Grigorii V. Revunenekov, Olga B. Gordeeva, Maria V. Egorova, Dmitriy S. Ovchinnikov, Vitaliy V. Kadyshchev, Rena A. Zhinchenko, Leyla S. Namazova-Baranova
HERMANSKY–PUDLAK SYNDROME TYPE 6 ACCOMPANIED WITH BOWEL VASCULAR MALFORMATION: CLINICAL CASE
- 602 Dmitry V. Ivanov, Anna I. Ostrun, Vladimir M. Kenis, Tatiana V. Markova, Ekaterina Yu. Zakharova
EARLY DIAGNOSIS AND RESULTS OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN THE PATIENT WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE VI: CLINICAL CASE

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- 611 Tatyana S. Belysheva, Tatyana V. Nasedkina, Iryna S. Kletskaya, Anastasiya S. Volkova, Vera V. Semenova, Timur T. Valiev
XERODERMA PIGMENTOSUM: CLINICAL AND GENETIC FEATURES AND THERAPEUTIC APPROACHES
- 618 Nato D. Vashakmadze, Natalya V. Zhurkova, Olga B. Gordeeva, Elena V. Komarova, Tatyana E. Privalova, Anastasya I. Rykunova, Marina A. Babaykina
ENZYME REPLACEMENT THERAPY WITH IDURSULFASE IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II: LITERATURE REVIEW
- 624 Julia G. Levina, Nato D. Vashakmadze, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Natalia V. Zhurkova, Kamilla E. Efendieva, Anna A. Alekseeva, Vera G. Kalugina
ALLERGIC REACTIONS AT ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN CHILDREN WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II

INFORMATION FROM THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA

- 630 **EVENTS UNDER THE AUTHORITY OF THE UNION OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA IN 2022**

Nutrien

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ
ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОГО
СТАТУСА ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ
ПРИ МУКОВИЦИДОЗЕ



Нутриэны включены в **Федеральный Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов.**

Особенности состава продуктов **Нутриэн** обеспечивают хороший клинический эффект:



Жиры состоят на 50% из среднецепочечных триглицеридов, что способствует быстрому усвоению энергии, даже в условиях ферментативной недостаточности (отсутствие или дефицит липазы)



Белки представлены нативным молочным белком, который легко усваивается и обладает высокой биологической ценностью и биодоступностью



Низкий уровень сахаров обеспечивает низкий гликемический индекс, профилактирует повышение сахара в крови



Оптимальное соотношение ПНЖК (Омега 6, Омега 3 жирные кислоты), витаминно-минеральный комплекс обеспечивают выраженный антиоксидантный и иммуномодулирующий эффект



Хорошая органолептика (не приторные, низкая вязкость) способствует высокой приверженности к диетотерапии



Не содержит клинически значимого количества лактозы, подходит пациентам с непереносимостью лактозы

АО "ИНФАПРИМ"

www.nutrien-medical.com

+7 800 100 22 34

www.facebook.com/groups/nutrien

Перед применением проконсультируйтесь со специалистом



НАНОЛЕК

МЫ ЗАЩИЩАЕМ ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЕ,
ДЕЛАЯ СОВРЕМЕННЫЕ МИРОВЫЕ
ТЕХНОЛОГИИ ДОСТУПНЫМИ КАЖДОМУ

Хантераза®

Идурсульфаз бета

Препарат для лечения МПС II типа (синдрома Хантера)



ООО "Нанолек"
127055, Россия, Москва,
Бутырский Вал, 68/70, стр.1
Тел.: +7 (495) 648-26-87
E-mail: info@nanolek.ru

Перед назначением препарата Хантераза®, пожалуйста, ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Опередите прогрессирование МУКОВИСЦИДОЗА Начинайте терапию раньше

Ключевые цели терапии



Препарат ОРКАМБИ® (ивакафтор/лумакафтор) –

это первый препарат для патогенетической терапии МВ у пациентов в возрасте 2 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* гена *CFTR*⁴

Данный лекарственный препарат является объектом мониторинга информации по фармакобезопасности. Это позволит быстро получить новую информацию по безопасности препарата. Медицинских работников просят сообщать обо всех подозреваемых нежелательных реакциях по телефону: **+7 (800) 551-04-02**

Краткая информация по медицинскому применению лекарственного препарата Оркамби® (ивакафтор + лумакафтор), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг + 100 мг/125 мг + 200 мг. (РУ: ЛП-006652), Оркамби® (ивакафтор + лумакафтор), гранулы, 125 мг + 100 мг/188 мг + 150 мг (РУ: ЛП-007000).

Показания к применению: гранулы — лечение муковисцидоза у пациентов в возрасте 2 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR*; таблетки — лечение муковисцидоза у пациентов в возрасте 6 лет и старше, гомозиготных по мутации *F508del* в гене *CFTR*.

Противопоказания: повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому компоненту препарата, детский возраст до 2 лет (для лекарственной формы — гранулы), детский возраст до 6 лет (для лекарственной формы — таблетки).

Меры предосторожности: тяжелая почечная недостаточность или терминальная стадия заболевания почек; прогрессирующие заболевания печени; тяжелая печеночная недостаточность; период грудного вскармливания; беременность; пациенты с муковисцидозом, гетерозиготные по мутации *F508del* в гене *CFTR*; пациенты с муковисцидозом, имеющие мутации класса III в гене *CFTR*.

Побочное действие: заложенность носа, одышка, влажный кашель, увеличение количества мокроты, нарушение дыхания, боль в ротоглотке, ринорея, бронхоспазм, инфекция верхних дыхательных путей, ринит, артериальная гипертензия, головная боль, диарея, тошнота, боль в верхней части живота, метеоризм, рвота, сыпь, нерегулярные менструации, дисменорея, метроррагия, меноррагия, аменорея, полименорея, олигоменорея повышение уровня трансаминаз, креатинфосфокиназы, холестатический гепатит, печеночная энцефалопатия. С полным списком нежелательных эффектов ознакомьтесь в полной инструкции по медицинскому применению препарата.

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

МВ — муковисцидоз; CFTR — регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

1. Mogayzel P. J. Jr. et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health // *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. — 187(7). — P. 680-689.

2. Welsh M. J. et al. Cystic fibrosis: membrane transport disorders. In: Valle D et al, eds. The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. New York, NY: The McGraw-Hill Companies Inc; 2004; part 21, chap 201. www.ommbid.com. Accessed September 2021.

3. Stallings V. A. et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review // *J Am Diet Assoc*, 2008. — 108(5). P. 832-839.

4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Оркамби® (ивакафтор+лумакафтор), таблетки, покрытые пленочной оболочкой 125 мг + 100 мг/125 мг + 200 мг. РУ № ЛП-006652, дата утверждения текста: 02.12.20, гранулы, 125 мг + 100 мг/188 мг + 150 мг (саше) РУ № ЛП-007000, дата утверждения текста: 12.05.21.

RU-22-2100038 Дата создания: Сентябрь 2021

Препарат ОРКАМБИ® производится для компании «Вертекс Фармасьютикалс Инкорпорейтед» (Vertex Pharmaceuticals Incorporated). ОРКАМБИ и логотип ОРКАМБИ являются зарегистрированными товарными знаками компании «Вертекс Фармасьютикалс Инкорпорейтед».

MAT-RU-2102730-1.0-09/2021

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис групп».

Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: (495) 721-1400, факс: (495) 721-1411, www.sanofi.ru

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



ОРКАМБИ®

(ивакафтор/лумакафтор)

125 мг/100 мг + 125 мг/200 мг, таблетки
125 мг/100 мг + 188 мг/150 мг, гранулы



Как терапия препаратом ВПРИВ® поможет вашим пациентам достичь лучших результатов лечения?!

ВПРИВ® – единственный препарат для лечения болезни Гоше, произведенный на основе линии клеток человека^{2,3}. Лечение препаратом ВПРИВ® обеспечивает быстрое улучшение основных клинических показателей уже **через 12 месяцев терапии**⁴:

-50,4%
(p=0,003)

Уменьшение объема селезенки⁴

-17%
(p=0,03)

Уменьшение объема печени⁴

+23,3%
(p<0,001)

Увеличение концентрации гемоглобина⁴

+65,9%
(p=0,002)

Увеличение количества тромбоцитов⁴

10 лет

доказанную клиническую эффективность в международной клинической практике^{7,8}

7 лет

непрерывного мониторинга взрослых в клинических исследованиях⁶

5 лет

непрерывного мониторинга детей в клинических исследованиях (продолженное исследование ТКТ032, NCT-GCB-039 и ТКТ034)⁵

ВПРИВ® Регистрационный номер: ЛП-001975 МНН: велателукоза альфа. **Лекарственная форма** Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. **Фармакотерапевтическая группа:** ферментное средство. **Фармакодинамика** Велателукоза альфа производится на линии NT-1080 фибробластов человека по технологии рекомбинантного ДНК. Велателукоза альфа является гликопротеином. Мономер имеет молекулярную массу 63 кДа, включает 497 аминокислот, последовательность которых аналогична естественному ферменту глюкоcereброзидазе. Содержит 5 потенциальных участков для связывания с N-гликозилированными, 4 из них не свободны. Велателукоза альфа содержит преимущественно гликозилированные с высоким содержанием маннозы, которые способствуют интернализации фермента фагоцитными клетками-мишенями при участии рецепторов к маннозе. Велателукоза альфа замещает или усиливает действие фермента бета-глюкоцидородоксидазы, тем самым оказывает благотворное воздействие на патогенетические механизмы болезни Гоше. Применение велателукоза альфа сопровождается повышением концентрации гемоглобина и общего числа тромбоцитов, а также уменьшением выраженности гепато- и спленомегалии. **Фармакокинетика** Не отмечено существенных различий в показателях фармакокинетики у пациентов с болезнью Гоше I типа обоего пола. В ходе изучения фармакокинетики не зарегистрировано случаев выработки антител к велателукозе. **Показания к применению ВПРИВ®** показаны для длительной заместительной терапии пациентов с болезнью Гоше I типа. **Противопоказания.** Тяжелые аллергические реакции на велателукозу альфа или любое вспомогательное вещество. **С осторожностью.** У пациентов, у которых отмечались симптомы гиперчувствительности к велателукозе альфа или к другим препаратам ферментозаместительной терапии. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Беременность, необходим индивидуальный подход к ведению беременности и контролю состояния пациентки, а также к оценке эффективности лечения. При назначении препарата ВПРИВ® беременным женщинам следует соблюдать осторожность. **Грудное вскармливание:** в период грудного вскармливания препарат рекомендуется применять с осторожностью. **Применение у женщин с сохраненным детородным потенциалом:** следует проводить оценку соотношения пользы/риска при планировании беременности у женщин с болезнью Гоше. **Способ применения и дозы.** Только для внутривенных инфузий ВПРИВ® следует применять под контролем врача, имеющего опыт лечения пациентов с болезнью Гоше. Применение препарата в домашних условиях под контролем медицинской сестры возможно только у тех пациентов, которым препарат вводили не менее 3 раз при условии хорошей переносимости лечения. При введении велателукоза альфа должна быть доступна надлежащая медицинская помощь, в том числе персонал, имеющий опыт в лечении неспокойных состояний. При развитии анафилактической или другой острой реакции, необходимо немедленно прекратить инфузию препарата и начать соответствующую терапию. **Дозы:** рекомендуемая доза составляет 60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели. Дозу можно корректировать индивидуально, на основании достижения ожидаемого эффекта и его сохранения. В клинических исследованиях применяли дозы препарата от 15 до 60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели. **Последствия ферментозаместительной терапии:** пациенты с болезнью Гоше I типа, которые получают заместительную терапию имитируемых, могут быть переведены на терапию препаратом ВПРИВ® в той же дозе и с той же частотой применения. **Особые группы пациентов.** **Нарушение функции печени или почек:** коррекция дозы не требуется у пациентов с нарушениями печени или почек, учитывая особенности фармакокинетики и фармакодинамики велателукоза альфа. **У пожилых (старше 65 лет)** пожилые пациенты могут получать такие же дозы препарата (15-60 ЕД/кг) как и взрослые пациенты. **Применение у детей 20 (21) из 34 пациентов, которые получали велателукозу альфа в рамках клинических исследований, относились к возрасту детей и подростков (от 4 до 17 лет).** Профили эффективности и безопасности у взрослых и детей не различались. **Способ введения:** продолжительность инфузионного введения - 60 минут. Содержимое флакона - только для однократного применения. Препарат следует вводить только через фильтр диаметром 0,22 мкм. Следует соблюдать правила асептики. **Восстановленный и разовый раствор для инфузий:** подтверждена химическая и физическая стабильность препарата при хранении в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Если препарат не введен пациенту сразу после разведения, срок хранения при соблюдении указанных условий хранения не должен превышать 24 часа при температуре от 2 до 8 °С. **Побочное действие.** Наиболее серьезными НПР у пациентов в клинических исследованиях были реакции гиперчувствительности. Препарат отменяли только по причине нежелательных реакций, связанных с инфузией. **Нарушения со стороны иммунной системы:** реакции повышенной чувствительности (включая аллергический дерматит и анафилактические/анафилактоидные реакции). **Нарушения со стороны нервной системы:** очень часто головная боль, головокружение. **Нарушения со стороны сердца:** часто тахикардия. **Нарушения со стороны органов дыхания:** часто кашель, повышение АД, снижение АД, спрингивание. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** очень часто боль в животе/боль в верхних отделах живота, часто тошнота. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** часто сыпь, крапивница, зуд. **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:** очень часто боли в костях, артралгия, боль в спине. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** очень часто реакция, связанная с инфузией, утомляемость/слабость, лихорадочное/повышение температуры тела; часто чувство дискомфорта в груди. **Лабораторные и инструментальные данные:** часто увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), положительная реакция на нейтрализацию антитела. **У детей.** Профиль безопасности препарата у детей 4-17 лет и у взрослых не различался. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Предупреждения.** В случае передозировки препарата не зарегистрированы. Максимальная доза - 60 ЕД/кг. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.** Исследования по изучению взаимодействия не проводились. **Особые указания.** **Прободактика и лечение инфузионных реакций, в том числе реакций гиперчувствительности.** Лечение реакций, связанных с инфузионным введением, зависит от степени выраженности реакций и включает, наряду со снижением скорости введения препарата, применение таких препаратов, как антигистаминные и жаропонижающие средства, и/или прекращение введения препарата с последующим повышением продолжительности инфузии. Пациентам, у которых отмечалось развитие анафилактики на дому, продолжение лечения должно осуществляться в условиях стационара. Проведение премедикации антигистаминными средствами и/или глюкокортикоидами может предотвратить последующие реакции в тех случаях, в которых требуется симптоматическая терапия. **Иммунотерапия.** В клинических исследованиях у одного из 34 (3%) пациентов выявлены антитела класса IgG против велателукоза альфа; при анализе in vitro было установлено, что они являются нейтрализующими. У данного пациента не выявлено реакций, связанных с инфузионной инфузией. Антител класса IgE к велателукозе альфа не было обнаружено ни у одного пациента. **Нотификация пациентов, которым необходимо соблюдать диету с ограничением содержания натрия.** должны учитывать, что лекарственный препарат содержит 12,5 мг натрия на флакон. **Способности при управлении транспортными средствами и другими механизмами.** ВПРИВ® не оказывает неблагоприятного влияния на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами. **Форма выпуска.** Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. 400 ЕД. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Претензии потребителя направлять по адресу:** ООО «Такета Фармасьютикал», 190448, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. Телефон: +7 (495) 933 55 11. Факс: +7 (495) 502 16 25. Электронная почта: russia@takeda.com. Адрес в интернете: <http://www.takeda.com/ru>. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата (ИМПТ). Настоящая сокращенная инструкция по применению (СИПТ) представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата.** СИПТ (V.5) от 12.04.2021 на основании ИМПТ от 19.03.2021.



ООО «Такета Фармасьютикал»
190448, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1
Тел: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25
www.takeda.com.ru

Материал предназначен для работников здравоохранения
Май 2021/С-APROM/RU/VPR/0053

РЕКЛАМА

XIX

СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ РОССИИ

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ

5–7 марта 2022 г., Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли



Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в работе XIX Съезда педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» и информирует, что Съезд будет проходить в гибридном формате.

В рамках Съезда проводятся: I Конгресс педиатров Восточной Европы и Центральной Азии, II Конференция по социальной педиатрии, III Саммит медицинских специалистов и организаторов здравоохранения «Нутритивные компоненты программирования здоровья», III Всероссийская конференция детских дерматологов, IV Всероссийский семинар «Страховая медицина в охране здоровья детей», IV Всероссийский форум «Волонтеры — детям России», VII Национальная ассамблея «Защищенное поколение», XI Евразийский форум по редким болезням, XII Форум детских медицинских сестер, XV Международный форум детских хирургов и травматологов-ортопедов.

При успешном прохождении аккредитации Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования участники Съезда, в том числе участвующие онлайн, будут обеспечены 12 образовательными кредитами.

На церемонии открытия Съезда — 5 марта 2022 года — будут подведены итоги конкурсов:

- «Детский врач 2021 года»
- «Детская медицинская сестра 2021 года»
- «Медицинская организация педиатрического профиля 2021 года»
- «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2021 года»
- «Профессиональное образовательное учреждение педиатрического профиля 2021 года»
- «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии»

На церемонии закрытия Съезда — 7 марта 2022 года — будут подведены итоги Конкурса научных работ молодых ученых.

К участию в конкурсах приглашаются все желающие. Подробная информация об участии в конкурсах размещена на сайте www.congress-pediatr-russia.ru

Заявки принимаются в электронной форме на сайте www.congress-pediatr-russia.ru:

- на публикацию тезисов — до 15 января 2022 г.
- на доклады и симпозиумы — до 15 января 2022 г.
- на участие в конкурсах «Детский врач 2021 года», «Детская медицинская сестра 2021 года», «Медицинская организация педиатрического профиля 2021 года», «Образовательное учреждение высшего образования педиатрического профиля 2021 года», «Профессиональное образовательное учреждение педиатрического профиля 2021 года», «Лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии» — до 15 февраля 2022 г.
- на Конкурс научных работ молодых ученых — до 15 января 2022 г.

Информацию по вопросам участия в Съезде и Выставке
можно получить по телефонам в Москве: +7 (499) 132-02-03, +7 (965) 170-97-31,
e-mail: info@pediatr-russia.ru, а также на сайтах:
www.congress-pediatr-russia.ru, www.pediatr-russia.ru, www.spr-journal.ru,
www.academypediatrics.ru



Н.Ю. Каширская^{1, 2}, Н.В. Петрова¹, Р.А. Зинченко^{1, 3}¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация² Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского, Москва, Российская Федерация³ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация

Клиническая эффективность и безопасность комбинированного препарата ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом: обзор международных исследований

Контактная информация:

Каширская Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: +7 (499) 320-60-90, e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Статья поступила: 10.09.2021, принята к печати: 17.12.2021

Муковисцидоз — аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное нарушением структуры гена трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза (CFTR), характеризующееся тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом при отсутствии или неоптимальном лечении. Одобрение для клинического применения в 2012 г. в США препаратов патогенетической терапии — модуляторов белка CFTR (потенциатор и корректоры) снизило летальность, связанную с этим заболеванием. В статье представлен обзор исследований клинической эффективности и безопасности комбинированного препарата ивакафтор плюс лумакафтор (Ива/Лум) — первого лицензированного препарата — модулятора CFTR для пациентов-гомозигот по варианту F508del. Показано, что Ива/Лум повышает функцию легких, снижает количество обострений бронхолегочного процесса, в том числе требующих введения антибиотиков и госпитализации, частично восстанавливает экзокринную функцию поджелудочной железы, увеличивает массу тела и массо-ростовой индекс, повышает качество жизни, что позволяет говорить о его благоприятном влиянии на течение и прогноз муковисцидоза. Отмечено также, что раннее начало применения препарата (с двухлетнего возраста) положительно влияет на прогноз заболевания, увеличивая продолжительность жизни и улучшая ее качество.

Ключевые слова: муковисцидоз, патогенетическая терапия, модуляторы CFTR, ивакафтор, лумакафтор

Для цитирования: Каширская Н.Ю., Петрова Н.В., Зинченко Р.А. Клиническая эффективность и безопасность комбинированного препарата ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом: обзор международных исследований. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6S):558–566. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2363

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (кистозный фиброз) — частое наследственное аутосомно-рецессивное моногенное потенциально летальное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желез, что определяет вовлечение в патологический процесс легких и верхних отделов респираторного тракта, поджелудочной железы, кишечника, потовых желез, гепатобилиарной и репродуктивной систем [1]. Патогенез заболевания обусловлен нарушением транспорта ионов хлора на уровне клетки. Центральную роль в транспорте ионов хлора в эпителиальных клетках экзокринных желез играет белок трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза — CFTR (англ. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Являясь трансмембранным белком, располагающимся на поверхности большинства эпителиальных клеток, функционирует как циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)-зависимый хлорный канал, который

способствует пассивному перемещению ионов хлора через поверхностные мембраны эпителиальных клеток в соответствии с градиентами концентрации [1]. CFTR также участвует в регуляции ряда ионных каналов и мембранного транспорта [2]. Принимая участие в транспорте солей и воды в легочном эпителии [1], а также в диффузии карбоксил-иона, CFTR регулирует тем самым pH внутри и снаружи клетки [1]. Велика роль CFTR в осуществлении секреции жидкости железами подслизистой оболочки, располагающейся под поверхностным эпителием дыхательных путей. На апикальных мембранах клеток поверхностного эпителия CFTR осуществляет абсорбцию ионов хлора (Cl⁻) вслед за абсорбцией натрия (Na⁺), происходящей через натриевые каналы (ENaC) [1]. Считается, что баланс между этими двумя транспортными функциями CFTR необходим для поддержания оптимального объема поверхностной жидкости дыхательных путей для обеспечения цилиарного клиренса от слизи и бактерий [1]. При

муковисцидозе происходит нарушение баланса между секрецией жидкости и абсорбцией ионов, в результате сокращается объем поверхностной жидкости, что приводит к увеличению вязкости жидкого секрета и неэффективности бактериального клиренса [1, 3, 4]. Кроме того, канал CFTR участвует в регуляции транспорта ионов K^+ и Ca^{2+} как в тканях легких, так и тканях органов желудочно-кишечного тракта [1, 3].

У пациентов с муковисцидозом снижение функции CFTR обусловлено повреждением одноименного гена, локализованного на длинном плече хромосомы 7 (7q31.1) [1]. Клиническая картина заболевания развивается при наличии патогенных нуклеотидных вариантов на обоих аллелях гена — т.н. биаллельности [1]. Описано (база CFTR1) более 2100 вариантов нуклеотидной последовательности гена CFTR [5]. В зависимости от влияния на количество и функцию канала CFTR выделяют 6 основных классов патогенных вариантов. Варианты классов I–III приводят к значительному снижению или полному прекращению синтеза белка либо к нарушению стабильности белка, как в случае с классом VI, что определяет выраженную клиническую картину заболевания со снижением экзокринной функции поджелудочной железы. При вариантах классов IV–V, как правило, функция поджелудочной железы не нарушается, а клиническая картина муковисцидоза определяется в первую очередь поражением легких [6]. Описание механизмов, приводящих к нарушению функции белка CFTR, и распространенность основных классов вариантов гена CFTR у пациентов с муковисцидозом представлены в таблице [7–9].

Большинство вариантов гена CFTR приводят к нарушению функции хлорного канала одноименного белка посредством нескольких механизмов. Так, наиболее распространенный вариант F508del (с.1521_1523delCTT, р.Phe508del) нарушает процессинг как вариант класса II, а активацию хлорного канала — как вариант класса III (gating-дефект). В расширенной классификации, предложенной G. Veit и соавт. [11], сделана попытка учесть

комбинированные проявления мутантных аллелей гена CFTR на молекулярном и клеточном уровнях. Эта расширенная классификация включает 31 класс вариантов: основные классы I, II, III/IV, V и VI, а также их 26 комбинаций. Для простоты варианты классов III и IV, представляющие собой функциональные (gating и проводящие соответственно) варианты гена CFTR, объединяются в один класс (III/IV). Согласно расширенной классификации, вариант G551D, как и раньше, отнесен к классу III, тогда как вариант F508del — к классу II–III–VI, W1282X — к классу I–II–III–VI, P67L — к классу II–III, R117H — к классу II–III/IV, т.е. такая классификация отражает сложные дефекты в биологии мутантных белков CFTR. Исследование экспрессии мутантных белков CFTR в эпителии щитовидной железы крысы Фишера, проведенное компанией Vertex Pharmaceuticals, продемонстрировало, что 24 из 54 миссенс-вариантов приводят одновременно и к нарушению процессинга (класс II), и к gating-дефекту (класс III). Считается, что такие комбинации изменений гена CFTR, приводящих к нарушению синтеза/структуры белка, необходимо учитывать при разработке новых лекарственных средств и внедрении их в практику [11].

Патогенный вариант F508del ассоциирован с тяжелым течением заболевания, ранней манифестацией симптомов, ранним поражением бронхолегочной системы, нарушением функции поджелудочной железы и, как результат, высокой летальностью в детском возрасте. Особенно тяжело заболевание протекает у пациентов, гомозиготных по F508del, когда оба аллеля гена CFTR несут данный патогенный вариант. В странах Европейского союза в целом около 50% пациентов гомозиготны по аллелю F508del [12]. По данным российского регистра больных муковисцидозом за 2019 г., доля гомозиготных генотипов составляет 30%, а хотя бы в одном аллеле данный вариант имеют более 75% пациентов [10].

Стандартную терапию муковисцидоза в Российской Федерации составляют кинезиотерапевтические мето-

Nataliya Yu. Kashirskaya^{1, 2}, Nika V. Petrova¹, Rena A. Zinchenko^{1, 3}

¹ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

² Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russian Federation

³ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

Clinical Efficacy and Safety of Ivacaftor/Lumacaftor Combination in Patients with Cystic Fibrosis: International Studies Review

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease caused by structure abnormalities in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. It is characterized by severe course and poor prognosis without or with insufficient treatment. Approval of pathogenetic therapy medications, CFTR modulators (potentiators and correctors), for clinical use in 2012 in the United States has reduced mortality from this disease. This article provides the overview of studies on clinical efficacy and safety of ivacaftor/lumacaftor combination (Iva/Lum) — the first licensed CFTR modulator medication for homozygous patients with F508del variant. It was shown that Iva/Lum increases lung function, reduce the number of pulmonary exacerbations (including those that require antibiotics and hospitalization), partially restores pancreas exocrine function, increases body weight and mass growth index, and improves quality of life. It allows considering it as favorable effect on the course and prognosis of cystic fibrosis. It was also noted that the early onset of the drug administration (from the age of two) positively affects the prognosis of the disease, increasing life expectancy and improving quality of life.

Keywords: cystic fibrosis, pathogenetic therapy, CFTR modulators, ivacaftor, lumacaftor

For citation: Kashirskaya Nataliya Yu., Petrova Nika V., Zinchenko Rena A. Clinical Efficacy and Safety of Ivacaftor/Lumacaftor Combination in Patients with Cystic Fibrosis: International Studies Review. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):558–566. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2363

Таблица. Классификация вариантов гена *CFTR* и их влияние на функцию одноименного белка
Table. Classification of *CFTR* gene variants and their effect on the CFTR protein functions

Традиционная классификация	Класс I		Класс II	Класс III	Класс IV	Класс V	Класс VI
Новая классификация	Класс I a	Класс I b	Класс II	Класс III	Класс IV	Класс V	Класс VI
Дефект CFTR	Нарушение синтеза белка		Нарушение процессинга или транспорта	Нарушение регуляции (gating-дефект)	Снижение проводимости	Снижение количества нормальных молекул белка или РНК	Снижение стабильности протеина
	Нет мРНК	Нет белка					
Примеры вариантов	621+1C>T* CFTRdele2,3* 1717-G>A 2143delT* 2184insA* 1677delTA* 394delTT* 3821delT* 1367del5* 3944delGT* 712-1G>T* 621+1G>T* 1898+1G>C* 1898+1G>A* CFTRdup6b-10*	G542X* W1282X* R553X* S1196X* W1310X* R1162X* R785X* S466X*	F508del* N1303K* I507del S549I S549R R1066C* G85E* E92K* W1282R*	G178R G551D R560T G970R G1244E S1255P	R117H R334W* R347P* R1070W D1152H L138ins*	3272-26A>G 3272-16T>A* 2789+5G>A* 3849+10kbC>T* A455E IVS8(5T) 1811+1,6kbA>G D565G	S1455X c.120del123 rF508del
Доля пациентов с хотя бы одним вариантом, %	22		88	6	6	5	5
Патогенетическая терапия	Нет	Восстановление синтеза	Восстановление транспорта	Восстановление активности канала	Восстановление активности канала	Исправление сплайсинга	Повышение стабильности
Клинический вариант	Более тяжелое течение				Более легкое течение		

Примечание. <*> — частые (> 0,12%) для Российской Федерации патогенные варианты гена CFTR, согласно российскому регистру больных муковисцидозом (по данным 2019 г.) [10].

Note. <*> — frequent (> 0,12%) for Russian Federation pathogenic variants in the CFTR gene according to the Russian register of patients with cystic fibrosis (according to 2019 y) [10].

дики, диета и широкий спектр симптоматических лекарственных препаратов, включая антибактериальные и противогрибковые, муколитики, бронходилататоры, ферменты поджелудочной железы для заместительной терапии, глюкокортикостероиды [13]. Следует подчеркнуть, что все эти препараты не влияют на собственно причину муковисцидоза — нарушение работы белка CFTR. Изучение патогенеза муковисцидоза способствовало разработке принципиально новых лекарственных средств, направленных на устранение дефектов в структуре белков CFTR для повышения их активности и восстановления ионного транспорта в клетке-мишени. В исследовании F. Van Goor и соавт. (2006) [14] впервые были изучены два новых класса препаратов, так называемых модуляторов: корректоры CFTR, увеличивающие количество функциональных копий белка CFTR, способного встроиться в клеточную мембрану, и потенциаторы CFTR, повышающие вероятность открытия канала белка CFTR, присутствующего на поверхности клетки. В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration; FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency; EMA) разрешен к применению один потенциатор — ивакафтор, который уже с 2012 г. используется для монотерапии пациентов с определенными типами патологических вариантов, список которых постоянно обновляется в официальной инструкции [15], а также три корректора.

Последние применяют вместе с потенциатором в составе трех комбинированных препаратов: ивакафтор + лумакафтор, ивакафтор + тезакафтор и ивакафтор + тезакафтор + элексакафтор.

Первым модулятором, разрешенным для лечения гомозигот по F508del в гене *CFTR*, стал комбинированный препарат, включающий ивакафтор (VX-770) и лумакафтор (VX-809) [16]. Препарат был разработан компанией «Вертекс» (Vertex Pharmaceuticals) и одобрен FDA в июне 2015 г. Сочетанное назначение корректора и потенциатора было обосновано тем, что вариант F508del в гомозиготном состоянии одновременно приводит и к нарушению сборки и транспорта белка CFTR на поверхность клетки, а также к снижению его транспортной функции [17]. В результате было показано, что применение комбинированного препарата для патогенетической терапии муковисцидоза увеличивает выживаемость более чем на 23 года при его назначении с 6-летнего возраста [18]. В России комбинированный препарат ивакафтор/лумакафтор (Ива/Лум) был зарегистрирован в декабре 2020 г. На сегодняшний день в нашей стране отсутствуют какие-либо зарегистрированные аналоги этого лекарственного препарата, в том числе входящие в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения. Это первая патогенетическая терапия для больных муковисцидозом. До настоящего времени клинические исследования препарата у российских пациентов с муковисцидозом не проводились.

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИВАКАФТОРА/ЛУМАКАФТОРА¹

Эффективность и безопасность комбинированного препарата Ива/Лум была оценена в клинических исследованиях с участием более 1100 пациентов в возрасте старше 12 лет [20, 21] и более 320 пациентов — младше 12 лет [22–24] с муковисцидозом, гомозиготных по патогенному варианту гена *CFTR* F508del, проведенных в исследовательских центрах США, Канады, Австралии, Великобритании, стран Европейского союза и других.

Ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом в возрасте ≥ 12 лет: результаты клинических исследований

Эффективность и безопасность Ива/Лум у пациентов в возрасте ≥ 12 лет с объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) от 40 до 90% от должного, гомозиготных по варианту гена *CFTR* F508del, была изучена в двух 24-недельных плацебо-контролируемых в параллельных группах исследованиях фазы III (исследования TRAFFIC и TRANSPORT) с общим количеством участников, получивших активный препарат, 1108 (549 и 559 пациентов соответственно) [20]. Дизайн исследования и методы анализа данных были идентичны для обоих исследований, за исключением применения электрокардиографии (только TRAFFIC) и фармакокинетической оценки (только TRANSPORT). Эти исследования были включены в кокрейновский систематический обзор по применению корректоров *CFTR* (с потенциаторами или без них) при патогенных вариантах гена *CFTR* класса II [24]. Все пациенты продолжали получать препараты базисной симптоматической терапии. Исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность Лум 600 мг один раз в сутки и 400 мг два раза в сутки в комбинации с Ива 250 мг два раза в сутки. Выявлено умеренное, но статистически значимое ($p < 0,001$) повышение ОФВ₁ (в абсолютном исчислении на 3,3 и 2,8% соответственно) от должного по сравнению с плацебо через 24 нед. Также в результате приема Ива/Лум отмечено статистически значимое увеличение индекса массы тела (ИМТ): на 0,28 кг/м² при Лум 600 мг один раз в сутки и 0,24 кг/м² при Лум 400 мг два раза в сутки в комбинации с Ива 250 мг два раза в сутки и — что, возможно, более важно — снижение частоты обострений бронхолегочного процесса на 30 и 39% соответственно по сравнению с плацебо. Частота событий, приведших к госпитализации или использованию внутривенных антибиотиков, также была ниже в группах Ива/Лум, чем в группе плацебо [20, 26]. Профиль безопасности Ива/Лум не отличался от такового у плацебо. Так, частота серьезных нежелательных явлений была сходной в группах плацебо и Ива/Лум. По данным объединенного анализа исследований TRAFFIC и TRANSPORT, серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 28,6% пациентов в группе плацебо и у 17,3–22,8% пациентов в группах Ива/Лум. Во всех группах инфекционное обострение бронхолегочного процесса было наиболее частым серьезным нежелательным явлением (зафиксировано у 24,1% пациентов в группе плацебо и у 13,0% пациентов в объединенной группе Ива/Лум) [20].

Долгосрочная эффективность препарата Ива/Лум была проверена в продолженном 96-недельном исследо-

вании PROGRESS [21], в котором участвовали 1029 пациентов, завершивших исследования TRAFFIC и TRANSPORT. Пациентам, получавшим плацебо в последних исследованиях [20], был назначен Ива/Лум. Таким образом, общая продолжительность программы клинических исследований составила 120 нед, на протяжении которых в группе Ива/Лум значение ОФВ₁ оставалось выше исходного уровня, частота обострений бронхолегочного процесса снижалась, наблюдался стабильный рост ИМТ. На протяжении 120 нед исследований комбинированный препарат хорошо переносился и сохранял благоприятный профиль безопасности. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были инфекционные обострения бронхолегочного процесса, кашель, увеличение количества мокроты и кровохарканье. Умеренное повышение артериального давления, которое наблюдали в исследованиях TRAFFIC и TRANSPORT, было отмечено и в исследовании PROGRESS.

По окончании исследования PROGRESS был проведен анализ данных по скорости изменения ОФВ₁ у пациентов с муковисцидозом, получавших Ива/Лум. Для оценки снижения скорости прогрессирования функции легких была сформирована контрольная группа из регистра пациентов Фонда муковисцидоза (CFFPR, США), имевшая схожие параметры тяжести заболевания и половозрастные характеристики. Сравнение показало, что годовые темпы снижения ОФВ₁ в группе Ива 250 мг плюс Лум 400 мг каждые 12 ч составили –1,33% (95% доверительный интервал (ДИ) — от –1,80 до –0,85) против –2,29% (95% ДИ — от –2,56 до –2,03) в контрольной группе [21]. Таким образом, было подтверждено положительное влияние Ива/Лум на состояние легочной функции у пациентов с муковисцидозом.

Ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом в возрасте 6–11 лет: результаты клинических исследований

Эффективность и безопасность Ива/Лум у детей в возрасте 6–11 лет была продемонстрирована в международном 24-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом в параллельных группах исследовании фазы III [22]. Всего в исследовании участвовало 204 пациента (103 — в группе Ива/Лум, 101 — в группе плацебо). Первичной конечной точкой было абсолютное изменение индекса легочного клиренса (ИЛК2.5) — наиболее чувствительного показателя легочной функции и структурных повреждений легких у детей [22]. Лечение препаратом Ива/Лум привело к статистически значимому снижению ИЛК2.5 и, как следствие, повышению легочной функции по сравнению с группой плацебо, средняя разница составила –1,1 (95% ДИ — от –1,4 до –0,8). На фоне терапии Ива/Лум был продемонстрирован и рост показателя ОФВ₁. Среднее изменение ОФВ₁ в процентах от должного для Ива/Лум по сравнению с плацебо за 24 нед составило 2,4% (95% ДИ — 0,4–4,4). Кроме того, прием Ива/Лум сопровождался статистически значимым увеличением ИМТ: на 24-й нед терапии средний прирост показателя составил 0,4 кг/м², в группе плацебо — 0,3 кг/м². При приеме Ива/Лум отмечено и значительное снижение концентрации хлорида натрия в потовой жидкости начиная уже с 15-х сут терапии. К 24-й нед

¹ Поиск опубликованных источников выполнен в базе данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), с использованием поисковых запросов в Google Scholar (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) и в архиве журнала Journal of Cystic Fibrosis (<https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-cystic-fibrosis>) по ключевым словам «муковисцидоз», «кистозный фиброз», «ивакафтор», «лумакафтор», «CFTR модуляторы», «терапия» (и, соответственно, «cystic fibrosis», «lumacaftor», «ivacaftor», «CFTR modulators», «therapy»). Отобраны релевантные статьи, опубликованные в период с января 2014 по август 2021 г.

разница по сравнению с группой плацебо составила $-20,8$ ммоль/л (95% ДИ — от $-23,4$ до $-18,2$). Последнее выступает важным маркером эффективности Ива/Лум, так как известно, что высокая концентрация хлоридов в потовой жидкости является результатом нарушения транспорта ионов, обусловленного низкой активностью белка CFTR [1]. Соответственно, снижение концентрации хлорида натрия в потовой жидкости указывает на прямое влияние лекарственного препарата на активность CFTR. Ни один из препаратов симптоматической терапии не позволяет добиться такого результата [1].

Профиль безопасности Ива/Лум у детей в возрасте 6–11 лет не отличался от такового у плацебо [22]. Всего о побочных эффектах сообщили 196 (96%) из 204 пациентов, включенных в исследование, большинство из которых были легкими — 87 (43%) или умеренно тяжелыми — 98 (48%). При этом частота серьезных нежелательных явлений, приведших к смерти или прекращению лечения, была сходной в группах плацебо и Ива/Лум. Серьезные нежелательные явления были зарегистрированы у 13 (13%) из 103 пациентов в группе Ива/Лум и у 11 (11%) из 101 пациента в группе плацебо. Из-за побочных эффектов лечение было прекращено у 3 (3%) из 103 пациентов в группе Ива/Лум и у 2 (2%) из 101 пациента в группе плацебо. Таким образом, исследование завершили 100 пациентов из основной группы.

Описанное выше исследование было продолжено (с 13 августа 2015 по 17 августа 2018 г.) как открытое расширенное, и в течение последующих 96 нед пациенты, принимавшие Ива/Лум (100 детей), продолжили терапию, пациенты из группы плацебо (96 детей) и еще дополнительно 43 ребенка (всего 239 детей) начали прием Ива/Лум (250/200 мг каждые 12 ч) [23]. Таким образом, общая продолжительность терапии Ива/Лум в исследованиях у 100 пациентов в возрасте 6–11 лет достигла 120 нед. У пациентов, продолживших лечение, среднее изменение ИЛК2.5 составило $-0,85$ (95% ДИ — от $-1,25$ до $-0,45$), снижение концентрации хлоридов в потовой жидкости достигло $-22,9$ ммоль/л (95% ДИ — от $-25,5$ до $-20,3$), ИМТ увеличился на $1,78$ кг/м² (95% ДИ — от $1,56$ до $1,99$). Изменение качества жизни (оценка выполнена с использованием опросника CFQRDS — Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory domain score) составило 7,4 балла (95% ДИ — от 4,8 до 10,0) [23]. У пациентов, переведенных с плацебо на Ива/Лум, среднее изменение ИЛК2.5 составило $-0,86$ (95% ДИ — от $-1,33$ до $-0,38$), снижение концентрации хлоридов в потовой жидкости — $-22,8$ ммоль/л (95% ДИ — от $-26,3$ до $-19,3$), ИМТ увеличился на $2,04$ кг/м² (95% ДИ — от $1,77$ до $2,31$). Изменение качества жизни по CFQRDS составило 6,6 балла (95% ДИ — от 3,1 до 10,0). На протяжении 96-недельного периода Ива/Лум сохранял благоприятный профиль безопасности. ИЛК2.5 оставался ниже базового уровня в течение всего исследования. Концентрация хлоридов в потовой жидкости, сниженная в 24-недельной фазе исследования, продолжала сохраняться ниже начального уровня на протяжении всего периода исследования (120 нед), что свидетельствовало о стойком повышении активности CFTR на фоне патогенетической терапии. Увеличение ИМТ, массы тела и роста в течение столь продолжительного исследования вполне ожидаемо для детей. Вместе с тем важно отметить, что параметры ИМТ к возрасту и масса тела к возрасту, имевшие отрицательные значения до терапии, стали положительными на 96-й нед исследования, что говорит о положительном влиянии Ива/Лум на рост пациентов [23].

В исследованиях, описанных выше, у пациентов в возрасте 6–11 лет наблюдалось значительное (примерно на 20 ммоль/л) снижение концентрации хлоридов в потовой жидкости, что превышало изменения, наблюдаемые в исследовании фазы II, в котором участвовали взрослые (среднее снижение составило около 10 ммоль/л) [27]. Эти изменения были аналогичны тем, о которых сообщалось в постмаркетинговом исследовании, включавшем взрослых и детей в возрасте старше 12 лет, в котором концентрация хлорида в потовой жидкости снизилась в среднем на 17,8 ммоль/л после 8–16 нед лечения [28]. G. Connett считает, что эти исследования свидетельствуют о возможно большей эффективности Ива/Лум в отношении коррекции функции CFTR у детей по сравнению с взрослыми [26].

Интересные данные были получены в недавно завершившемся наблюдательном исследовании, в котором 160 пациентов с муковисцидозом (97 взрослых в возрасте ≥ 18 лет, 43 подростка 13–17 лет и 20 детей 6–12 лет) получали Ива/Лум не менее 6 мес [29]. Анализировали ассоциацию пола, возраста, исходных значений концентрации хлоридов в потовой жидкости, ОФВ₁, массы тела и ИМТ с изменением концентрации хлоридов в потовой жидкости в результате лечения. Была выявлена значительная разница в изменении концентрации хлоридов в потовой жидкости в ответ на лечение у пациентов разного пола ($-28,6$ ммоль/л у женщин против $-18,0$ ммоль/л у мужчин; средняя разница — $10,6$ ммоль/л, 95% ДИ — $5,7$ – $15,4$). Вместе с тем отмечена слабая положительная корреляция между исходной массой тела пациентов и изменением концентрации хлоридов в потовой жидкости ($r = 0,244$; $p = 0,001$), которая уменьшилась после поправки на возраст и пол, тогда как корреляция между полом и изменением концентрации хлоридов сохранялась ($r = 0,253$; $p = 0,001$). Не было отмечено связи между изменением концентрации хлоридов в потовой жидкости и ОФВ₁, а также ИМТ. Эта информация может помочь в интерпретации результатов лечения с использованием модуляторов CFTR и требует дальнейшего изучения механизмов, лежащих в основе различий в реакции на модуляторы CFTR у больных разного пола.

Ивакафтор/лумакафтор у пациентов с муковисцидозом в возрасте до 6 лет: результаты клинических исследований

Относительно недавно эффективность и безопасность препарата Ива/Лум была продемонстрирована в двух исследованиях (VX15-809-115 и VX16-809-116), последовательно проведенных в 2016–2019 гг. с участием детей с муковисцидозом в возрасте 2–5 лет [24, 30]. В первом многоцентровом открытом 24-недельном исследовании фазы III изучались безопасность, переносимость и фармакокинетика Ива/Лум [24]. Во втором многоцентровом открытом исследовании фазы III безопасность Ива/Лум изучали на протяжении 96 нед в группе детей, включенных в предыдущее исследование [30]. В общей сложности дети получали лечение в течение 120 нед от начала исследования VX15-809-115 до завершения исследования VX16-809-116. Из 60 участников, включенных в первое исследование и получавших Ива/Лум, 57 (95%) продолжили получать исследуемый препарат на протяжении второго исследования. Исследование последовательно проводили в 20 центрах по лечению муковисцидоза в США (17 центров) и Канаде (3 центра). Дети получали Ива/Лум перорально с коррекцией дозировки на массу тела и возраст. В первом исследовании дети с муко-

висцидозом от 2 до 5 лет включительно получали Ива в дозировке 125 мг, Лум 100 мг (при массе тела < 14 кг) или Ива 188 мг и Лум 150 мг (при массе тела \geq 14 кг) каждые 12 ч в течение 15 дней (часть А исследования — для изучения безопасности и фармакокинетики). А затем продолжили до 24 нед (часть Б исследования — для оценки безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и эффективности). Дети могли принимать участие в частях А, Б или обеих. На момент скрининга в исследовании VX16-809-116 детям с массой тела < 14 кг и в возрасте < 6 лет назначали Ива в дозировке 125 мг, Лум 100 мг; детям с массой тела \geq 14 кг и в возрасте < 6 лет — по 188 и 150 мг; детям в возрасте 6 лет и старше — по 250 и 200 мг соответственно. Во всех случаях препарат назначали каждые 12 ч.

В первом исследовании на фоне терапии отмечены снижение концентрации хлоридов в потовой жидкости на 31,7 ммоль/л, нормализация значений биомаркеров функции поджелудочной железы (концентрация фекальной эластазы 1 увеличилась, а иммунореактивного трипсиногена в сыворотке крови — снизилась), увеличение роста [24]. Препарат в целом хорошо переносился, однако в 3 (5%) случаях из 60 Ива/Лум был отменен из-за значительного повышения активности печеночных ферментов. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были кашель — у 38 (63%), рвота — у 17 (28%), пирексия — у 17 (28%), ринорея — у 15 (25%). Серьезные нежелательные явления были отмечены у четырех детей: в двух случаях зафиксировано обострение бронхолегочного процесса, по одному случаю — вирусный гастроэнтерит и запор.

Исследование VX16-809-116 завершили 47 (82%) из 57 участников. У большинства — 56 (98%) из 57 — отмечено как минимум одно нежелательное явление, большая часть из которых были легкой — у 19 (33%), или умеренной степени тяжести — у 29 (51%). Чаще всего участники исследования отмечали появление кашля — у 47 (82%), заложенность носа — у 25 (44%), пирексию — у 23 (40%), ринорею — у 18 (32%), рвоту — у 17 (30%). У 15 (26%) участников зарегистрировано как минимум одно серьезное нежелательное явление; большинство из них типичны для муковисцидоза или детского возраста. Респираторные нежелательные явления отмечены у 5 (9%) участников, ни одно из них не было серьезным и не привело к прекращению лечения. Повышение концентрации аминотрансфераз, в большинстве случаев легкой или средней тяжести, произошло у 10 (18%) участников. Три (5%) участника прекратили лечение из-за нежелательных явлений: двое — из-за повышения концентрации аминотрансфераз (у одного из них был сопутствующий панкреатит), связь с приемом исследуемого препарата была расценена как возможная; один — по причине гастрита и метаболического ацидоза (связь с приемом препарата признана маловероятной). Никаких клинически значимых отклонений или изменений в электрокардиограмме, пульсоксиметрии, в данных офтальмологического обследования и спирометрии не зафиксировано.

Положительные изменения, наблюдавшиеся в исследовании VX15-809-115, в целом сохранялись до 96-й нед исследования VX16-809-116, включая снижение концентрации хлорида в потовой жидкости. Так, изменение от исходного уровня в исследовании VX15-809-115 к 96-й нед исследования VX16-809-116 составило $-29,6$ ммоль/л (95% ДИ — от $-33,7$ до $-25,5$). Отмечены стабилизация функции легких (согласно значениям ИЛК2.5) по сравнению с исходным уровнем, а также уве-

личение роста и восстановление экзокринной функции поджелудочной железы у некоторых пациентов. У 4 (10%) из 41 участника с выраженной панкреатической недостаточностью (эластазы 1 < 15 мкг/г) в начале исследования VX15-809-115 определено увеличение концентрации эластазы 1 до 200 мкг/г и более на 96-й нед исследования VX16-809-116. Последнее свидетельствует о том, что функция поджелудочной железы была восстановлена в достаточной мере, чтобы можно было рассмотреть вопрос о прекращении заместительной терапии ферментами поджелудочной железы. То есть раннее применение Ива/Лум может восстановить функцию поджелудочной железы у некоторых пациентов и позволить снизить дозировку панкреатических ферментов [30].

Ожидается завершение проводимых в настоящее время исследований результатов применения Ива/Лум у детей в возрасте 1–2 лет [26]. По нашему мнению, применение этих препаратов в раннем возрасте дает большой потенциал для профилактики осложнений, связанных с муковисцидозом, и в частности развития бронхоэктазов. Снизит ли раннее применение Ива/Лум риск повреждения поджелудочной железы и развития панкреатической недостаточности у больных муковисцидозом, пока неизвестно.

Влияние ивакафтора/лумакафтора на выживаемость пациентов с муковисцидозом

Влияние добавления Ива/Лум в дозировке 400/250 мг каждые 12 ч к симптоматической терапии на выживаемость пациентов с муковисцидозом разных возрастов в сравнении с применением только симптоматической терапии было изучено в модельном (симуляционном) исследовании [18]. Модель отслеживала динамику прогрессирования муковисцидоза и влияние на него лечения. Ключевые входные данные для моделирования были получены из рандомизированных клинических исследований фазы III (TRAFFIC, TRANSPORT, PROGRESS) [20, 21]. Было показано, что добавление Ива/Лум к симптоматической терапии приводило к наибольшему (на 23,4 года) увеличению медианы выживаемости у пациентов, начавших лечение в возрасте 6 лет, хотя значимое увеличение выживаемости, связанное с применением Ива/Лум, прогнозировалось во всех когортах, выделенных с учетом возраста начала лечения.

Крупные пострегистрационные исследования

В работе P.R. Burgel и соавт. изучались безопасность и эффективность Ива/Лум в течение первого года лечения у пациентов в возрасте \geq 12 лет (в выборке исследования было 35% детей), которые начали принимать препарат в 2016 г. во всех 47 французских центрах муковисцидоза [31]. В это наблюдательное исследование были включены 827 пациентов (537 взрослых и 290 подростков), которых при анализе результатов лечения разделили на 3 подгруппы в зависимости от ОФВ₁ на момент начала лечения (ОФВ₁ < 40, $n = 121$; ОФВ₁ от 40 до 89%, $n = 609$; ОФВ₁ \geq 90, $n = 97$). Средние возрастные характеристики по подгруппам распределялись следующим образом: 30 (от 24 до 34) лет, 21 (от 15,5 до 29) год и 20 (от 18 до 25) лет соответственно. Частота прекращения лечения в связи с нежелательными явлениями была выше у пациентов с ОФВ₁ < 40 (28,9%), чем у пациентов с ОФВ₁ 40–89 (16,4%) или ОФВ₁ \geq 90 (17,5%). У пациентов с непрерывным лечением значительное увеличение ОФВ₁ произошло в подгруппе с ОФВ₁ 40–89 (+2,9%; $p < 0,001$), а также у пациентов с ОФВ₁ < 40 (+0,5%; $p = 0,03$), но не

у пациентов с $ОФВ_1 \geq 90$ ($p = 0,46$). По сравнению с годом до начала лечения общая продолжительность (в сутках) внутривенной антибактериальной терапии сократилась во всех подгруппах. Также во всех подгруппах наблюдалось сопоставимое увеличение ИМТ. Таким образом, можно констатировать, что подростки и взрослые с муковисцидозом могут получить пользу от Ива/Лум независимо от исходных значений $ОФВ_1$, поскольку увеличение ИМТ и сокращение продолжительности внутривенной антибактериальной терапии в течение года наблюдалось во всех подгруппах. Выводы о том, что риск побочных эффектов выше у пациентов с $ОФВ_1 < 40$ и что у пациентов с $ОФВ_1 < 40$ или ≥ 90 повышение функции легких менее выраженное, согласуются с устойчивым мнением о проведении набора в фазу III клинических исследований пациентов с $ОФВ_1 40-89$ [31]. Вместе с тем важно отметить, что в данном исследовании значительное увеличение $ОФВ_1 (> 5\%)$ после начала терапии модулятором CFTR было отмечено у 22% пациентов с $ОФВ_1 < 40$ и у 27% пациентов с $ОФВ_1 \geq 90$. Это наблюдение можно трактовать в пользу необходимости лечения с использованием Ива/Лум всех пациентов, гомозиготных по варианту F508del, независимо от исходных характеристик функции легких [31].

Побочные эффекты и взаимодействие ивакафтора/лумакафтора с другими лекарственными препаратами

Таким образом, наиболее распространенные нежелательные явления, наблюдавшиеся в клинических исследованиях фазы II и III Ива/Лум, включали кашель (21–50%), бронхолегочное обострение (18–59%), заложенность носа (11–20,7%), боль в ротоглотке (6,5–20%), головную боль (4,8–20,7%) и одышку (13–43%) [32]. Во время испытаний фазы III < 4% пациентов как в группе Ива/Лум, так и в группе плацебо прекратили лечение из-за нежелательных явлений [32].

Ощущение одышки и чувства стеснения в груди можно предупредить, начав лечение с более низкой дозировки Ива/Лум [33]. Некоторые медицинские центры для взрослых с муковисцидозом начинают лечение с использованием Ива/Лум с тщательным мониторингом таких стартовых эффектов [26]. У трети больных (31%), у которых было прекращено лечение, причиной прекращения были симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, тошнота и боли в животе. В условиях реальной клинической практики 14% пациентов прекратили прием препарата в течение года после начала лечения, и в двух третях случаев это было связано с побочными реакциями [34].

Ивакафтор подвергается обширному метаболизму в печени через систему цитохрома P450/CYP3A [35]. В этой связи было высказано предположение, что повреждение печени на фоне применения этого препарата может произойти из-за токсичных или иммуногенных продуктов распада ивакафтора [35]. Лумакафтор выводится в основном в неизменном виде с калом [36].

Пока нет убедительных свидетельств того, что Ива/Лум вызывает клинически значимое повреждение печени. Тем не менее, рекомендуется проверять функцию печени раз в 3 мес в течение первого года лечения, а затем ежегодно. Лечение следует прервать, если активность ферментов повышается более чем в 5 раз относительно верхней границы нормы. У пациентов с предшествующим умеренным или тяжелым заболеванием печени, связанным с муковисцидозом, рекомендовано снижение дозировки препарата [21].

В клинических исследованиях было отмечено небольшое повышение артериального давления, которое наблюдалось у 0,9% пациентов, получавших Ива/Лум, и ни у одного пациента из группы, получавшей плацебо [20, 21].

Сообщалось о развитии катаракты у детей и подростков, получавших Ива в качестве монотерапии и при использовании в комбинации с Лум. Поэтому рекомендуется проводить базовое и ежегодное обследование глаз у детей, которым назначены эти препараты [32, 36, 37].

Учитывая, что Ива расщепляется CYP3A, применение препарата одновременно с сильными индукторами или ингибиторами этого фермента может повлиять на эффективность лечения за счет повышения концентрации Ива/Лум в крови. Так, сильными ингибиторами CYP3A являются противогрибковые препараты, в частности итраконазол, часто используемый у пациентов с муковисцидозом. При применении таких препаратов дозировка Ива/Лум должна быть снижена. Парадоксально, но сильные индукторы CYP3A, такие как рифампицин и травяной сбор зверобоя, снижают эффективность Ива/Лум, поэтому следует избегать их использования [26, 32]. Еще больше усложняет лекарственное взаимодействие то, что Лум сам по себе является сильным индуктором CYP3A и поэтому может ограничивать эффективность препаратов, которые выводятся через этот метаболический путь. В частности, снижается эффективность гормональных контрацептивов, поэтому во избежание беременности при применении Ива/Лум следует использовать альтернативные методы контрацепции [26].

Опубликовано описание клинических случаев более тяжелого течения депрессии и тревоги после начала приема Ива/Лум [38]. Одно из возможных объяснений — снижение эффективности субстратов CYP3A4, таких как циталопрам, эсциталопрам и сертралин, при применении Лум, который является сильным индуктором CYP3A4 [38]. Флуоксетин, который частично метаболизируется CYP2C9, также подвержен влиянию Лум, который является индуктором CYP2C9. А вот пароксетин в основном является субстратом CYP2D6, на который не влияют имеющиеся в настоящее время модуляторы CFTR. Другое объяснение заключается в том, что и Лум, и Ива являются липофильными соединениями и могут пересекать гематоэнцефалический барьер, влияя на CFTR, транспорт моноаминов и рецепторы 5-HT_{2c} в центральной нервной системе [38]. Поэтому в отношении пациентов с муковисцидозом с тревогой и депрессией до начала терапии Ива/Лум следует проводить мониторинг психического здоровья, поскольку может потребоваться корректировка дозы антидепрессантов [32, 38].

Антибактериальное действие ивакафтора/лумакафтора

Помимо своего действия в качестве модулятора CFTR, Ива/Лум показал неожиданную синергичную активность против высокоустойчивых к полимиксину В изолятов *Pseudomonas aeruginosa* [39]. *In vitro* полимиксин В, Ива или Лум были неэффективны при индивидуальном применении против полимиксинрезистентных (минимальная ингибирующая концентрация ≥ 4 мг/л) изолятов *P. aeruginosa*, полученных у пациентов с легким течением муковисцидоза. Однако при совместном применении комбинация клинически значимых концентраций полимиксина В (2 мг/л) в сочетании с Ива (8 мг/л питательной среды) или Ива (8 мг/л) + Лум (8 мг/л) проявляла синергичную высокую активность в отношении полимиксинрезистентных изоля-

тов *P. aeruginosa*, о чем свидетельствовало 100-кратное снижение количества бактерий (КОЕ/мл) через 24 ч [39]. Комбинация Лум (отдельно) с полимиксином В показала аддитивный эффект против *P. aeruginosa* [39]. Маловероятно, что модуляторы CFTR могут помочь в эрадикации *P. aeruginosa*, однако они могут оказаться полезными в составе режимов антибактериальной терапии для минимизации риска развития бактериальных осложнений и, соответственно, прогрессирования поражения бронхолегочной системы.

Влияние ивакафтора/лумакафтора на внелегочные проявления муковисцидоза

В нескольких исследованиях сообщалось о положительном влиянии модуляторов CFTR на массу тела и рост пациентов, на работу поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, на заболевания пазух носа, костей, на переносимость физических нагрузок, фертильность, психическое здоровье и иммунитет [40].

В крупном когортном исследовании с использованием данных регистра Фонда муковисцидоза (США), включавшем почти 14 тыс. пациентов (дети и взрослые), показано, что Ива/Лум и Ива ассоциировали с более высокой средней концентрацией гемоглобина в крови, причем у мужчин этот эффект был более выражен [41]. Известно, что CFTR экспрессируется в эритроцитах [42]. Однако неясно, опосредовано ли повышение гемоглобина прямым воздействием модуляторов CFTR на эритропоэз, высвобождение запасов железа или уменьшение воспаления и может ли такая терапия приводить к регрессу анемии хронического заболевания.

Еще одно потенциальное преимущество модуляторов CFTR может быть реализовано вне случаев муковисцидоза. В частности, было показано, что Ива/Лум укорачивает интервал QT на электрокардиограмме у двух пациентов с синдромом удлиненного QT типа II [43].

В исследовании А. Моheet и соавт. было показано, что Ива/Лум не влиял на секрецию инсулина или толерантность к глюкозе у пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по F508del [44]. Вместе с тем авторы не исключали наличие умеренного влияния препарата у пациентов с уже имеющимся нарушением метаболизма глюкозы. Незначительный эффект Ива/Лум может быть связан с ограниченным воздействием на активность CFTR — ниже уровня, необходимого для восстановления CFTR-зависимой функции β -клеток [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия Ива/Лум продемонстрировала эффективность у людей с муковисцидозом разных возрастных групп. Препарат воздействует на основные факторы риска прогрессирования муковисцидоза: повышает функцию легких, снижает количество бронхолегочных обострений, в том числе требующих введения антибиотиков и госпитализаций, частично восстанавливает экзокринную функцию поджелудочной железы, увеличивает массу тела и массо-ростовой индекс, повышает качество жизни. Все это позволяет говорить о положительном влиянии Ива/Лум на течение и прогноз заболевания, в частности, согласно данным моделирования, на продолжительность жизни пациентов с муковисцидозом, гомозиготных по мутации F508del.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Ю. Каширская — получение гонорара за научно-педагогическую деятельность: «Санofi», «Фармаксис», «Генериум», «Эбботт».

Р.А. Зинченко — получение гонорара за научно-педагогическую деятельность: «Новартис».

Н.В. Петрова подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nataliya Yu. Kashirskaya — receives fees for educational and research activity from Sanofi, Pharmaxis, Generium, Abbott.

Rena A. Zinchenko — receives fees for educational and research activity from Novartis.

Nika V. Petrova confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Ю. Каширская

<https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>

Н.В. Петрова

<https://orcid.org/0000-0001-5933-6594>

Р.А. Зинченко

<https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Муковисцидоз* / под ред. Н.Ю. Каширской, Н.И. Капанова, Е.И. Кондратьевой. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2021. — 680 с. [*Mukovistsidoz*. Kashirskaya NYu, Kapranov NI, Kondrat'eva EI, ed. 2nd ed., revised and expanded. Moscow: Publishing House "MEDPRACTIKA-M"; 2021. 680 p. (In Russ).]
2. Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(4):135–153.
3. Jentsch TJ, Maritzen T, Zdebek AA. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2039–2046. doi: 10.1172/JCI25470
4. Kogan I, Ramjeesingh M, Li C, et al. CFTR directly mediates nucleotide-regulated glutathione flux. *EMBO J*. 2003;22(9):1981–1989. doi: 10.1093/emboj/cdg194
5. *Cystic Fibrosis Mutation Database*. Available online: <http://www.genet.sickkids.on.ca>. Accessed on September 9, 2021.
6. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67(2):117–133. doi: 10.1159/000029497
7. Dechecchi MC, Tamanini A, Cabrini G. Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside. *Ann Transl Med*. 2018;6(17):334. doi: 10.21037/atm.2018.06.48
8. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Medicale*. 2017;46(6 Pt 2):e97–e108. doi: 10.1016/j.lpm.2017.04.010
9. Zaher A, ElSaygh J, ElSori D, et al. A Review of Trikafta: Triple Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Modulator Therapy. *Cureus*. 2021;13(7):e16144. doi: 10.7759/cureus.16144
10. *Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2019 год* / под редакцией Н.Ю. Каширской, Е.И. Кондратьевой,

- C.A. Красовского и др. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2021. — 68 с. [Registr bol'nykh mukovistsidozom v Rossiiskoi Federatsii. 2019 god. Kashirskaya NYU, Kondratieva EI, Krasovsky SA, eds., et al. Moscow: Publishing House "MEDPRACTIKA-M"; 2021. 68 p. (In Russ).]
11. Veit G, Avramescu RG, Chiang AN, et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol Biol Cell*. 2016;27(3):424–433. doi: 10.1091/mbc.E14-04-0935
 12. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, et al. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):403–409. doi: 10.1016/j.jcf.2013.12.003
 13. Кондратьева Е.И., Амелина Е.Л., Чернуха М.Ю. и др. Обзор клинических рекомендаций «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (2020) // *Пульмонология*. 2021;31(2):135–146. [Kondratyeva EI, Amelina EL, Chernukha MYu, et al. Review of clinical guidelines "Cystic fibrosis", 2020. *Pulmonologiya*. 2021;31(2):135–146. (In Russ).] doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-2-135-146
 14. Van Goor F, Straley KS, Cao D, et al. Rescue of DeltaF508-CFTR trafficking and gating in human cystic fibrosis airway primary cultures by small molecules. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;290(6):L1117–L1130. doi: 10.1152/ajplung.00169.2005
 15. Kalydeco® (ivacaftor) Tablets Label. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/203188s0221_207925s003lbl.pdf. Accessed on January 15, 2021.
 16. Flume PA, Van Devanter DR. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease. *BMC Med*. 2012;10:88. doi: 10.1186/1741-7015-10-88
 17. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PDJ, et al. Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(46):18843–18848. doi: 10.1073/pnas.1105787108
 18. Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Thorax*. 2019;13:1753466618820186. doi: 10.1177/1753466618820186
 19. Wang XR, Li C. Decoding F508del misfolding in cystic fibrosis. *Biomolecules*. 2014;4(2):498–509. doi: 10.3390/biom4020498
 20. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015;373(3):220–231. doi: 10.1056/NEJMoa1409547
 21. Konstan MW, McKone EF, Moss RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(2):107–118. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30427-1
 22. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, et al. VX14-809-109 investigator group. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(7):557–567. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30215-1
 23. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6–11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):721–732. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30517-8
 24. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2019;7(4):325–335. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30460-0
 25. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;12(12):CD010966. doi: 10.1002/14651858.CD010966.pub3
 26. Connert GJ. Lumacaftor-ivacaftor in the treatment of cystic fibrosis: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2405–2412. doi: 10.2147/DDDT.S153719
 27. Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, et al. A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):527–538. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70132-8
 28. Graeber SY, Dopfer C, Naehrich L, et al. Effects of lumacaftor ivacaftor therapy on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function in Phe508del homozygous patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(11):1433–1442. doi: 10.1164/rccm.201710-1983OC
 29. Aalbers BL, Hofland RW, Bronsveld I, et al. Females with cystic fibrosis have a larger decrease in sweat chloride in response to lumacaftor/ivacaftor compared to males. *J Cyst Fibros*. 2021;20(1):e7–e11. doi: 10.1016/j.jcf.2020.05.004
 30. Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F, et al. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2–5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(9):977–988. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00069-2
 31. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, et al. French Cystic Fibrosis Reference Network study group. Clinical response to lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis according to baseline lung function. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):220–227. doi: 10.1016/j.jcf.2020.06.012
 32. Gavioli EM, Guardado N, Haniff F, et al. A current review of the safety of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(2):286–294. doi: 10.1111/jcpt.13329
 33. Taylor-Cousar JL, Jain M, Barto TL, et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):228–235. doi: 10.1016/j.jcf.2017.09.012
 34. Brokaer E, van Leeuwen M, Leegwater E, et al. Adverse drug reactions and discontinuation rate during the first year on orkambi — the earliest results of the STORM study. *J Cyst Fibros*. 2019;18(Suppl 1):S130. doi: 10.1016/S1569-1993(19)30553-3
 35. Whiting P, Al M, Burgers L, et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2014;18(18):1–106. doi: 10.3310/hta18180
 36. Talamo Guevara M, McColley SA. The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(11):1305–1311. doi: 10.1080/14740338.2017.1372419
 37. McColley SA. A safety evaluation of ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(5):709–715. doi: 10.1517/14740338.2016.1165666
 38. Talwalkar JS, Koff JL, Lee HB, et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator modulators: implications for the management of depression and anxiety in cystic fibrosis. *Psychosomatics*. 2017;58(4):343–354. doi: 10.1016/j.psym.2017.04.001
 39. Schneider EK, Azad MA, Han ML, et al. An unlikely pair: the antimicrobial synergy of polymyxin b in combination with the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator drugs KALYDECO and ORKAMBI. *ACS Infect Dis*. 2016;2(7):478–488. doi: 10.1021/acsinfectdis.6b00082
 40. Sergeev V, Chou FY, Lam GY, et al. The Extrapulmonary Effects of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(2):147–154. doi: 10.1513/AnnalsATS.201909-671CME
 41. Gifford AH, Heltshe SL, Goss CH. CFTR modulator use is associated with higher hemoglobin levels in individuals with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:331–340. doi: 10.1513/AnnalsATS.201807-449OC
 42. Schwartz PJ, Gneocchi M, Dagradi F, et al. From patient-specific induced pluripotent stem cells to clinical translation in long QT syndrome type 2. *Eur Heart J*. 2019;40(23):1832–1836. doi: 10.1093/eurheartj/ehz023
 43. Ebner A, Nikova D, Lange T, et al. Determination of CFTR densities in erythrocyte plasma membranes using recognition imaging. *Nanotechnology*. 2008;19:384017. doi: 10.1088/0957-4484/19/38/384017
 44. Moheet A, Beisang D, Zhang L, et al. PROSPECT Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Lumacaftor/ivacaftor therapy fails to increase insulin secretion in F508del/F508del CF patients. *J Cyst Fibros*. 2021;20(2):333–338. doi: 10.1016/j.jcf.2020.09.001

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, М.М. Костик³, Н.В. Журкова^{1, 4}, Н.В. Бучинская⁵, Е.Ю. Захарова⁴, М.А. Солошенко¹

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 Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

⁵ Диагностический центр (Медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация

Характеристика суставного синдрома у детей с мукополисахаридозом I типа

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 Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

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

Статья поступила: 06.10.2021, принята к печати: 17.12.2021

Обоснование. Мукополисахаридоз, тип I (МПС I) — заболевание из группы лизосомных болезней накопления, возникающее вследствие мутаций в гене *IDUA*, что приводит к накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) в органах и тканях. Поражение суставов при данном заболевании носит системный, прогрессирующий характер. **Цель исследования.** В настоящее время актуальной, но нерешенной задачей является исследование влияния различных видов патогенетической терапии на состояние костно-суставной системы у пациентов с МПС I с тяжелыми и мягкими фенотипами с целью предотвращения дальнейшего прогрессирования патологии суставов. **Методы.** В исследование были включены 46 пациентов с установленным диагнозом «мукополисахаридоз, тип I», из них 35 — с тяжелым фенотипом (синдром Гурлер) и 11 детей с мягким фенотипом (синдромы Гурлер–Шейе и Шейе). Пациентам проводилась оценка возраста начала клинических проявлений со стороны костно-суставной системы, состояния крупных и мелких суставов, наличия стеноза шейного отдела позвоночника в зависимости от проводимой терапии. **Результаты.** Патология костно-суставной системы наблюдается у всех больных с МПС I — как с мягким, так и с тяжелым фенотипом. Контрактуры плечевых, локтевых, лучезапястных суставов и мелких суставов кисти выявлены у большинства пациентов с синдромом Гурлер независимо от проводимой терапии. Патология тазобедренных суставов встречалась у детей, получавших ферментозаместительную терапию (ФЗТ) — в 46,7% случаев, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в сочетании с ФЗТ — в 34,4% случаев. У пациентов с синдромом Гурлер, находящихся на лечении ТГСК в сочетании с ФЗТ, стеноз шейного отдела встречался статистически значимо более редко ($p = 0,018$) по сравнению с пациентами, получавшими только ФЗТ. Пациенты с синдромом Гурлер, находящиеся на терапии ФЗТ, имели статистически значимо более низкие показатели роста, чем пациенты после ТГСК в сочетании с ФЗТ. У детей с мягким фенотипом наиболее часто встречалось поражение локтевых, лучезапястных, коленных суставов и мелких суставов кисти — в 90% случаев. **Заключение.** Комбинированная терапия (ТГСК и ФЗТ) у пациентов с синдромом Гурлер снижает тяжелые проявления со стороны опорно-двигательного аппарата, включая детей, у которых выявлен патогенный нуклеотидный вариант с.208С>Т в гомозиготном состоянии.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, тип I, синдром Гурлер, синдром Шейе, альфа-L-идуронидаза, контрактуры суставов, множественный дизостоз, ферментозаместительная терапия

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Костик М.М., Журкова Н.В., Бучинская Н.В., Захарова Е.Ю., Солошенко М.А. Характеристика суставного синдрома у детей с мукополисахаридозом I типа. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6S):567–575. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2364

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз, тип I (МПС I) — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, вызванное патологическими вариантами гена *IDUA*, что приводит к недостаточности альфа-L-идуронидазы и накоплению гликозаминогликанов в органах и тканях [1]. Заболеваемость МПС I составляет 0,7–1 на 100 000 новорожденных, однако по данным скрининговых обследований, этот показатель выше в 5–7 раз [1, 2].

Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный. Ген *IDUA* картирован на коротком плече хромосомы 4 в хромосомной области 4p16.3 и состоит из 14 экзонов [2]. Альфа-L-идуронидаза осуществляет внутрилизосомный гидролиз гликозаминоглика-

нов (ГАГ) дерматансульфата и гепарансульфата. При недостаточности фермента происходит накопление ГАГ в органах и тканях, что приводит к увеличению числа лизосом в клетках, нарушению функции клеток и их гибели, изменению функционирования коллагена и эластина [3, 4]. Гепарансульфат и дерматансульфат являются также и компонентами протеогликанов — структурных элементов соединительной ткани, обеспечивающих ее нормальное функционирование. Дерматансульфатсодержащие протеогликаны присутствуют в роговице, костной и соединительной тканях, гепарансульфатсодержащие — в межклеточном матриксе соединительной ткани, на клеточных мембранах и преимущественно аккумулируются в нервных клетках [3].

Помимо накопления ГАГ, у пациентов с МПС I описаны также воспалительные и иммунные механизмы повреждения клеток, негативно влияющие на состояние костной системы [3, 4]. Происходит это в результате высвобождения фактора некроза опухоли альфа вследствие нарушения метаболизма гепарансульфата, активации TLR4-опосредованного пути (толл-подобный рецептор 4), высвобождения цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ [3, 4].

Различают три типа МПС I [1, 2, 4]: синдром Гурлер, синдром Гурлер–Шейе, синдром Шейе. Тяжелый фенотип заболевания (синдром Гурлер) развивается вследствие отсутствия или очень низкой активности альфа-L-идуридазы [1–3]. Наиболее часто у пациентов с синдромом Гурлер встречается патологический вариант 208C>T (Q70X) гена *IDUA* в гомозиготном состоянии [4]. Синдром Гурлер–Шейе характеризуется более медленным прогрессированием и умеренными когнитивными нарушениями, синдром Шейе — легким течением и отсутствием интеллектуального дефицита, хотя у части пациентов описаны особенности поведения [5–7]. Во многих случаях разделить две последние формы достаточно сложно, поэтому в последнее время все чаще выделяют тяжелый (синдром Гурлер) и мягкий (синдромы Гурлер–Шейе и Шейе) фенотипы болезни [5–7].

При тяжелом фенотипе болезни (синдроме Гурлер) изменения со стороны костно-суставной системы манифестируют раньше, уже в возрасте 6–12 мес, при мягком фенотипе — позже (при синдроме Гурлер–Шейе — в 2–4 года, при синдроме Шейе — в 4–8 лет) [8]. Патология опорно-двигательной системы при МПС I характеризуется наличием у пациента тугоподвижности

и контрактур мелких и крупных суставов, а также низкого роста и изменений скелета по типу множественного дизостоза. Последний включает макроцефалию, скафоцефалию, деформацию грудной клетки и позвоночника, аномальную форму позвонков, гипоплазию эпифизов и гиперплазию передней части позвонков на границе грудного и поясничного отдела позвоночника, которая приводит к формированию горба (гиббуса), лопатообразной деформации и утолщения ребер, дисплазии головки бедренных костей и тазобедренных суставов, вальгусной деформацией коленных суставов, контрактуры в конечностях, тугоподвижности в кистях рук и патологии зубной эмали [8–10]. Накопление ГАГ в теносиновиальной оболочке приводит к развитию карпального туннельного синдрома [1–3]. Аккумуляция ГАГ в шейном отделе позвоночника, особенно в области зубо-видного отростка, вызывает развитие стеноза и компрессии спинного мозга, что вызывает формирование нестабильности атлантоокципитального сочленения, утолщение оболочек спинного мозга, нижний спастический парапарез, тетрапарез [3]. Клиницисты знают, что кифоз присутствует у большинства (70%) пациентов с синдромом Гурлер и гораздо реже диагностируется у пациентов с мягкими фенотипами болезни. И наоборот, контрактуры в суставах и карпальный туннельный синдром чаще наблюдаются у пациентов с синдромами Шейе (у 69 и 51% соответственно) и Гурлер–Шейе (у 57 и 28% соответственно), реже — у больных с синдромом Гурлер (у 38 и 8% соответственно) [6, 11]. Однако, научных работ, объясняющих эти наблюдения в доступной нам литературе не встрети-

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Mikhail M. Kostik³, Nataliya V. Zhurkova^{1, 4}, Nataliya V. Buchinskaia⁵, Ekaterina Yu. Zakharova⁴, Margarita A. Soloshenko¹

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 Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

⁵ Diagnostic Center (Medical and Genetic), Saint Petersburg, Russian Federation

Articular Syndrome Characteristics in Children with Mucopolysaccharidosis Type I

Background. Mucopolysaccharidosis type I is disease from the group of lysosomal storage disease developing due to mutations in the *IDUA* gene. It leads to the accumulation of glycosaminoglycans (GAGs) in organs and tissues. Joints damage in this disease is systemic and progressive. **Objective. The aim of the study.** Nowadays, relevant issue is to investigate the effects of various types of pathogenetic therapy on the state of the osteoarticular system in patients with severe and mild phenotypes of MPS I to prevent further progression of joint pathology. **Methods.** The study included 46 patients diagnosed with "mucopolysaccharidosis type I". 35 children had severe phenotype (Hurler syndrome) and 11 — with mild phenotypes (Hurler-Scheie and Scheie syndromes). The onset age of clinical manifestations in osteoarticular system, the state of large and small joints, and the presence of cervical stenosis according to the therapy were evaluated in these patients. **Results.** The osteoarticular system pathology can be usually revealed in all patients with MPS I, in both mild and severe phenotypes. The contractures of shoulder, ulnar, wrist, and small hand joints have been revealed in most patients with Hurler syndrome, regardless of the administered therapy. Hip joints pathology was observed in children who was administered with: enzyme replacement therapy (ERT) — in 46.7% of cases, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in combination with ERT — in 34.4% of cases. Patients with Hurler syndrome administered with HSCT in combination with ERT had cervical stenosis statistically significantly more rarely ($p = 0.018$) compared to patients treated with ERT only. Patients with Hurler syndrome who were on ERT had statistically significantly lower growth rates than patients after HSCT in combination with ERT. Lesions in ulnar, wrist, knee and small hand joints were the most common in children with mild phenotypes (in 90% of cases). **Conclusion.** Combined therapy (HSCT and ERT) in patients with Hurler syndrome reduces severe manifestations in osteoarticular system, including children with a pathogenic nucleotide variant c.208C>T in a homozygous state.

Keywords: mucopolysaccharidosis type I; Hurler syndrome; Scheie syndrome; alpha-L-iduronidase; joint contractures; multiple dysostosis; enzyme replacement therapy

For citation: Vashakmadze Nato D., Kostik Mikhail M., Zhurkova Nataliya V., Buchinskaia Nataliya V., Zakharova Ekaterina Yu., Soloshenko Margarita A. Articular Syndrome Characteristics in Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2021;20(6S):567–575. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2364

лось. Суставной хрящ богат ГАГ и может содержать до 80% воды. А в сухожилиях содержание ГАГ и плотность клеток низкие, но содержание коллагена высокое [6, 11, 12]. Возможно, это играет роль в формировании функциональных нарушений суставного аппарата у пациентов с МПС.

Существуют два метода патогенетической терапии, значительно улучшающих качество жизни пациентов: ферментозаместительная терапия (ФЗТ) и трансплантация гемопоэтических клеток (ТГСК). ФЗТ эффективна для всех фенотипов МПС I, ТГСК — при синдроме Гурлер. Применение ФЗТ перед ТГСК улучшает выносливость, стабилизирует состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем [11, 13]. Однако до настоящего времени основной упор в исследованиях делался на изучение влияния терапии МПС на жизненно важные сердечно-сосудистую, дыхательную и нервную систему, в то же время сравнения влияния различных видов патогенетической терапии на суставной аппарат пациентов с МПС I не проводилось.

Цель исследования

Изучить состояние костно-суставной системы у пациентов с МПС I с различной тяжестью клинических проявлений в зависимости от методов патогенетической терапии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сплошное ретроспективное наблюдательное исследование.

Условия проведения исследования

В исследование включены пациенты, наблюдавшиеся специалистами 2 центров — НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН (Москва) и Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург) с января 2011 по декабрь 2020 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включали пациентов в возрасте от 1 мес до 18 лет с установленным диагнозом «мукополисахаридоз, тип I». Диагноз устанавливали в соответствии со следующими критериями:

- клиническая картина заболевания
- гиперэкскреция ГАГ с мочой, экскреция дерматансульфата и гепарансульфата в моче при проведении одномерного электрофореза ГАГ (уровень ГАГ является возраст-зависимым параметром);
- резкое снижение или отсутствие активности фермента альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах либо в высушенных пятнах крови (в норме активность фермента составляет 1–25 мкМ/л/ч, по данным лабораторий селективного скрининга МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова);
- данные молекулярно-генетического обследования (наличие патогенных нуклеотидных вариантов или структурных пристроек гена *IDUA* в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии, выявленных методом прямого автоматического секвенирования всех кодирующих экзонов гена *IDUA* и прилегающих к ним интронных областей).

Критерии невключения

Не запланированы.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Всем включенным в исследование при каждом осмотре педиатра, ортопеда проводилась оценка изменения в суставах: наличие тугоподвижности, контрактур крупных и мелких суставов, оценка дисплазии тазобедренных суставов. В зависимости от тяжести клинического фенотипа заболевания все пациенты разделены на две группы: тяжелый фенотип (синдром Гурлер) и мягкий фенотип (синдромы Гурлер–Шейе и Шейе). Клиническая картина при мягком фенотипе МПС достаточно часто имеет сходный характер у больных с обоими синдромами, показатели физического развития и патология костно-суставной системы при них практически не различаются, поэтому пациенты были объединены в одну группу. Врач, проводивший обследование суставов, отмечал клиническую форму МПС I, с которой наблюдается пациент, и получаемую им патогенетическую терапию.

Дополнительные показатели исследования

При осмотре пациента, а также при анализе информации из медицинской документации проводилась оценка роста ребенка. При рентгенологическом обследовании опорно-двигательного аппарата, позвоночника, тазобедренных суставов, грудной клетки важными критериями являлись аномалии форм и толщины позвонков, наличие у пациента лордоза, кифоза, сколиоза, структурных изменений костной ткани по типу дизостоза, что является характерным специфическим проявлением МПС. Оценивались статистическая связь эффективности различных видов патогенетической терапии и состояния костно-суставной системы, а также необходимость проведения оперативной коррекции ортопедической патологии.

Методы измерения целевых показателей

Информацию о больных по основному показателю исследования получали из медицинской документации, в результате осмотра пациентов и по данным инструментально-лабораторного обследования.

Исследование проводилось в подгруппах в зависимости от тяжести течения заболевания, а также в зависимости от патогенетической терапии, которая применялась у пациентов: ТГСК, ФЗТ или сочетание этих двух методов.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет размера выборки не проводился.

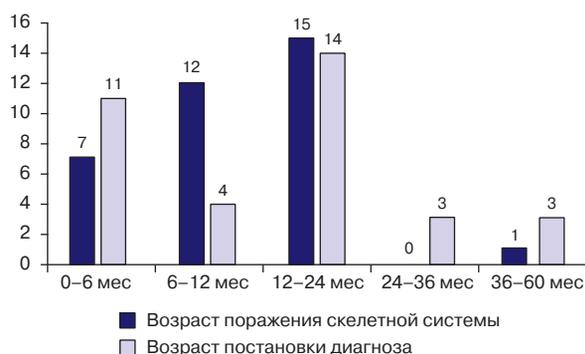
Статистические методы

Статистический анализ был выполнен с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 3.8 и 3.3 с Anaconda. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. В нашей работе распределение всех количественных показателей отличалось от нормального, по этой причине мы использовали описание количественных показателей с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили).

Сравнение независимых групп проводили при помощи критерия Манна–Уитни (в случае сравнения 2 выбо-

Рис. 1. Возраст манифестации проявлений со стороны суставной системы и возраст постановки диагноза у пациентов с тяжелым фенотипом МПС I

Fig. 1. Age of manifestation of osteoarticular system changes and age of diagnosis in patients with severe MPS I phenotype



рок) и критерия Краскела–Уоллиса (≥ 3 выборки). Для сравнения распределения категориальных признаков использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Во всех случаях множественных сравнений проводился перерасчет уровня значимости p с применением поправки Бонферрони. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Этическая экспертиза

Выписка из протокола № 148 заседания НЭК при ФГБУЗ ЦКБ РАН от 15 декабря 2020 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки исследования

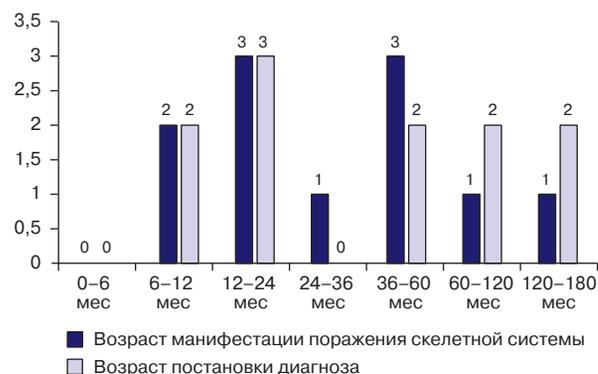
За период исследования были проанализированы данные 46 пациентов с диагнозом МПС I. В выборке было 22 (48%) девочки, медиана возраста пациентов на момент включения в исследование составила 4,8 года (1,9; 8,6). С диагнозом «синдром Гурлер» (тяжелый фенотип) было 35 пациентов, с мягким фенотипом МПС I (синдромы Гурлер–Шейе и Шейе) — 11 пациентов.

Основные результаты исследования

Возраст появления первых клинических проявлений со стороны костной системы варьировал от 1 мес до 11 лет в зависимости от тяжести течения заболевания.

Рис. 2. Возраст манифестации поражения суставной системы и постановки диагноза у пациентов с мягким фенотипом МПС I

Fig. 2. Age of manifestation of osteoarticular system changes and age of diagnosis in patients with mild MPS I phenotype



Медиана возраста постановки диагноза МПС I составила 1,2 года (0,6; 2,0), а медиана возраста выявления поражения костно-суставной системы — 1,0 года (0,6; 1,5) (рис. 1, рис. 2). На первом году жизни поражение суставной системы имели 19 пациентов (54%) с синдромом Гурлер, на втором году — 15 детей (43%) (рис. 1).

Медиана возраста постановки диагноза у пациентов с тяжелым фенотипом составила 1,1 (0,4; 1,5), а возраста манифестации патологии костно-суставной системы — 0,9 (0,6; 1,1).

В группах пациентов с мягким фенотипом МПС I на первом году жизни первые клинические проявления со стороны костно-суставной системы выявлены у 2 пациентов, в возрасте 1–2 лет — у 3 пациентов, в возрасте 2–3 лет — 1 ребенка, в возрасте 3–5 лет — у 3 детей, после 5 лет — у 2 детей (рис. 2). У части детей диагноз был установлен на 1–2-м году жизни — 5 детей, на 2–5-м году жизни — 2 человека. У двух детей с мягкими фенотипами диагноз поставили после 10 лет.

Низкий рост выявлен у 22 пациентов, включенных в исследование, из них у 18 детей с тяжелым фенотипом, и у четверых детей с мягким фенотип (табл. 1).

Низкий рост (менее -3 SD) наблюдался у 19 пациентов (42,2% случаев), высокий рост (более $+3$ SD) имели всего 3 ребенка (6,7%), средний рост (от -1 SD до $+1$ SD) — 15 детей (33,3%). В группе детей с тяжелым фенотипом низкий рост выявлен у 15 пациентов (44,1%).

Таблица 1. Показатели роста пациентов с МПС I

Table 1. Growth rates in patients with MPS

Рост по SDS	Тяжелый фенотип $n = 34^*$	Мягкий фенотип $n = 11$	Всего $n = 45$
	Кол-во (%)	Кол-во (%)	Кол-во (%)
Высокий рост (более 3 SD)	3 (8,8)	–	3 (6,7)
Выше среднего (от $+1$ SD до $+3$ SD)	4 (11,8)	1 (9,2)	5 (11,1)
Средний рост (-1 SD до $+1$ SD)	9 (26,5)	6 (54,5)	15 (33,3)
Ниже среднего (от -3 SD до -1 SD)	3 (8,8)	–	3 (6,7)
Низкий рост (менее -3 SD)	15 (44,1)	4 (36,3)	19 (42,2)

Примечание. SSD (standard deviation score) — коэффициент стандартного отклонения; SD (standard deviation) — стандартное отклонение. $<^*>$ — у одного пациента с тяжелым фенотипом отсутствуют актуальные данные.

Note. SSD — standard deviation score; SD — standard deviation. $<^*>$ — one patient with severe MPS I phenotype has no relevant data.

Таблица 2. Распределение пациентов с различными клиническими формами МПС I в зависимости от патогенетической терапии
Table 2. Disposition of patients with various MPS I clinical forms according to pathogenetic therapy

Всего (n = 46)	ТГСК	ТГСК + ФЗТ	ФЗТ	Без терапии
	Кол-во (%)	Кол-во (%)	Кол-во (%)	Кол-во
Тяжелый фенотип МПС I (n = 35)	4 (100%)	13 (92,9%)	15 (60,0%)	3
Мягкий фенотип МПС I (n = 11)	–	1 (7,1%)	10 (92,9 %)	–

Примечание. ФЗТ — ферментозаместительная терапия, ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
 Note. ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy, HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation.

ТГСК проведена 18 пациентам (39,1%) с МПС I — 17 пациентам с тяжелым фенотипом и одному пациенту с мягким фенотипом (синдромом Гурлер–Шейе). Четверем пациентам проведена ТГСК без назначения ФЗТ.

ФЗТ получали 39 детей (84,6%) с МПС I, из них 13 пациентам с тяжелым фенотипом и одному пациенту с мягким фенотипом ФЗТ инициирована до проведения ТГСК, 3 ребенка с тяжелым фенотипом получали ФЗТ после проведения ТГСК в связи с низкой активностью фермента. На момент включения в исследование 3 пациента после установления диагноза находились в процессе получения патогенетической терапии (табл. 2).

Возраст начала ФЗТ у пациентов с тяжелым фенотипом варьировал от 3,3 мес до 13 лет, возраст инициации ФЗТ у пациентов с мягким фенотипом варьировал от 1 года 11 мес до 17 лет. Позднее начало ФЗТ у части пациентов обусловлено отсутствием методов патогенетической терапии на момент постановки диагноза.

Возраст проведения ТГСК варьировал от 1 года 3 мес до 3 лет 6 мес у пациентов с синдромом Гурлер. Одному пациенту с мягким фенотипом ТГСК проведена в возрасте 2 лет.

В группе пациентов, которым проводилась ТГСК в сочетании с ФЗТ, 12 детям ФЗТ начата до проведения ТГСК с последующей отменой ФЗТ, из них 11 пациентам с тяжелым фенотипом и одному ребенку с мягким фенотипом, соответствующим синдрому Гурлер–Шейе. Трем детям с синдромом Гурлер ФЗТ проводилась после ТГСК, из них один ребенок получал ФЗТ и до, и после ТГСК.

Задержка роста выявляется как при тяжелых, так и при мягких фенотипах МПС I, в связи с чем сравнение показателей роста проводилось между группами пациентов в зависимости от патогенетической терапии.

При сравнении показателей роста между группами пациентов, получавших ФЗТ, ТГСК и сочетание ФЗТ + ТГСК, с помощью попарного сравнения групп по методу Манна–Уитни выявлены статистически значимые более низкие показатели SD (стандартного отклонения) роста ($p = 0,003$) у пациентов, получавших ФЗТ, по сравнению с пациентами, которым проводилась сочетанная терапия ФЗТ + ТГСК (рис. 3).

После назначения патогенетической терапии — ТГСК или ФЗТ с последующей ТГСК — у большинства пациентов с тяжелым фенотипом отмечается положительная динамика по показателям роста.

Состояние суставной системы у пациентов с МПС I оценивалось в зависимости от вида патогенетической терапии: ФЗТ — для мягких фенотипов, ТГСК и ФЗТ в сочетании с ТГСК — для тяжелого фенотипа.

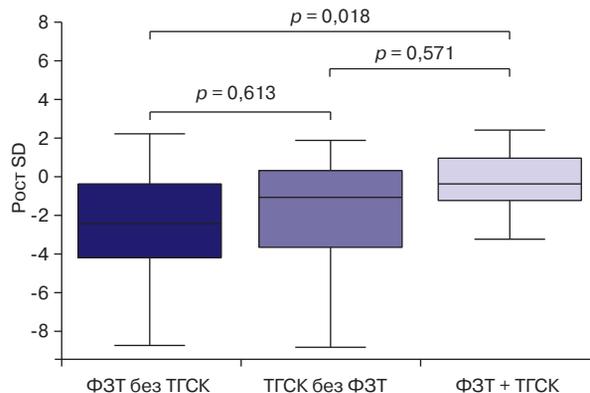
Все пациенты с синдромом Гурлер, которым проведена ТГСК без инициации ФЗТ ($n = 4$), имели поражение локтевых, плечевых, лучезапястных суставов и мелких

суставов кисти (рис. 4). Стеноз шейного отдела позвоночника выявлен у одного пациента.

При сравнении поражения суставов у пациентов с тяжелым фенотипом в зависимости от вида проводимой

Рис. 3. Показатели роста (SD) у пациентов с МПС I в зависимости от терапии

Fig. 3. Growth rates (SD) in patients with MPS I according to therapy



Примечание. SD (standard deviation) — стандартное отклонение. ФЗТ — ферментозаместительная терапия; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
 Note. SD — standard deviation. ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy, HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation.

Рис. 4. Поражение суставов у пациентов с тяжелым фенотипом в зависимости от терапии

Fig. 4. Joints damage in patients with severe MPS I phenotype according to therapy



Примечание. ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.
 Note. HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 3. Поражение суставов у пациентов с тяжелым фенотипом в зависимости от терапии**Table 3.** Joints damage in patients with severe MPS I phenotype according to therapy

Поражение		ФЗТ + ТГСК		ФЗТ		p
		Кол-во n = 13	%	Кол-во n = 15	%	
Стеноз шейного отдела позвоночника	нет	11	84,6	5	33,3	0,018
	да	2	15,4	10	66,7	
Плечевые суставы	нет	3	23,1	3	20,0	0,577
	да	10	76,9	12	80,0	
Локтевые суставы	нет	0	0	2	13,3	0,299
	да	13	100,0	13	86,7	
Лучезапястные суставы	нет	3	23,1	2	13,3	0,510
	да	10	76,9	13	86,7	
Мелкие суставы кисти	нет	2	15,4	2	13,3	0,712
	да	11	84,6	13	86,7	
Патология тазобедренных суставов	нет	10	76,9	8	53,3	0,118
	1	2	15,4	0	0	
	2	1	7,7	7	46,7	
Коленные суставы	нет	2	15,4	2	13,3	0,229
	да	11	84,6	13	86,7	

Примечание. ФЗТ — ферментозаместительная терапия; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy, HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation.

мой терапии статистически значимых различий не выявлено (табл. 3).

В группе пациентов с тяжелым фенотипом стеноз шейного отдела позвоночника диагностирован у 13 (40,6%) детей и статистически реже встречался у пациентов в группе ТГСК в сочетании с ФЗТ по сравнению с больными, получавшими только ФЗТ ($p = 0,018$). Наиболее часто поражение тазобедренных суставов встречалось у детей с тяжелым фенотипом, получавших ФЗТ (46,7%), у детей после ТГСК в сочетании с ФЗТ патология тазобедренных суставов выявлена в 34,4% случаев. Контрактуры плече-

вых, локтевых, лучезапястных суставов и мелких суставов кисти выявлены у большинства пациентов — независимо от проводимой терапии.

Частота стеноза шейного отдела позвоночника в группе с выявленной мутацией с.208С>Т в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *IDUA* достоверно реже встречалась у пациентов, получавших ТГСК в комбинации с ФЗТ по сравнению с детьми, получавшими монотерапию ФЗТ (точный критерий Фишера) ($p = 0,019$) (рис. 5).

В группе пациентов с мягкими формами, получавших ФЗТ, наиболее часто выявлялось поражение локтевых, лучезапястных суставов, коленных суставов и мелких суставов кисти — в 90% случаев (табл. 4).

Контрактуры плечевых суставов наблюдались у 70% детей, патология тазобедренных суставов — у 50%, стеноз шейного отдела — у 50%. У одного ребенка с мягким фенотипом, которому проведена ТГСК с предварительной ФЗТ, отмечалось поражение локтевых, лучезапястных, коленных, тазобедренных суставов, мелких суставов кисти и стеноз шейного отдела позвоночника.

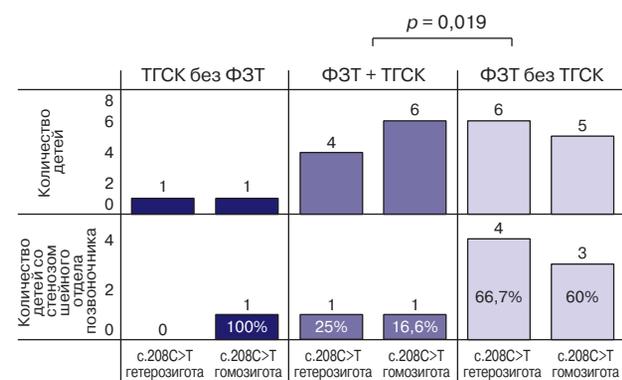
ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Все пациенты с МПС I имели патологию опорно-двигательного аппарата. Прогрессирующее накопление в лизосомах гликозаминогликанов наряду с поражением многих систем и органов вызывает тяжелую патологию костно-суставной системы. Эти изменения часто проявляются на ранних стадиях заболевания. У наших пациентов медиана возраста дебюта костных изменений составила 1,0 (0,6; 1,5), в основном за счет пациентов с синдромом Гурлер. Сочетанная терапия (ТГСК + ФЗТ) приводила к улучшению физического развития пациентов даже с тяжелым фенотипом заболевания. Также комбинированная терапия привела к снижению частоты стеноза

Рис. 5. Стеноз шейного отдела позвоночника у пациентов с МПС I в зависимости от данных молекулярно-генетического обследования и проводимой терапии

Fig. 5. Cervical stenosis in patients with MPS I according to the data from molecular genetic testing and therapy



Примечание. ФЗТ — ферментозаместительная терапия; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Note. ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy, HSCT (ТГСК) — hematopoietic stem cell transplantation.

Таблица 4. Поражение суставов у пациентов с мягкими фенотипами, получавших ФЗТ**Table 4.** Joints damage in patients with mild phenotype and administrated with ERT

ФЗТ		Кол-во n = 10	%
Стеноз шейного отдела позвоночника	нет	5	50
	да	5	50
Плечевые суставы	нет	0	30
	да	7	70
Локтевые суставы	нет	1	10
	да	9	90
Лучезапястные суставы	нет	1	10
	да	9	90
Мелкие суставы кисти	нет	1	10
	да	9	90
Патология тазобедренных суставов	нет	5	50
	1 сустав	2	20
	2 сустава	3	30
Коленные суставы	нет	1	10
	да	9	90

Примечание. ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

Note. ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy.

в шейном отделе позвоночника и патологии тазобедренного сустава.

Ограничения исследования

1. Размер выборки: ограничением исследования является небольшая выборка пациентов в связи с тем, что данная группа заболеваний является крайне редкой.
2. Репрезентативность выборки и полученных результатов на генеральную совокупность больных МПС I.
3. Качество информации, использованной для описания основного результата исследования.
4. Сопоставимость сравниваемых групп.

Интерпретация результатов исследования

Задержка физического развития и патология суставов выявляется у пациентов как при тяжелых, так и при легких фенотипах МПС I. Низкорослость вызвана нарушением запрограммированного созревания хондроцитов на уровне ростовой пластинки и является общей чертой всех типов МПС, хотя может быть менее выраженной при мягких формах МПС [14].

По данным проведенного нами исследования, очень низкий рост (менее -3 SD) наблюдался у 19 детей (42,2% случаев), преимущественно это были пациенты с синдромами Гурлер и Гурлер–Шейе. При этом следует отметить, что более низкий рост наблюдался у пациентов, получавших ФЗТ, по сравнению с детьми, получавшими ФЗТ в сочетании с ТГСК, что согласуется с литературными источниками ($p = 0,018$). Выраженный дефицит массы тела наблюдался у 45,7% с МПС I. При сравнении показателей физического развития между группами пациентов, получавших ФЗТ, ТГСК и сочетание ФЗТ + ТГСК, с помощью попарного сравнения групп по методу Манна–Уитни выявлены статистически значимые более низкие показатели SD роста ($p = 0,003$) у пациентов, получавших ФЗТ, по сравнению с пациентами, которым проводилась сочетан-

ная терапия ФЗТ + ТГСК. Сочетанную терапию получали дети с тяжелым фенотипом, а ФЗТ в основном проводилась у пациентов с мягким фенотипом заболевания.

Оценка показателей роста у пациентов, получавших патогенетическую терапию, проводилась в различных исследованиях. Как ТГСК, так и ФЗТ оказывают положительное влияние на динамику роста пациентов с МПС I [15]. В настоящее время активно изучается влияние различных методов патогенетической терапии на поражение костно-суставной системы у пациентов с МПС I — как с тяжелым, так и с легким фенотипами. Исследования показали, что в течение 1 года после проведения ТГСК происходит нормализация скорости роста пациентов. Рост пациентов с МПС I после проведения ТГСК был выше, чем у больных, не получивших этого лечения, однако оставался значительно ниже, чем нормальный рост детей данного возраста [15]. ТГСК — как без ФЗТ, так и в сочетании с ФЗТ — значительно улучшает состояние пациентов, их качество жизни, нормализует содержание ГАГ, предотвращает тяжелое поражение центральной нервной системы, нормализует ряд соматических проявлений заболевания. Однако даже после проведения ТГСК у пациентов остаются и даже прогрессируют клинические проявления со стороны костно-суставной системы, ЛОР-органов, патология глаз, что приводит к необходимости оперативных вмешательств [13]. ФЗТ при МПС I эффективно воздействует на многие его соматические проявления, однако рекомбинантные ферменты не проникают через гематоэнцефалический барьер. В связи с этим для лечения синдрома Гурлер используют ТГСК. Однако в большинстве случаев ФЗТ применяется для улучшения состояния данной группы пациентов перед ТГСК [1]. По данным М. Sifuentes и соавт., положительная динамика роста была отмечена у пациентов, получавших ФЗТ в течение 6 лет с началом терапии в допубертатном

периоде. Средняя прибавка в росте составила 27% по сравнению с исходным уровнем [16].

Л.Е. Polgreen и соавт. для оценки эффективности применения ларонидазы у пациентов с МПС I после ТГСК провели двухлетнее открытое пилотное исследование, включавшее 10 пациентов в возрасте 5–13 лет, которым начата ФЗТ через 2 и более лет после донорской ТГСК. В результате исследования выявлено статистически значимое улучшение роста у двух пациентов в возрасте до 8 лет [13]. Положительная динамика при сочетанном применении ТГСК с последующей ФЗТ была выявлена у 10-летней пациентки с МПС I. В результате исследования показано, что применение ФЗТ в течение 18 мес после проведения ТГСК привело к уменьшению компрессии спинного мозга, улучшению

В проведенном нами исследовании было отмечено, что частота стеноза шейного отдела позвоночника в группе пациентов, получавших ФЗТ, была выше, чем у детей с проведенной ТГСК в комбинации с ФЗТ. Однако следует отметить, что выборка пациентов со стенозом шейного отдела позвоночника была достаточно небольшой, поэтому необходимо продолжить исследования.

Изучение влияние различных видов патогенетической терапии на патологию суставов у пациентов с МПС I является актуальным и важным для качества жизни детей с этим заболеванием. По данным нескольких исследований, было показано, что ФЗТ оказывает положительное влияние на подвижность плечевых суставов [11, 18]. Увеличение подвижности плечевых суставов также выявлено у пациентов с тяжелым фенотипом после проведения ТГСК [15, 19].

По данным проведенного нами исследования, не выявлено статистически достоверных различий в поражении суставов между группами пациентов, получавших ТГСК, ФЗТ и ТГСК в сочетании с ФЗТ. Однако отмечено, что патология тазобедренных суставов наблюдалась у 48% детей с синдромом Гурлер, получавших только ФЗТ, по сравнению с 28,6% пациентов, получавших ТГСК в сочетании с ФЗТ.

Отставание роста и патология костно-суставной системы выявляются у большинства пациентов, получавших патогенетическую терапию. Было высказано предположение, что это происходит из-за пониженной способности фермента проникать в эпифизарную пластинку, а также вследствие нарушения дифференцировки хондроцитов. В связи с этим ГАГ продолжают накапливаться в тканях, а поражение костно-суставной системы — прогрессировать. На линии клеток-предшественников остеобластов мыши, полученных из основания черепа, было показано, что поглощение экзогенной идуронатсульфатазы данными клетками было ниже, чем фибробластами [18].

Снижению роста также способствует кифоз, который выявляется у пациентов с МПС I. У пациентов после ТГСК также отмечаются прогрессирование патологии тазобедренных суставов, вальгусная деформация нижних конечностей, грудопоясничный кифоз и сколиоз [15].

Кроме того, ФЗТ не оказывает значительного влияния на состояние костно-суставной системы, однако при ини-

циации в раннем возрасте может предотвратить тяжелое поражение скелетной системы и суставов [20]. Это подтверждает и наше исследование. Мы наблюдаем семью, где есть двое больных сибсов с легким фенотипом МСП I. Старшей девочке синдром Шейе подтвердили в возрасте 11 лет, а ФЗТ начали в 12 лет. Перед началом терапии девочка имела контрактуры крупных и мелких суставов конечностей и выраженное поражение скелета по типу системного дизостоза. В связи с выявленным у старшей сестры заболеванием обследовали и брата девочки, и диагноз МПС I подтвердили в 3 г 9 мес. ФЗТ мальчик начал получать через 2 мес (в 3 года 11 мес). Через 4 года с момента инициации ФЗТ у ребенка имеются лишь минимальные ограничения подвижности в коленных суставах.

Перспективным направлением для предотвращения прогрессирования патологии костно-суставной системы является тканеспецифичная терапия, возможно, с использованием наночастиц, генотерапия [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение костно-суставной системы выявляется у всех пациентов с МПС I — как с легким, так и с тяжелым фенотипом. Патогенетическая терапия оказывает влияние на показатели физического развития пациентов, однако на состояние костно-суставной системы — минимальное, если терапия была начата несвоевременно. При ранней диагностике заболевания и раннем начале ФЗТ с последующей ТГСК (для тяжелых фенотипов) или только ФЗТ (для легких форм заболевания) у пациентов наблюдается минимальное поражение крупных и мелких суставов и положительная динамика массо-ростовых показателей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.В. Журкова

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

Е.Ю. Захарова

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

Н.В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

М.А. Солошенко

<https://orcid.org/0000-0002-6150-0880>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Villoria JG, Pajares S, Lopez RM, et al. Neonatal screening for inherited metabolic diseases in 2016. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(4):257–272. doi: 10.1016/j.spen.2016.11.001
- Giugliani R, Muschol N, Keenan HA, et al. Improvement in time to treatment, but not time to diagnosis, in patients with mucopolysaccharidosis type I. *Arch Dis Child*. 2021;106(7):674–679. doi: 10.1136/archdischild-2020-319040
- Opoka-Winiarska V, Jurecka A, Emeryk A, Tylki-Szymańska A. Osteoimmunology in mucopolysaccharidoses type I, II, VI and VII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(12):1813–1823. doi: 10.1016/j.joca.2013.08.001
- Poletto E, Pasqualini G, Giugliani R, et al. Worldwide distribution of common IDUA pathogenic variants. *Clin Genet*. 2018;94(1):95–102. doi: 10.1111/cge.13224
- Clarke LA, Giugliani R, Guffon N, et al. Genotype-phenotype relationships in mucopolysaccharidosis type I (MPS I): Insights from the International MPS I Registry. *Clin Genet*. 2019;96(4):281–289. doi: 10.1111/cge.13583
- Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Трудности диагностики легких форм мукополисахаридоза I типа: клинические наблюдения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 132–141. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, et al. Diagnostic Difficulties of Mucopolysaccharidosis Type I Mild Forms: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(2):132–141. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v19i2.2106
- Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr*. 2004;144(5 Suppl):27–34. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.052
- Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):133. doi: 10.1186/s13052-018-0550-5
- Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Ортопедическая патология у детей с мукополисахаридозом I типа // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 6. — С. 562–567. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Gevorkyan AK, et al. Orthopedic Pathology in Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2016;15(6):562–567. (In Russ).] doi: 10.1010.15690/vsp.v15i6.1652
- Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Поражение костной системы у больных с мукополисахаридозом I типа. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2016. — Т. 61. — № 4. — С. 114–120. [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Gevorkyan AK, et al. Skeletal system involvement in patients with mucopolysaccharidosis type I. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2016;61(4):114–120. (In Russ).] doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-114-120
- Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0184065. doi: 10.1371/journal.pone.0184065
- Trowbridge JM, Gallo RL. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology*. 2002;12(9):117R–125R. doi: 10.1093/glycob/cwf066
- Polgreen LE, Lund TC, Braunlin E, et al. Clinical trial of laronidase in Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Res*. 2020;87(1):104–111. doi: 10.1038/s41390-019-0541-2
- Silveri CP, Kaplan FS, Fallon MD, et al. Hurler syndrome with special reference to histologic abnormalities of the growth plate. *Clin Orthop*. 1991;(269):305–311.
- Hampe CS, Wesley J, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules*. 2021;11(2):189. doi: 10.3390/biom11020189
- Sifuentes M, Doroshov R, Hofst R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*. 2007;90(2):171–180. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.08.007
- Ferrara G, Maximova N, Zennaro F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation effects on spinal cord compression in Hurler. *Pediatr Transplant*. 2014;18(3):E96–E99. doi: 10.1111/ptr.12231
- Tsukimura T, Tajima Y, Kawashima I, et al. Uptake of a recombinant human α -L-iduronidase (laronidase) by cultured fibroblasts and osteoblasts. *Biol Pharm Bull*. 2008;31:1691–1695. doi: 10.1248/bpb.31.1691
- Tylki-Szymanska A, Marucha J, Jurecka A, et al. Efficacy of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(2):151–157. doi: 10.1007/s10545-010-9059-9
- Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: The important role of early treatment. *BMC Med Genet*. 2016;17:19. doi: 10.1186/s12881-016-0284-4
- Peck SH, Casal ML, Malhotra NR, et al. Pathogenesis and treatment of spine disease in the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2016;118(4):232–243. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.06.002

С.А. Курбатов^{1, 2, 3}¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация² ООО «Здоровый ребенок», Воронеж, Российская Федерация³ ООО «Семантик Хаб», Москва, Российская Федерация

Спинальная мышечная атрофия 5q под масками миопатии: 10 клинических случаев

Контактная информация:

Курбатов Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; врач-генетик высшей квалификационной категории, невролог, врач функциональной диагностики ООО «Здоровый ребенок»; главный медицинский советник по редким заболеваниям ООО «Семантик Хаб»

Адрес: 394066, Воронеж, Московский пр-т, д. 185а, e-mail: Kurbatov80@list.ru

Статья поступила: 06.09.2021, принята к печати: 17.12.2021

Обоснование. Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА 5q) — самое частое аутосомно-рецессивное наследственное нервно-мышечное заболевание, для диагностики которого используют молекулярно-генетические исследования, позволяющие подтвердить только СМА 5q. Клиническая картина и результаты параclinical исследований могут перекрываться с наследственными первично-мышечными заболеваниями, затрудняя диагностику и отдалая применение патогенетического лечения при СМА 5q. **Описание клинического случая.** Приведено клиническое описание 10 больных со СМА 5q в возрасте от 3 мес до 25 лет с разной степенью выраженности проксимального тетрапареза, атрофией скелетной мускулатуры и угнетением сухожильных рефлексов. У 3 больных в возрасте до 2 лет с миогенным паттерном при игольчатой электромиографии (иЭМГ) в латеральной мышце бедра и у 7 больных старше 2 лет с повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) сыворотки крови ошибочно проводили поиск наследственных первично-мышечных заболеваний на протяжении периода от 1 мес до 12 лет. После медико-генетического консультирования на основании темпов течения заболевания и клинических признаков заподозрена и подтверждена СМА 5q. **Заключение.** При вялом проксимальном тетрапарезе в сочетании с миогенным паттерном при иЭМГ у детей раннего возраста или в комбинации с повышением КФК при позднем дебюте на первой линии необходимо проводить дифференциальную диагностику с СМА 5q в связи с возможностью патогенетического лечения.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, СМА 5q, ген SMN1, игольчатая ЭМГ, КФК

Для цитирования: Курбатов С.А. Спинальная мышечная атрофия 5q под масками миопатии: 10 клинических случаев. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(6S):576–580. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2365

ОБОСНОВАНИЕ

Спинальная мышечная атрофия, ассоциированная с длинным плечом хромосомы 5 (СМА 5q), — орфанное наследственное заболевание с неуклонно прогрессирующей слабостью скелетной мускулатуры, приводящей

к снижению продолжительности жизни. СМА 5q — самое частое аутосомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание с носительством болезни 1 на 36 в российской популяции и примерной панэтнической заболеваемостью 1 на 11000 новорожденных [1, 2, 3]. Причина

Sergei A. Kurbatov^{1, 2, 3}¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation² “Zdorovii Rebenok, Ltd”, Voronezh, Russian Federation³ Semantic Hub SARL, Moscow, Russian Federation

Spinal Muscular Atrophy 5q under the Mask of Myopathy: 10 Clinical Cases

Background. Spinal muscular atrophy 5q (SMA 5q) is the most frequent autosomal recessive hereditary neuromuscular disease. Molecular genetic testing is used for SMA diagnosis, and it can confirm only SMA 5q. The clinical findings and results of paraclinical studies may overlap with hereditary myopathies making the diagnosis difficult and delaying the administration of pathogenetic treatment for SMA 5q. **Clinical case description.** Clinical description of 10 patients with SMA 5q aged from 3 months to 25 years with different severity of proximal tetraparesis, skeletal muscular atrophy and tendon reflexes depression is given. 3 patients under 2 years of age with myopathic motor unit action potentials (MUAPs) pattern on needle electromyography (EMG) in lateral vastus muscle and 7 patients over 2 years of age with increased levels of serum creatine kinase (CK) were mistakenly diagnosed for inherited myopathies for the period from 1 month to 12 years. After the genetic counselling based on the disease course and clinical findings it was suspected and later confirmed SMA 5q. **Conclusion.** In case of flaccid proximal tetraparesis associated with myopathic MUAPs pattern on needle EMG in young children or with increased CK levels at late manifestation it is crucial to perform differential diagnosis of SMA 5q since there are options of pathogenetic therapy.

Keywords: spinal muscular atrophy, SMA 5q, SMN1 gene, needle EMG, creatine kinase

For citation: Kurbatov Sergei A. Spinal Muscular Atrophy 5q under the Mask of Myopathy: 10 Clinical Cases. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2021;20(6S):576–580. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2365

СМА 5q в патогенных изменениях двух аллелей гена фактора выживания моторного нейрона 1 (*SMN1*), приводящих к дефициту одноименного белка и поражению преимущественно α -мотонейронов центральной нервной системы [3, 4]. В 95% случаев причина СМА 5q — делеция экзона 7 или 7/8 двух аллелей гена *SMN1* [4, 5].

Выделяют 5 типов СМА 5q, где тип 0 — самый тяжелый, со снижением шевеления внутриутробного ребенка и гибелью в неонатальном периоде, а тип 4 — относительно благоприятный вариант течения болезни с минимальным моторным дефицитом и средней продолжительностью жизни [3]. До 70% всех случаев СМА 5q приходится на тип 1 и 2 с дебютом в первые месяцы после рождения, быстро прогрессирующим моторным дефицитом и ранним летальным исходом [6]. СМА 5q типов 1 и 2 являются основными причинами младенческой смертности от генетических заболеваний [7].

В декабре 2016 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) зарегистрировало первый препарат на основе антимыслового олигонуклеотида (нусинерсен) для лечения детей и взрослых с СМА 5q. Препарат позволил изменить естественное течение заболевания, минимизируя моторные нарушения при своевременном начале лечения [8]. В России нусинерсен одобрен в августе 2019 г. и включен в клинические рекомендации как препарат для патогенетической медикаментозной терапии до и после манифестации СМА 5q [9]. Для достижения лучшего клинического ответа рекомендовано начинать патогенетическую терапию сразу после постановки диагноза [10].

Симптомы СМА 5q — прогрессирующий вялый проксимальный тетрапарез, угнетение сухожильных рефлексов — сопровождают большинство наследственных (более 800) и приобретенных заболеваний при поражении разных уровней нервно-мышечной системы [1, 11, 12]. Использование массового параллельного секвенирования генома позволяет одним исследованием анализировать все интересующие гены любой гетерогенной группы, включая большинство наследственных первично-мышечных заболеваний, но не СМА 5q [13, 14]. Молекулярно-генетические методы, направленные на определение копий экзона 7 или 7/8 гена *SMN1*, позволяют диагностировать исключительно СМА 5q. Отсутствие настороженности в отношении СМА 5q и выбора таргетного (целевого) ДНК-анализа оставляет больных без диагноза и возможности раннего старта патогенетической терапии [5, 10]. Задержка диагностики СМА 5q отмечается повсеместно и составляет в среднем 3,6; 14,3 и 43,6 мес для типов 1, 2 и 3 соответственно [15, 16]. В случае нервно-мышечных заболеваний для выбора ДНК-исследования необходимо определиться с уровнем поражения. С этой целью применяются игольчатая электромиография (иЭМГ) и анализ уровня креатинфосфокиназы (КФК) сыворотки крови [17, 18]. Обнаружение миогенного паттерна при иЭМГ и повышение уровня КФК характерны для первично-мышечных заболеваний [17, 18]. Однако при быстром течении и на поздних стадиях СМА 5q паттерн при иЭМГ напоминает миогенный [19]. Кроме того, при хроническом течении СМА 5q может повышаться КФК сопоставимо с мышечными дистрофиями. В России описание случаев СМА 5q с повышением уровня КФК и миогенным паттерном при иЭМГ ранее не публиковали. В связи с этим чрезвычайно важным является информирование клинических специалистов о возможности оптимизации диагностики СМА 5q.

ОПИСАНИЕ СЕРИИ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

За 17-летний период работы автора в Воронежском областном клиническом консультативно-диагностическом центре (2004–2011 гг., 2014–2020 гг.), а также

в медицинских центрах «Диагностика плюс» (Воронеж, 2008–2020 гг.) и «Здоровый ребенок» (Воронеж, 2020–2021 гг.) диагностировано 87 случаев СМА 5q, из которых в 12 (13,8%) выявлен миогенный паттерн при иЭМГ или высокий уровень КФК. Все случаи болезни подтверждены молекулярно-генетическими исследованиями в лабораториях ООО «Центр Молекулярной Генетики» (Москва), МГНЦ им. Н.П. Бочкова (Москва) и ООО «Геномед» (Москва). Ниже представлено описание результатов иЭМГ и КФК 10 больных, двое больных 58 и 38 лет и с дебютом после 21 года в выборку исследования не включены.

Для уточнения диагноза на прием обратились родители или сами пациенты с подозрением на наследственное первично-мышечное заболевание. Возраст дебюта, основные клинические проявления и результаты проведенных ДНК-исследований при наблюдении по месту жительства представлены в табл. 1. Все больные (самостоятельно или со слов родителей) на момент консультирования предъявляли жалобы на прогрессирующую слабость и потерю двигательных навыков, при раннем возрасте дебюта отмечалось наиболее быстрое прогрессирование. Появление и нарастание мышечной гипотонии, обеднение объема активных движений в конечностях и ослабление экскурсии грудной клетки при дыхании наблюдались с 2 мес у № 1, с 5 мес — у № 2 и № 3, с 15 мес — у больных № 4 и № 5. Потеря двигательных навыков при их наличии в виде неспособности удерживать голову при отклонении от вертикальной оси и сидеть без опоры отмечены к 3 мес у № 1, к 9 мес — у № 2 и № 3, к 2 годам — у больных № 4 и № 5. У всех детей в возрасте до 4,4 года при осмотре отмечалась куполообразная деформация грудной клетки. У больных № 6, 7, 8, 9 и 10 с дебютом после 2 лет симптомы проксимальной слабости нарастали медленно, и на момент осмотра все могли ходить без опоры и обслуживать себя самостоятельно.

Во всех родословных при сборе генеалогического анамнеза не установлено повторных случаев заболевания. Данные перинатального анамнеза, собранные из медицинской документации, свидетельствовали в пользу нормального течения беременности у матерей, в двух случаях родоразрешение плановым кесаревым сечением по показаниям со стороны матери. Во всех случаях по шкале APGAR дети набирали не ниже 7 баллов и имели в соответствии с возрастом нормальное моторное развитие до дебюта заболевания.

При обследовании основу клинической симптоматики составили вялый проксимальный тетрапарез и атрофии, ослабление или сухожильная арефлексия (у 9), деформация грудной клетки или сколиоз (у 8), дрожание пальцев вытянутых рук (у 8), фасцикуляции языка и/или скелетной мускулатуры (у 7). При возможности ходить у всех «утиная» походка, лестничное вставание с корточек. Из них у 4 — укорочение или ретракция ахилловых сухожилий, у 3 — псевдогипертрофия икроножных мышц. Все дети в возрасте до 5 лет с отрицательно окрашенной эмоциональной реакцией на осмотр.

Результаты игольчатой ЭМГ и КФК

Первая иЭМГ из латеральной мышцы бедра и анализ глазного уровня КФК проводились больным по месту жительства при обращении к врачу после дебюта слабости. При проведении иЭМГ больным в возрасте до 5 лет из 6 больных у 2 в протоколе отмечено укорочение длительности и амплитуды потенциалов двигательных единиц (ПДЕ) по миогенному типу, у 4 выявлен сочетанный паттерн без возможности определить уровень поражения. У больных в возрасте до 2 лет уровень КФК колебался в диапазоне от 115 до 153 Ед/л. Однако у одного больного в период острой пневмонии с высокой температурой уровень КФК повысился до 309 Ед/л; при повторном исследовании (через 2 нед)

Таблица 1. Клиническая характеристика больных со SMA 5q на момент медико-генетической консультации
Table 1. Clinical characteristics of patients with SMA 5q at the time of genetic counselling

№	Тип SMA	Пол	Возраст дебюта	Диагноз при направлении (проведенные исследования)	Возраст постановки диагноза (длительность задержки)	Основные проявления при консультировании
1	1	ж	2 мес	Миопатия тип? (активность α-глюкозидазы)	3 мес (1 мес)	Фасцикуляции языка, брюшной тип дыхания, куполообразная деформация грудной клетки, при тракции за руки запрокидывание головы назад, сухожильные рефлексы не снижены, отрицательная эмоциональная реакция на осмотр
2	1	м	5 мес	Врожденная мышечная дистрофия тип? (СНП на панель 82 метаболических миопатий и ПКМД)	1 год (6 мес)	Фасцикуляции языка, дрожание пальцев рук, брюшной тип дыхания, куполообразная деформация грудной клетки, сухожильная арефлексия, не удерживает голову, выраженная гипотония, грубый вялый, преимущественно проксимальный, тетрапарез, отрицательная эмоциональная реакция на осмотр
3	1	м	6 мес	Миопатия тип? (активность α-глюкозидазы)	1,3 года (9 мес)	Фасцикуляции языка, дрожание пальцев рук, брюшной тип дыхания, куполообразная деформация грудной клетки, выраженная гипотония, сухожильная арефлексия, не удерживает голову, не переворачивается, грубый вялый, преимущественно проксимальный, тетрапарез
4	2	ж	16 мес	Врожденная мышечная дистрофия тип? (СНП на панель 82 метаболических миопатий и ПКМД)	3 года (1,5 года)	Дрожание пальцев рук, куполообразная деформация грудной клетки, может сидеть с опорой, не стоит, сухожильная гипорефлексия, вялый проксимальный тетрапарез, гипотрофия мышц бедер
5	2	м	15 мес	Врожденная мышечная дистрофия тип? (СНП на панель нервно-мышечных заболеваний включающих 391 ген)	4,4 года (3 года)	Фасцикуляции языка и скелетных мышц, дрожание пальцев рук, куполообразная деформация грудной клетки, сколиоз грудного отдела позвоночника, может сидеть с опорой, не стоит, сухожильная арефлексия, вялый проксимальный тетрапарез, гипотрофия мышц плеча и бедер, укорочение ахилловых сухожилий
6	3	ж	2	ПКМД тип? (СНП на панель 82 метаболических миопатий и ПКМД)	12,2 года (10 лет)	Сколиоз грудного отдела позвоночника, «утиная» походка, лестничное вставание с корточек, арефлексия коленных сухожильных рефлексов, вялый проксимальный тетрапарез, гипотрофия мышц бедер
7	3	м	2	Мышечная дистрофия Дюшенна? (анализ делеций и дупликаций в гене DMD, СНП на панель 15 мышечных дистрофий)	14,8 года (12 лет)	Фасцикуляции языка и скелетных мышц, дрожание пальцев рук, «утиная» походка, лестничное вставание с корточек, сухожильная гипорефлексия, вялый проксимальный тетрапарез, гипотрофия мышц плеч и бедер, выраженной слева, укорочение левой ноги на 3 см, псевдогипертрофия икроножных мышц, ретракция ахилловых сухожилий
8	3	м	8	Мышечная дистрофия тип?	18 лет (10 лет)	Фасцикуляции языка и скелетных мышц, дрожание пальцев рук, «утиная» походка, лестничное вставание с корточек, сухожильная гипорефлексия, вялый проксимальный тетрапарез, гипотрофия мышц плеч и бедер, псевдогипертрофия икроножных мышц, ретракция ахилловых сухожилий
9	3	м	13	Мышечная дистрофия Беккера? (анализ делеций и дупликаций в гене DMD)	24,2 года (11 лет)	Кифосколиоз грудного отдела, фасцикуляции мышц плечевого пояса, дрожание пальцев рук, «утиная» походка, с корточек не встает, сухожильная арефлексия, кроме ахилловых, выраженный вялый проксимальный тетрапарез с преобладанием слева, атрофия мышц плеч и бедер выраженной слева, псевдогипертрофия икроножных мышц, ретракция ахилловых сухожилий
10	3	м	11	ПКМД? (СНП на панель 15 мышечных дистрофий)	25,4 года (14 лет)	Кифосколиоз грудного отдела, дрожание пальцев рук, «утиная» походка, с корточек не встает, сухожильная арефлексия, кроме ахилловых, выраженный вялый проксимальный и умеренный дистальный тетрапарез с преобладанием слева, диффузные атрофии скелетных мышц выраженной слева, укорочение ахилловых сухожилий

Примечание. м/ж — пол больного (мужской, женский). SMA — спинальная мышечная атрофия; СНП — секвенирование нового поколения; ПКМД — пояснично-конечностная мышечная дистрофия; DMD — ген дитрофина.

Note. m/f (м/ж) — patient gender (male, female). SMA (CMA) — spinal muscular atrophy; NGS — next generation sequencing; LGMD (ПКМД) — limb-girdle muscular dystrophy; DMD — dystrophin gene.

Таблица 2. Первые результаты иЭМГ и анализа уровня КФК больных с СМА 5q
Table 2. First results of needle EMG and CK tests in patients with SMA 5q

№	иЭМГ (возраст проведения)	КФК, Ед/л (норма < 190) (возраст проведения)
1	Сочетанный (2,5 мес)	н/д
2	Миогенный (8 мес)	115 (1 год)
3	Миогенный (1 год)	198 (1 год)
4	Сочетанный (3 года)	309/153* (2 года)
5	Сочетанный (4 года)	241 (3 года)
6	Сочетанный (5 лет)	1678 (3 года)
7	н/д	1060 (3 года)
8	н/д	1601 (9 лет)
9	Нейрогенный (16 лет)	1102 (14 лет)
10	Нейрогенный (18 лет)	4050 (14 лет)

Примечание. иЭМГ — игольчатая электромиография; н/д — нет данных. <*> — уровень КФК при повторном (вне провоцирующих факторов) определении через 2 нед.

Note. needle EMG (ЭМГ) — needle electromyography; N/A (н/д) — no data available. <*> — CK level at repeated tests (without any triggering factors) after 2 weeks.

вне провоцирующих факторов уровень КФК находился в пределах референсных значений (норма < 190 Ед/л), составив 153 Ед/л. Высокий уровень КФК и нейрогенный паттерн отмечены у всех больных старше 3 лет (табл. 2).

Предварительный диагноз

В медицинском учреждении по месту жительства на основании клиническо-параclinical данных (вялый проксимальный тетрапарез, арефлексия/гипорефлексия, повышение уровня КФК, миогенный паттерн при иЭМГ) в первую очередь проводили поиск наследственных первично-мышечных заболеваний, которые не подтвердились после ДНК-диагностики (см. табл. 1). В итоге больные направлялись для уточнения диагноза. В результате медико-генетического консультирования заподозрен и в последующем подтвержден диагноз СМА 5q с выявлением в двух аллелях делеций экзонов 7 или 7/8 в гене *SMN1*.

Динамика и исходы

Больным № 3 и № 5 после установления диагноза СМА 5q было назначено патогенетическое лечение. История развития заболевания у больных № 1, 2, 4 и 8 неизвестна в связи с потерей контакта с родителями, диагноз был поставлен до регистрации в России препарата для патогенетического лечения. Больные № 6, 7, 9 и 10 на момент написания рукописи находятся на стадии оформления патогенетического лечения. Всем больным установлен тип СМА 5q (см. табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В эру патогенетической терапии динамически совершенствуются подходы и алгоритмы, направленные на раннюю диагностику преимущественно курабельных наследственных заболеваний, к которым относятся и СМА 5q. Это обусловлено максимальной эффективностью терапии, как правило, на досимптоматической стадии или в дебюте заболевания [10, 20].

Неонатальный скрининг позволяет досимптоматически выявить СМА 5q, и на момент написания рукописи обсуждается включение заболевания в скрининг [21]. Диагностика больных на ранней симптоматической стадии — крайне непростая задача. Фенотип синдрома «вялого ребенка», проксимального тетрапареза и/или слабости мышц шеи в сочетании с миогенным или сочетанным паттерном при иЭМГ, как у больных № 1, 2, 3, 4 и 5, неотличим от врожденных миопатий, врожденных мышечных дис-

трофий, гликогенозов и поясно-конечностных миастений [22, 23]. Однако при врожденных миопатиях и миастениях не описывают фасцикуляции и быстрое прогрессирование заболевания, а для гликогенозов и врожденных мышечных дистрофий отсутствие повышения КФК скорее исключение из правил [22–24]. Митохондриальная миопатия, ассоциированная с геном *TK2*, может протекать подобно фенотипу СМА 5q и с ранним летальным исходом без лечения, в то же время повышение лактата и КФК — дискриминирующий признак в пользу митохондриальной миопатии [25]. При позднем дебюте с медленно прогрессирующим проксимальным тетрапарезом, «утиной» походкой, лестничным вставанием, арефлексией/гипорефлексией сухожильных рефлексов, с или без псевдогипертрофии икроножных мышц в сочетании со значительным повышением КФК, как у больных № 6, 7, 8, 9 и 10, СМА 5q перекрывается с дистрофиями, поясно-конечностными мышечными дистрофиями и гликогенозами [22, 23]. В таких случаях фасцикуляции и нейрогенный паттерн при иЭМГ должны насторожить врача, однако при СМА 5q они встречались не всегда, затрудняя дифференциальную диагностику. Необходимо отметить, что, по данным представленной работы, более 10% больных СМА 5q может скрываться под масками первично-мышечных заболеваний. Таким образом, осведомленность специалиста по данной проблеме позволит сократить время до постановки диагноза, избегая инвалидизации и ранней летальности при СМА 5q.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют заключить, что при раннем дебюте заболевания и отсутствии повышения уровня КФК достаточно клинического подозрения на СМА 5q для проведения ДНК-исследования на предмет обнаружения делеций экзонов 7 или 7/8 гена *SMN1*. При позднем дебюте с вялым проксимальным тетрапарезом и хроническом течении заболевания данные клинического обследования, иЭМГ и уровня КФК позволяют выбрать оптимальную последовательность молекулярно-генетических исследований. В первую очередь необходимо обследовать на СМА 5q, болезнь Помпе, дистрофинопатию — заболевания с возможностью патогенетического лечения.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Перед проведением медико-генетического консультирования родитель или другой законный представитель больного или сам больной в возрасте старше 14 лет полу-

чали необходимые разъяснения и подписывали информированное добровольное согласие на использование данных обследования и лечения в научных целях.

INFORMED CONSENT

Parents, legal representatives, or the patients themselves (over the age of 14) received all the necessary explanations before genetic counselling and signed voluntary written informed consent on use of any diagnostics and treatment data for scientific purposes.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol*. 2011;68(8):979–984. doi: 10.1001/archneurol.2011.74
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, Incidence and Carrier Frequency of 5q-Linked Spinal Muscular Atrophy — A Literature Review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8
3. Забненкова В.В., Шагина О.А., Поляков А.В. Результаты анализа носительства спинальной мышечной атрофии с использованием новой медицинской технологии «Количественный метод детекции числа копий генов локуса СМА» // *Медицинская генетика*. — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 18–23. [Zabnenkova VV, Shchagina OA, Polyakov AV. Carrier screen of spinal muscular atrophy using a new medical technology “Quantitative detection methods of copy number analysis of SMA locus genes”. *Medical Genetics*. 2016;15(2):18–23. (In Russ).] doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-2-18-23
4. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155–165. doi: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
5. Забненкова В.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В. Проксимальная спинальная мышечная атрофия типов I–IV: особенности молекулярно-генетической диагностики // *Нервно-мышечные болезни*. — 2013. — № 3. — С. 27–31. [Zabnenkova VV, Dadali EL, Polyakov AV. Proximal spinal muscular atrophy types I-IV: Specific features of molecular genetic diagnosis. *Neuromuscular Diseases*. 2013;(3):27–31. (In Russ).] doi: 10.17650/2222-8721-2013-0-3-27-31
6. Ross LF, Kwon JM. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews*. 2019;20(8):437–451. doi: 10.1542/neo.20-8-e437
7. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;82(6):883–891. doi: 10.1002/ana.25101
8. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy. In: *U.S. FOOD & DRUG Administration*. December 23, 2016. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-spinal-muscular-atrophy>. Accessed on December 25, 2021.
9. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации. — МЗ РФ; 2020. [Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya 5q: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_1. Ссылка активна на 25.12.2021.
10. Danguloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1153–1161. doi: 10.2147/TCRM.S172291
11. Kennedy RA, Carroll K, McGinley JL, Paterson KL. Walking and weakness in children: a narrative review of gait and functional ambulation in paediatric neuromuscular disease. *J Foot Ankle Res*. 2020;13(1):10. doi: 10.1186/s13047-020-0378-2
12. Revisions: 1996–2021 [Update 24.11.2021]. In: *Neuromuscular disease center*. Washington University, St. Louis, MO USA. Available online: <https://neuromuscular.wustl.edu/rev.htm>. Accessed on December 25, 2021.
13. Ребриков Д.В., Коростин Д.О., Шубина Е.С., Ильинский В.В. NGS: высокопроизводительное секвенирование. — 2-е изд. — М.: БИНОМ; 2015. — С. 209. [Rebrikov DV, Korostin DO, Shubina ES, Il'inskii VV. NGS: vysokoproizvoditel'noe sekvenirovanie. 2nd ed. Moscow: BINOM; 2015. p. 209. (In Russ).]
14. Monies D, Alhindi HN, Almuhaizea MA, et al. A first-line diagnostic assay for limb-girdle muscular dystrophy and other myopathies. *Hum Genomics*. 2016;10(1):32. doi: 10.1186/s40246-016-0089-8

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Курбатов С.А. — чтение лекций по приглашению компаний «Янссен», АО «Санофи авенсис групп», «Такеда».

DISCLOSURE OF INTEREST

Sergei A. Kurbatov — lecturing for pharmaceutical companies “Janssen”, “Sanofi Aventis Group”, “Takeda”.

ORCID

С.А. Курбатов

<https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>

15. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatr Neurol*. 2015;53(4):293–300. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002
16. Lawton S, Hickerton C, Archibald AD, et al. A mixed methods exploration of families' experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(5):575–580. doi: 10.1038/ejhg.2014.147
17. Никитин С.С. Электромиографические стадии денервационно-реиннервационного процесса при нервно-мышечных болезнях: необходимость ревизии // *Нервно-мышечные болезни*. — 2015. — Т. 5. — № 2. — С. 16–24. [Nikitin SS. Electromyographic stages of denervation/reinnervation process in neuromuscular diseases: need for revision. *Neuromuscular Diseases*. 2015;5(2):16–24. (In Russ).] doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-16-24
18. Neuromuscular Laboratory Testing [Update 24.11.2021]. In: *Neuromuscular disease center*. Washington University, St. Louis, MO USA. Available online: <https://neuromuscular.wustl.edu/lab/nvworkup.htm#lab>. Accessed on December 25, 2021.
19. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157–167. doi: 10.1002/mus.24497
20. Antisense Oligonucleotide Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Annu Rev Neurosci*. 2019 Jul 8;42:385-406. doi: 10.1146/annurev-neuro-070918-050501.
21. По поручению Председателя Правительства Минздрав проработает вопрос о расширении неонатального скрининга до 36 заболеваний. [Материал опубликован 01 июня 2021 в 18:04. Обновлено 01 июня 2021 в 18:04] // *Интернет-ресурс Министерства здравоохранения Российской Федерации*. [Po porucheniyu Predsedatelya Pravitel'stva Minzdrav prarabotaet vopros o rasshirenii neonatal'nogo skринinga do 36 zabolevanii. [Published on June 01, 2021 at 18:04. Updated on 01 June 2021 at 18:04]. In: *Internet resource of the Ministry of Health of the Russian Federation*. (In Russ).] Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/06/01/16743-po-porucheniyu-predsedatelya-pravitelstva-minzdrav-prarabotaet-vopros-o-rasshirenii-neonatalnogo-skrинinga-do-36-zabolevanii>. Ссылка активна на 25.12.2021.
22. Witherick J, Brady S. Update on muscle disease. *J Neurol*. 2018; 265(7):1717–1725. doi: 10.1007/s00415-018-8856-1.
23. Chien YH, Hwu WL, Lee NC. Pompe disease: early diagnosis and early treatment make a difference. *Pediatr Neonatol*. 2013; 54(4):219–227. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.03.009
24. Rivier F, Meyer P, Walther-Louvie U, et др. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика // *Нервно-мышечные болезни*. — 2014. — № 1. — С. 6–20. [Rivier F, Meyer P, Walther-Louvie U, et al. Congenital muscular dystrophies: classification and diagnostic strategy. *Neuromuscular Diseases*. 2014;(1):6–20. (In Russ).] doi: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-6-14
25. Курбатов С.А., Цыганкова П.Г., Моллаева К.Ю. и др. Младенческая и детская форма митохондриальной миопатии с мутациями в гене *TK2* с фенотипом спинальной мышечной атрофии 5q: первые случаи в России // *Нервно-мышечные болезни*. — 2019. — Т. 9. — № 3. — С. 67–76. [Kurbatov SA, Tsygankova PG, Mollaeva KYu, et al. Infantile and early childhood onset of mitochondrial myopathy due to mutations in the *TK2* gene with a phenotype of spinal muscular atrophy 5q: the first cases in Russia. *Neuromuscular Diseases*. 2019;9(3):67–76. (In Russ).] doi: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-67-76

Т.Ю. Максимычева^{1, 2}, Е.И. Кондратьева^{1, 2}, В.Д. Шерман^{1, 2}, А.Ю. Воронкова^{1, 2}, А.Ю. Кулеватова²¹ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация² Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Мытищи, Российская Федерация

Результаты коррекции недостаточности питания у детей с муковисцидозом с использованием гиперкалорийной смеси для энтерального питания в течение одного месяца: когортное исследование

Контактная информация:

Максимычева Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова

Адрес: 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, тел.: +7 (495) 111-03-03, e-mail: t.y.leus@yandex.ru

Статья поступила: 13.09.2021, принята к печати: 17.12.2021

Обоснование. Применение высококалорийных смесей при муковисцидозе сопряжено с рисками негативного влияния на углеводный и липидный обмен. В этой связи представляет интерес изучение эффективности коррекции недостаточности питания и безопасности применения гиперкалорийного энтерального продукта с низким гликемическим индексом и содержанием 50% среднецепочечных триглицеридов. **Цель исследования** — изучить эффективность коррекции недостаточности питания у детей с муковисцидозом с использованием лечебного гиперкалорийного продукта для энтерального питания. **Методы.** В исследование включали пациентов в возрасте от 3 до 18 лет с недостаточностью питания (ИМТ < 50 перцентиля), которым была назначена лечебная гиперкалорийная смесь с целью коррекции недостаточности питания. Оценивали антропометрические показатели (рост, массу тела), состояние фактического питания, дозы панкреатина, функцию легких, показатели углеводного обмена и маркер холестаза (концентрация желчных кислот) исходно и через 1 мес использования смеси. **Результаты.** Через 1 мес применения гиперкалорийной смеси масса тела (Me) детей увеличилась с 24,5 (21,2; 38,7) до 25,3 кг (21,6; 39,7) ($p = 0,001$), рост (Me) — с 133,5 (120,2; 146,5) до 136,5 см (123,0; 148,5) ($p < 0,001$). Перцентиль роста увеличился с 33 до 40, значения z-критерия — с $-0,5$ до $-0,3$ SD ($p < 0,001$). Не было отмечено увеличения ИМТ в динамике — в связи с тем, что рост детей опережал прибавку массы тела. Суточная энергетическая ценность питания увеличилась в среднем на 450 ккал, что составило 21,8% по отношению к физиологической потребности. **Заключение.** Включение гиперкалорийной смеси в рацион питания детей с муковисцидозом в течение 1 мес значительно увеличивает показатели линейного роста и положительно влияет на общие показатели физического развития. Не отмечено негативного влияния смеси на показатели углеводного и липидного обмена.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, недостаточность питания, гиперкалорийная смесь, энтеральное питание, кишечный синдром, мальабсорбция

Для цитирования: Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д., Воронкова А.Ю., Кулеватова А.Ю. Результаты коррекции недостаточности питания у детей с муковисцидозом с использованием гиперкалорийной смеси для энтерального питания в течение одного месяца: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(6S):581–588. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2366

ОБОСНОВАНИЕ

Известно, что рацион питания 40% пациентов с муковисцидозом (проект McCyFAPP, 6 центров муковисцидоза в странах Европейского союза) дефицитен по калорийности [1–3]. По данным отечественного исследования (150 детей с муковисцидозом), достаточный по энергетической ценности рацион питания был только у пациентов в возрасте до 3 лет [4]. В старших возрастах отмечено неуклонное снижение калорийности рациона питания вместе с нарастанием тяжести и частоты осложнений заболевания [4]. Недостаточность калорийности рациона питания при муковисцидозе обусловлена дисбалансом между поступлением энергии (высокие потребности, эпизоды анорексии) и ее увеличенным

расходом на фоне катаболической направленности обмена веществ [5–7].

Основой коррекции дефицита питания у детей с муковисцидозом является диетотерапия [6–8]. Согласно рекомендациям отечественных профессиональных сообществ, энергетическая ценность рациона питания при муковисцидозе должна быть увеличена в 1,2–1,5 раза, европейских профессиональных сообществ — в 1,1–2,0 раза по сравнению с физиологическими нормами для соответствующего возраста и пола [5, 7, 8]. Для обеспечения высокой потребности в калориях и макронутриентах у пациентов с муковисцидозом рекомендуют использовать дополнительно к обычному рациону специализированные высококалорийные про-

дукты для энтерального питания [6–8] — как в сухом виде (для добавления к готовому блюду), так и готовые жидкие смеси. Эффективность гиперкалорийных смесей при муковисцидозе была подтверждена в нескольких небольших российских исследованиях [9–11].

Однако коррекция недостаточности питания у детей с муковисцидозом продолжает оставаться сложной задачей [6–8]. В частности, недостаточно исследованными остаются риск развития гипергликемии на фоне приема высококалорийных продуктов, а также холестаза под влиянием среднецепочечных триглицеридов, содержащихся в составе ряда продуктов для энтерального питания [6, 7]. Кроме того, ранее не проводились исследования влияния гиперкалорийных продуктов с низким гликемическим индексом и содержанием среднецепочечных триглицеридов для энтерального питания на показатели углеводного обмена и маркеры холестаза у детей с муковисцидозом. По данным европейского общества гастроэнтерологов и диетологов ESPEN-ESPGHAN-ECFS, контролируемые исследования эффективности диетотерапии при недостаточности питания у пациентов с муковисцидозом имеют ряд недостатков и ограничений [7]. По этой причине современные руководства по питанию детей с муковисцидозом сформулированы главным образом на основе заключения экспертов [12].

Цель исследования

Изучить эффективность коррекции недостаточности калорийности рациона питания у детей с муковисцидозом с использованием лечебного гиперкалорийного продукта для энтерального питания.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное неконтролируемое исследование (в одной группе по принципу «до-после»).

Условия проведения исследования

Исследование проведено в отделении муковисцидоза Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области (Мытищи), клинической базе научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра (МГНЦ) им. акад. Н.П. Бочкова (Москва). Первого пациента включили в исследование в апреле, последнего — в июне 2021 г. Отслеживание исходов у последнего больного, включенного в исследование, завершено в июле 2021 г. Дети обследовались амбулаторно.

Критерии соответствия

Критерии включения

1. Дети в возрасте от 3 до 18 лет с диагнозом «муковисцидоз».
2. ИМТ < 50 перцентилья для соответствующего возраста.
3. Назначение высококалорийной смеси для лечебного питания.
4. Подписание информированного добровольного согласия родителями / законными представителями ребенка.

Диагноз «муковисцидоз» устанавливали на основании диагностических критериев [5, 8]. Перцентильные значения ИМТ и их соответствие возрасту определяли по антропометрической программе WHO AnthroPlus [13]. Для лечебного питания во всех случаях применяли готовую к употреблению гиперкалорийную смесь для энтерального питания «Нутриэн Энергия» («Инфаприм», Россия). Состав продукта представлен в Приложении 1. При расчете потребности в энергетической ценности (а также макронутриентах и балансе основных пищевых веществ) опирались на рекомендации экспертных сообществ по питанию и ферментной терапии детей с муковисцидозом [5, 7, 8]. Коррекцию диеты проводили путем составления индивидуального рациона питания с учетом пищевой толерантности и пищевых привычек пациента согласно разработанному авторами алгоритму [14].

Tatiana Y. Maksimycheva^{1, 2}, Elena I. Kondratyeva^{1, 2}, Victoria D. Sherman^{1, 2}, Anna Y. Voronkova^{1, 2}, Anna Y. Kulevatova²

¹ Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

² Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of Moscow Region, Mytishchi, Russian Federation

Results of Malnutrition Correction in Children with Cystic Fibrosis with Hypercaloric Formulas for Enteral Nutrition for One Month: Cohort Study

Background. The use of hypercaloric formulas in cystic fibrosis patients has the risks of negative effects on carbohydrate and lipid metabolism. Thus, it is interesting to analyze the efficacy of malnutrition correction and the safety of hypercaloric enteral products with a low glycemic index and with medium-chain triglycerides content of 50%. **Objective.** The aim of the study is analyze the efficacy of malnutrition correction with therapeutic hypercaloric product for enteral nutrition in children with cystic fibrosis. **Methods.** The study included patients aged from 3 to 18 years with malnutrition (BMI < 50 percentile) who were prescribed therapeutic hypercaloric formula to correct the malnutrition. Anthropometric indicators (height, body weight), actual nutritional status, pancreatin doses, lung function, carbohydrate metabolism rates, and cholestasis marker (bile acid concentration) were measured initially and after 1 month of using formula nutrition. **Results.** The children' body weight (Me) has increased from 24.5 (21.2; 38.7) to 25.3 kg (21.6; 39.7) ($p = 0.001$), growth (Me) — from 133.5 (120.2; 146.5) to 136.5 cm (123.0; 148.5) ($p < 0.001$) after 1 month of using hypercaloric formula. The growth percentile increased from 33 to 40, the z-criterion values — from -0.5 to -0.3 SD ($p < 0.001$). There was no increase in BMI in dynamics due to the fact that the growth of children was ahead of body weight increase. The daily energy intake increased by an average of 450 kcal that was 21.8% regarding physiological need. **Conclusion.** The inclusion of hypercaloric formula in the diet of children with cystic fibrosis for 1 month significantly increases the indicators of linear growth and positively affects the overall physical development. There were no negative effect of formula on carbohydrate and lipid metabolism.

Keywords: cystic fibrosis, children, malnutrition, hypercaloric formula, enteral nutrition, bowel syndrome, malabsorption

For citation: Maksimycheva Tatiana Y., Kondratyeva Elena I., Sherman Victoria D., Voronkova Anna Y., Kulevatova Anna Y. Results of Malnutrition Correction in Children with Cystic Fibrosis with Hypercaloric Formulas for Enteral Nutrition for One Month: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):581–588. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2366

Критерии не включения

Не запланированы.

Критерии исключения

Отказ от употребления гиперкалорийного лечебного продукта.

Целевые показатели исследования**Основные показатели исследования**

Динамика антропометрических показателей — массы тела и роста. Показатели физического развития измеряли исходно во время амбулаторного приема при включении в исследование и затем через 1 мес приема гиперкалорийной смеси. Массу тела измеряли на весах с точностью измерения до 0,1 кг, рост — на ростомере с точностью измерения до 1 мм. Антропометрические показатели (масса тела и рост) оценивали по критериям Всемирной организации здравоохранения с использованием программы WHO AnthroPlus. За норму принимали 50-й перцентиль или 0 SD (по z-критерию) согласно клиническим рекомендациям [5]. Любая прибавка массы тела или роста фиксировалась как положительная динамика.

Дополнительные показатели исследования

Состояние фактического питания и ферментной терапии (суточные дозы панкреатина, дозы на каждый прием пищи, ЕД/кг по липазе и ЕД/г жира в пище по липазе) изучали путем опроса пациентов или их родителей (дневники питания за трое суток с указанием дозы ферментов на каждый прием пищи и в сутки). Белково-энергетическую недостаточность (недостаточность питания) легкой степени

диагностировали при ИМТ < 50 / > 25 перцентиля, средней степени — ≤ 25 / > 10 перцентиля, тяжелой степени — ≤ 10 перцентиля [5]. При оценке состояния фактического питания и ферментной терапии использовали программу «Мониторинг нутритивного статуса, рациона питания и ферментной терапии при муковисцидозе». Лабораторную оценку недостаточности питания проводили по показателям концентрации альбумина, трансферрина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР1) в крови [15].

Функцию внешнего дыхания оценивали по показателям спирометрии: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) (с соблюдением стандартов PPO и ATS/ERS [16]) в группе детей старше 5 лет. Результаты выражали в процентах от должного значения; за норму принимали значения ≥ 80% должного [16].

Безопасность смеси в отношении риска развития нарушений углеводного обмена оценивали по динамике (на фоне применения смеси) концентрации глюкозы крови натощак и сывороточной концентрации инсулина, в отношении риска развития холестаза — по динамике концентрации желчных кислот в крови. Показатели углеводного обмена были выбраны в связи с информативностью при данной патологии [7, 8], желчные кислоты как маркеры холестаза оценивали впервые [17]. Лабораторные исследования выполнены в лаборатории «Инвитро» (Москва).

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова (протокол № 27 от 14.03.2021).

Таблица 1. Клиническая характеристика группы исследования
Table 1. Clinical characteristics of study group

Показатели	Значения
Возраст (настоящий), годы	10,0 ± 3,4
Возраст установления диагноза, годы	3,6 ± 2,5
Пол (девочки), абс. (%)	11 (55)
Масса тела, кг	29,6 ± 2,5
Рост, см	137,5 ± 21,0
• Рост, z-критерий	-0,4 ± 1,0
• Рост, перцентиль	37,9 ± 31,4
• Рост/возраст ≤ 25 ... > 10 перцентиля, абс. (%)	3 (15)
• Рост/возраст ≤ 10 перцентиля, абс. (%)	6 (30)
ИМТ, кг/м ²	14,2 ± 3,5
• z-критерий	-1,4 ± 0,7
• Перцентильные значения	15,5 ± 14,8
• ИМТ/возраст ≤ 25 ... > 10 перцентиля, абс. (%)	6 (30)
• ИМТ/возраст ≤ 10 перцентиля, абс. (%)	10 (50)
ОФВ ₁	78,7 ± 26,7
• ОФВ ₁ < 80%, абс. (%)	6 (30)
Результаты посева мокроты:	
• <i>Staphylococcus aureus</i> , абс. (%)	10 (50)
• MRSA, абс. (%)	2 (10)
• <i>Pseudomonas aerogenosa</i>	8 (40)
Назальные полипы, абс. (%)	9 (45)
Цирроз печени с портальной гипертензией, абс. (%)	3 (15)
Мекониевый илеус в анамнезе, абс. (%)	5 (25)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, MRSA — метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus*. Описание количественных показателей выполнено с указанием среднего арифметического значения и величины стандартного отклонения.

Note. BMI (ИМТ) — body mass index, FEV₁ (ОФВ₁) — forced expiratory volume in 1 second, MRSA — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Description of quantitative indicators was performed with indication of arithmetic mean and standard deviation values.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Необходимый размер выборки предварительно не рассчитывали.

Методы статистического анализа данных

Статистические расчеты проводились с помощью пакета прикладных программ STATISTICA, версия 10 (StatSoft Inc., США). В описательной статистике рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, медиану и квартили. При сравнении двух зависимых выборок (значения показателей «до-после») применялся критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Лечебный гиперкалорийный продукт в период исследования получили 23 ребенка, из них трое выбыли из иссле-

дования по причине отказа от употребления смеси (вкусовые предпочтения). В исследование включены 20 детей с муковисцидозом. Варианты гена CFTR I, II и III классов с проявлениями панкреатической недостаточности обнаружены у 18 (90%) детей; молекулярно-генетическое исследование 2 пациентам не проводилось. В наблюдаемой группе преобладали дети с тяжелым течением заболевания (табл. 1). Все были с хронической панкреатической недостаточностью (эластаза кала $1 < 200$ мкг/г). Случаев кровохарканья, легочных кровотечений и пневмоторакса не зарегистрировано.

Основные результаты исследования

Через 1 мес после включения в рацион питания лечебного гиперкалорийного продукта масса тела детей увеличилась на 800 г, рост — на 3 см (за предыдущие 6 мес прибавка роста составила 3,2 см), перцентиль роста — на 7 пунктов, значения z-критерия — на 0,2 SD (табл. 2).

Таблица 2. Динамика антропометрических показателей у детей с муковисцидозом через 1 мес приема лечебной гиперкалорийной смеси ($n = 20$)

Table 2. Anthropometric indicators dynamics in children with cystic fibrosis after 1 month of hypercaloric formula treatment ($n = 20$)

Показатели	До коррекции	После коррекции	p^*
Масса, кг	24,5 (21,2; 38,7)	25,3 (21,6; 39,7)	0,001
Рост, см	133,5 (120,2; 146,5)	136,5 (123,0; 148,5)	$< 0,001$
• перцентиль	33 (10,0; 70,5)	40 (18,0; 75,5)	$< 0,001$
• z-критерий, SD	-0,5 (-1,3; 0,5)	-0,3 (-0,9; 0,7)	$< 0,001$
ИМТ, кг/м ²	14,8 (13,8; 15,6)	14,9 (13,9; 16,5)	0,090
• перцентиль	10,5 (3,0; 24,0)	12,5 (4,5; 29,5)	0,089
• z-критерий, SD	-1,3 (-1,9; -0,9)	-1,2 (-1,8; -0,7)	0,110

Примечание. $<^*>$ — p -значение определено с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. ИМТ — индекс массы тела, SD — стандартное отклонение для данного пола и возраста. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Note. $<^*>$ — p -value defined using the Wilcoxon test for paired samples. BMI (ИМТ) — body mass index, SD — standard deviation for this gender and age. Description of quantitative indicators was performed with indication of median (25; 75 percentiles).

Таблица 3. Состояние фактического питания у детей с муковисцидозом до и через 1 мес после применения лечебного гиперкалорийного продукта ($n = 20$)

Table 3. Actual food intake in children with cystic fibrosis before and 1 month after the use of therapeutic hypercaloric formula ($n = 20$)

Показатель	До коррекции	После коррекции	p^*
Энергетическая ценность, ккал/сут	2243 (1708; 2780)	2693 (2100; 3289)	0,041
Энергетическая ценность / физиологическая потребность, %	112 (70; 128)	134 (112; 145)	0,032
Индивидуальная потребность, ккал/сут	2360 (1370; 2678)	2370 (1987; 2670)	0,056
Энергетическая ценность / индивидуальная потребность, %	100 (65; 124)	117 (105; 136)	0,076
Белок, г/сут	78 (35; 98)	93 (78; 105)	0,087
Белок / физиологическая потребность, %	130 (98; 157)	155 (137; 187)	0,085
Белок / энергетическая ценность, %	15 (13; 18)	18 (15; 21)	0,090
Жиры, г/сут	89 (67; 92)	103 (91; 114)	0,089
Жиры / физиологическая потребность, %	133 (96; 151)	155 (132; 176)	0,067
Жиры / энергетическая ценность, %	39 (28; 52)	40 (32; 53)	0,096
Углеводы, г/сут	226 (278; 354)	286 (201; 305)	0,890
Углеводы / физиологическая потребность %	78 (65; 89)	98 (76; 109)	0,987
Углеводы / энергетическая ценность, %	38 (25; 48)	45 (48; 54)	0,567

Примечание. Физиологическая потребность, % — отношение потребляемой энергии к физиологической потребности в процентах; энергетическая ценность / индивидуальная потребность, % — отношение потребляемой энергии к индивидуальной потребности в процентах. $<^*>$ — p -значение определено с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Note. Physiological need, % — ratio of energy consumption to physiological need in per cent; energy value / individual need, % — ratio of energy consumption to individual need in per cent. $<^*>$ — p -value defined using the Wilcoxon test for paired samples. Description of quantitative indicators was performed with indication of median (25; 75 percentiles).

Дополнительные показатели исследования

Дети, включенные в исследование, употребляли от 200 до 400 мл гиперкалорийной смеси в сутки. Таким образом, суточная энергетическая ценность питания увеличилась в среднем на 450 ккал, что составило 21,8% по отношению к физиологической потребности. Квота белка выросла в среднем на 14,9 г/сут (25% по отношению к физиологической норме), жира — на 14 г (23%), углеводов — на 60 г (20%) (табл. 3). В итоге процент потребления белка в структуре энергетической ценности составил 18% (рекомендуемая норма — 20%), жира — 40,5% (35–40%), углеводов — 45,4% (40–45%).

Дозы панкреатина на фоне применения гиперкалорийной смеси и увеличения дотации жиров статистически не изменились (табл. 4). Анализ дозы панкреатина с расчетом на потребление жира в пище — ЕД/г жира по липазе в сутки показал, что дети получали до коррекции 1800,0 ЕД/г и после — 2100,0 ЕД/г (рекомендуемые значения — 2000–4000 ЕД/г жира).

Изменение лабораторных показателей недостаточности питания на фоне применения лечебного продукта

представлено в табл. 5. Статистически значимых изменений концентраций маркеров нутритивного статуса (альбумин, трансферрин, соматомедин) не обнаружено.

При оценке функции внешнего дыхания статистически значимых изменений значений ФЖЕЛ и ОФВ₁ не обнаружено (табл. 6).

Оценка маркеров безопасности гиперкалорийной смеси у детей с муковисцидозом по маркерам углеводного обмена (глюкоза, инсулин) и риска развития холестаза (желчные кислоты) не выявила нежелательного влияния лечебного продукта (табл. 7).

Нежелательные явления

От употребления смеси отказались 3 (13%) ребенка, причина — несладкий вкус.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Через 1 мес после включения в рацион питания лечебной гиперкалорийной смеси значительно увеличились показатели массы тела и линейного роста, полу-

Таблица 4. Доза панкреатина у детей с муковисцидозом до и через 1 мес после применения лечебного гиперкалорийного продукта (n = 20)

Table 4. Pancreatin doses in children with cystic fibrosis before and 1 month after the use of therapeutic hypercaloric formula (n = 20)

Показатель	До коррекции	После коррекции	p*
Жир, г/сут	99 (86; 109)	110 (98,1; 126)	0,876
Панкреатин, ЕД/кг/сут	7450 (5700; 11650)	8620 (6012; 12340)	0,906
Панкреатин, ЕД/г/сут	1800 (800; 3600)	2100 (1000; 4300)	0,765

Примечание. <*> — p-значение определено с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Note. <*> — p-value defined using the Wilcoxon test for paired samples. Description of quantitative indicators was performed with indication of median (25; 75 percentiles).

Таблица 5. Динамика лабораторных показателей недостаточности питания у детей с муковисцидозом через 1 мес приема лечебной гиперкалорийной смеси (n = 20)

Table 5. Dynamics of laboratory markers of malnutrition in children with cystic fibrosis after 1 month of hypercaloric formula treatment (n = 20)

Показатели	Референсные значения*	До коррекции	После коррекции	p**
Альбумин, г/л	35–46	40,7 (39,5; 42,5)	41,1 (39,5; 43,6)	0,877
ИФР1, нг/мл	85–511	182,0 (146,0; 196,8)	230,0 (146,0; 396,9)	0,098
Трансферрин, г/л	2,0–3,8	3,2 (2,9; 3,5)	3,3 (3,1; 3,4)	0,651

Примечание. <*> — согласно информации, предоставленной лабораторией «Инвитро». <***> — p-значение определено с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. ИФР1 — инсулиноподобный фактор роста 1. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Note. <*> — according to the data provided by "Invitro" laboratory. <***> — p-value defined using the Wilcoxon test for paired samples. IGF1 (ИФР1) — insulin-like growth factor 1. Description of quantitative indicators was performed with indication of median (25; 75 percentiles).

Таблица 6. Динамика спирометрических показателей у детей с муковисцидозом через 1 мес приема лечебной гиперкалорийной смеси (n = 20)

Table 6. Dynamics of spirometry in children with cystic fibrosis after 1 month of hypercaloric formula treatment (n = 20)

Показатели	До коррекции	После коррекции	p*
ОФВ ₁ , %	77,5 (69,0; 94,0)	78,5 (68,7; 107,3)	0,087
ФЖЕЛ, %	85,4 (63,1; 97,9)	86,7 (63,0; 110,5)	0,095

Примечание. <*> — p-значение определено с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Note. <*> — p-value defined using the Wilcoxon test for paired samples. FEV₁ (ОФВ₁) — forced expiratory volume in 1 second, FVC (ФЖЕЛ) — forced vital capacity. Description of quantitative indicators was performed with indication of median (25; 75 percentiles).

Таблица 7. Динамика лабораторных маркеров безопасности лечебной гиперкалорийной смеси у детей с муковисцидозом ($n = 20$)
Table 7. Dynamics of laboratory markers of therapeutic hypercaloric formula safety in children with cystic fibrosis ($n = 20$)

Показатели	Референсные значения*	До коррекции	После коррекции	p^{**}
Глюкоза, ммоль/л	3,3–6,0	5,4 (4,8; 5,6)	5,1 (4,7; 5,4)	0,873
Инсулин, мкМЕ/мл	2,7–10,4	4,6 (2,7; 7,4)	4,4 (2,4; 6,5)	0,986
Желчные кислоты, мкмоль/л	< 10	15,0 (7,7; 27,7)	19,5 (9,0; 23,8)	0,654

Примечание. <*> — согласно информации, предоставленной лабораторией «Инвитро». <***> — p -значение определено с использованием критерия Вилкоксона для парных выборок. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Note. <*> — according to the data provided by “Invitro” laboratory. <***> — p -value defined using the Wilcoxon test for paired samples. Description of quantitative indicators was performed with indication of median (25; 75 percentiles).

ченный результат является значимым ответом на нутритивную поддержку с использованием лечебного продукта для энтерального питания и отражает преимущественно хронический патогенез белково-энергетической недостаточности при муковисцидозе. Такой эффект может быть обусловлен высокой квотой и биодоступностью белка (за счет технологии ультрафильтрации) в исследуемой смеси.

Ограничения исследования

Ограничения исследования — небольшая выборка, несравнительное, краткосрочное наблюдение, что снижает статистическую ценность исследования (не получено подтверждения эффективности по биохимическим показателям недостаточности питания и функции внешнего дыхания). В связи с отсутствием групп сравнения невозможно отнести наблюдаемую динамику исключительно к применению гиперкалорийного продукта для энтерального питания и экстраполировать результаты на генеральную совокупность пациентов с муковисцидозом.

Обсуждение основного результата исследования

Для коррекции нутритивного статуса применяли гиперкалорийную смесь из Перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2021 г., утвержденного распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2020 г. № 3242-р. Выбор специализированного продукта диетического лечебного питания (от 3 лет) был обусловлен тем, что муковисцидоз входит в перечень показаний к назначению смеси, а также особенностями состава: белковая часть представлена пептидом, полученным методом ультрафильтрации, обеспечивающим сохранение всех биологических свойств нативного белка, в соотношении сывороточный белок / казеин 20/80%. Жировая часть содержит 50% среднецепочечных триглицеридов, что облегчает переваривание и усвоение смеси без увеличения дозы панкреатических ферментов, сбалансированный состав арахидоновой и докозагексаеновой кислот (см. табл. 1). К преимуществам продукта можно отнести низкий гликемический индекс: всего 0,5 г сахарозы на 100 мл продукта, что обеспечивает его безопасное применение даже у детей с нарушенной толерантностью к глюкозе и предотвращает риск развития нарушений углеводного обмена у детей с муковисцидозом. Кроме того, продукт имеет невысокую осмолярность (390 мОсм/л). Смесь дополнительно обогащена омега-3 жирными кислотами, оказывающими противовоспалительное, иммуномодулирующее, антиоксидантное действие, и холином, обладающим гепатопротекторным и липотропным действием [18].

За 1 мес наблюдения было получено увеличение массы тела и линейного роста у всех детей. Показано, что особенно значимыми были изменения роста, что

является хорошим результатом для такого короткого периода наблюдения. Полученный результат превысил среднемесячные прибавки роста (0,5 см) в исследуемой группе. Вероятно, это является ответом на проводимую нутритивную поддержку и отражает преимущественно хронический патогенез белково-энергетической недостаточности при муковисцидозе. Такой эффект может быть обусловлен также высокой квотой и биодоступностью белка (за счет технологии ультрафильтрации) в исследуемой смеси. Известно, что линейный рост детей является важным показателем их нутритивного статуса, и его оценка — часть общей оценки нутритивного статуса у детей до момента окончания пубертатного периода [19]. Показатель роста z -критерий < -2 SD является показателем хронической недостаточности питания. Ряд исследований демонстрируют, что изолированное снижение роста менее 5-го перцентиля — существенный и независимый фактор риска смертности у пациентов с муковисцидозом [20]. Неадекватные темпы увеличения не только массы тела, но и линейного роста связаны с прогрессирующим ухудшением функции легких [21]. Кроме того, низкий рост может стать препятствием для успешной операции по трансплантации легких.

Не было получено увеличения показателей ИМТ в динамике — в связи с тем, что рост детей опережал прибавку массы тела.

Следует отметить, что негативного влияния смеси на углеводный и жировой обмен не зарегистрировано. Исследование продолжается, и на втором этапе планируется проведение оценки анализируемых показателей через 3 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт применения специализированной лечебной гиперкалорийной смеси для энтерального питания с целью коррекции нутритивного дефицита у детей с муковисцидозом в возрасте старше 3 лет свидетельствует о его клинической эффективности. Включение в рацион питания детей данной смеси в объеме от 200 до 400 мл в течение 1 мес значительно увеличивает показатели линейного роста (перцентиль роста увеличился с 33 до 40, z -критерий — с $-0,5$ до $-0,3$ SD) и положительно влияет на общие показатели физического развития. Продукт не оказывает отрицательного влияния на углеводный и жировой обмен и поэтому может безопасно применяться у детей с муковисцидозом, имеющих риск развития ассоциированных с муковисцидозом осложнений — сахарного диабета и цирроза печени.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья опубликована при финансовой поддержке компании «Инфаприм».

FINANCING SOURCE

The article was funded by InfaPrim.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Т.Ю. Максимычева

<https://orcid.org/0000-0003-4029-7921>

Е.И. Кондратьева

<https://orcid.org/0000-0001-6395-0407>

В.Д. Шерман

<https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>

А.Ю. Воронкова

<https://orcid.org/0000-0002-8183-7990>

А.Ю. Кулеватова

<https://orcid.org/0000-0002-9253-9964>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Calvo-Lerma J, Hulst J, Boon M, et al. Contribution of Food Groups to Macronutrient Intake in Children with Cystic Fibrosis: A European Multicenter Assessment. *J Acad Nutr Diet*. 2019; 119(8):1305–1319. doi: 10.1016/j.jand.2019.01.003
2. Calvo-Lerma J, Hulst J, Asseiceira I, et al. Nutritional status, nutrients intake and enzymatic supplements in a European CF cohort: a cross-sectional overview. *J Cyst Fibros*. 2016;15(1):S3.
3. Calvo-Lerma J, Hulst J, Asseiceira I, et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J Cyst Fibros*. 2017;16(4):510–518. doi: 10.1016/j.jcf.2017.03.005
4. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачёва Т.Н. Оценка и коррекция нутритивного статуса у детей с муковисцидозом // *Вопросы практической педиатрии*. — 2018. — Т. 13. — № 5. — С. 24–32. [Maksimychева Tyu, Kondrateva EI, Sorvacheva TN. Assessment and correction of nutritional status in children with cystic fibrosis. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):24–32. (In Russ).] doi: 10.20953/1817-7646-2018-5-24-32
5. Кистозный фиброз (муковисцидоз): клинические рекомендации. — МЗ РФ; 2021. [Kistoznyi fibroz (mukovistsidoz): Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ).]
6. Муковисцидоз / под ред. Н.И. Капранова, Н.Ю. Каширской. — М.; 2014. — 672 с. [Mukovistsidoz. Kapranov NI, Kashirskaya NYu, eds. Moscow; 2014. 672 p. (In Russ).]
7. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557–577. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.004
8. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. — М.; 2016. — 205 с. [Kondrat'eva EI, Kashirskaya NYu, Kapranov NI. Natsional'nyi konsensus. Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya. Moscow; 2016. 205 p. (In Russ).]
9. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В. и др. Опыт применения специализированной смеси для энтерального питания у детей с нутритивным дефицитом // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95. — № 4. — С. 98–103. [Kondrateva EI, Yankina GN, Loshkova EV Experience of using a specialized mixture for enteral nutrition in children with nutritive deficiency. *Pediatr. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(4): 98–103. (In Russ).]
10. Кондратьева Е.И. Энтеральное питание при муковисцидозе // *Вопросы детской диетологии*. — 2015. — Т. 13. — № 2. — С. 22–34. [Kondrat'eva EI. Enteral nutrition in mucoviscidosis. *Pediatric Nutrition*. 2015;13(2):22–34. (In Russ).]
11. Бушueva Т.В., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А. и др. Применение отечественных специализированных смесей энтерального питания у детей с бронхолегочной патологией // *Российский педиатрический журнал*. — 2021. — Т. 24. — № 2. — С. 78–85. [Bushueva TV, Borovik TE, Roslavtseva EA, et al. The application of domestic specialized mixtures for enteral nutrition in children with bronchopulmonary pathology. *Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal = Russian Pediatric Journal*. 2021;24(2):78–85. (In Russ).] doi: 10.46563/1560-9561-2021-24-2-78-85
12. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD000406. doi: 10.1002/14651858.CD000406.pub4
13. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2009.
14. Максимычева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачёва Т.Н., Одинаева Н.Д. Опыт коррекции нутритивного статуса у детей с муковисцидозом с использованием компьютерных систем и средств сетевой коммуникации // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2019. — № 4. — С. 67–73. [Maksimychева Tyu, Kondratyeva EI, Sorvacheva TN, Odinaeva ND. Experience of correcting nutritional status in children with cystic fibrosis using computer systems and network communications. *Siberian Medical Review*. 2019;(4):67–73. (In Russ).] doi: 10.20333/2500136-2019-4-67-73
15. Приказ Минздрава РФ от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (Приложение 5). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 5, 2003 N 330 “O merakh po sovershenstvovaniyu lechebnogo pitaniya v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh Rossiiskoi Federatsii” (Appendix 5). (In Russ).]
16. Polgar G, Promadhat V. *Pulmonary function testing in children: Techniques and standards*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1971.
17. Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // *Journal of Hepatology*. — 2016. — Т. 64. — С. 1388–1402. Русская версия. [EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64:1388–1402. Russian version. (In Russ).]
18. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Петухов А.Б. Питание человека. Основы нутрициологии. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ; 2002. — 576 с. [Martinchik A.N., Maev I.V., Petukhov A.B. *Pitanie cheloveka. Osnovy nutritsiologii*. Moscow: Federal State Budgetary Institution of Continuing Professional Education “All-Russian Educational, Scientific and Methodological Center for Continuing Medical and Pharmaceutical Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2002. 576 p. (In Russ).]
19. Woostenenck JW, Hoekstra T, Hesseling C, et al. Comparison of height for age and height for bone age with and without adjustment for target height in pediatric patients with CF. *J Cyst Fibros*. 2011;10(4):272–277. doi: 10.1016/j.jcf.2011.03.003
20. Vieni G, Faraci S, Collura M, et al. Stunting is an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2013;32(3):382–385. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.017
21. Assael BM, Casazza G, Iansa P, et al. Milani Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: a longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(3):209–215. doi: 10.1002/ppul.21001

Приложение 1. Состав гиперкалорийного продукта, использованного для энтерального питания детей с муковисцидозом
Appendix 1. Composition of hypercaloric product used for enteral nutrition of children with cystic fibrosis

Характеристики	На 100 мл готовой смеси
Энергетическая ценность, ккал	150
Белок, г	6
Жиры, г	5,9
Насыщенные жирные кислоты, г	3,2
Мононенасыщенные жирные кислоты, г	1,4
Полиненасыщенные жирные кислоты, г	1,4
Среднецепочечные триглицериды, г	2,8
Омега-3 жирные кислоты, г	0,64
Эйкозапентаеновая кислота, мг	20
Докозагексаеновая кислота, мг	12
Углеводы, г	18,2
Сахароза, г	0,5
Лактоза, г	нет
Минеральные вещества:	
калий, мг	190
натрий, мг	120
кальций, мг	112
фосфор, мг	97
магний, мг	30
железо, мг	1,6
марганец, мкг	300
медь, мкг	152
цинк, мг	1,5
хлориды, мг	100
йод, мкг	20
хром, мкг	7,6
молибден, мкг	12
селен, мкг	8,0
фтор, мг	0,15
Витамины:	
ретинол (А), мкг-экв	120
кальциферол (D), мкг	1,5
токоферол (Е), мг	2,0
витамин К, мкг	8,5
аскорбиновая кислота (С), мг	15
пантотеновая кислота, мг	0,7
тиамин (В ₁), мкг	150
рибофлавин (В ₂), мкг	210
ниацин (РР), мг	1,9
пиридоксин (В ₆), мг	0,24
цианкобаламин (В ₁₂), мкг	0,29
фолиевая кислота, мкг	38
биотин, мкг	7
Холин, мг	45
Осмолярность, мОсм/л	390

Источник: Инструкция по применению продукта (<https://infaprim.com/ru>).
 Source: Product instructions (<https://infaprim.com/ru>).

К.С. Невмержицкая¹, Е.Ю. Сапего¹, Д.А. Морозова²¹ Областная детская клиническая больница, Екатеринбург, Российская Федерация² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепарвовека у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование

Контактная информация:

Невмержицкая Кристина Сергеевна, заведующая неврологическим отделением ГАУЗ СО ОДКБ

Адрес: 620149, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, 32, тел.: +7 (343) 231-92-73, e-mail: nks16@list.ru

Статья поступила: 05.09.2021, принята к печати: 17.12.2021

Обоснование. Эффективность и безопасность онасемноген абепарвовека у больных со спинальной мышечной атрофией (СМА) продемонстрирована в нескольких клинических и наблюдательных исследованиях. Результаты генозаместительной терапии у российских пациентов со СМА остаются неизученными. **Цель исследования** — изучить безопасность и эффективность онасемноген абепарвовека у детей со СМА в реальной клинической практике. **Методы.** В исследование включали пациентов с проксимальной СМА 5q, получивших онасемноген абепарвошек. Диагноз верифицирован по биаллельной делеции экзона 7 гена SMN1. Назначение генозаместительной терапии проводили на основании решения консилиума врачей-неврологов при отсутствии антител к аденоассоциированному вирусу 9-го серотипа. Безопасность терапии оценивали по клиническим и лабораторным данным в стационаре (в течение не менее 7 сут) и амбулаторно (не менее 60 сут). Эффективность оценивали по шкале CHOP INTEND и освоению новых моторных навыков через ≥ 6 мес после начала лечения. **Результаты.** Результаты лечения изучены у 10 пациентов со СМА в возрасте 19 (15; 21) мес. В течение первой недели наблюдения у всех пациентов развилось не менее одного клинического события (гипертермия, рвота, вялость и/или жидкий стул), связанного с введением препарата. Повышение активности печеночных трансаминаз и моноцитоз зафиксированы у всех больных, тромбоцитопения — у 9, нейтропения — у 5, повышение концентрации тропонина I — у 3. В трех случаях потребовалось увеличить дозу перорального преднизолона до 2 мг/кг, в одном случае — дозу пульс-терапии дексаметазоном. Эффективность терапии через ≥ 6 мес по шкале CHOP INTEND отслежена у 2 больных (увеличение оценки на 32 и 19 баллов), освоение новых моторных навыков — у 8 пациентов (в 7 случаях отмечена положительная динамика). **Заключение.** Препарат онасемноген абепарвошек относительно безопасен и достаточно эффективен при применении в реальной клинической практике.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, дети, онасемноген абепарвошек, безопасность, печеночные трансаминазы, эффективность, CHOP INTEND

Для цитирования: Невмержицкая К.С., Сапего Е.Ю., Морозова Д.А. Краткосрочная безопасность и эффективность онасемноген абепарвовека у 10 пациентов со спинальной мышечной атрофией: когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(6S):589–594. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2367

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы совершен значительный прорыв в лечении больных со спинальной мышечной атрофией (СМА) — заболеванием, при котором дефицит белка выживаемости мотонейронов (SMN) приводит к их необратимой дегенерации в спинном мозге и ядрах ствола головного мозга [1]. Сегодня разработаны и внедрены в практику несколько лекарственных препаратов для увеличения содержания SMN в мотонейронах. Особый интерес медицинского сообщества вызывает генозаместительная терапия больных со СМА с переносом гена, кодирующего белок SMN. Основу препарата для такой терапии — онасемноген абепарвошек — составляет аденоассоциированный вирусный вектор, содержащий функциональную копию гена SMN1 [2]. Препарат вводится однократно путем внутривенной инфузии и в дальнейшем, проникая через гематоэнцефалический барьер, достигает клеток-мишеней [3]. Эффективность

и безопасность терапии онасемноген абепарвошек продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях, убедительно показавших преимущества генозаместительной терапии [4, 5]. Однако исследования генозаместительной терапии СМА в реальной клинической практике единичны [6, 7], а в отечественной практике отсутствуют вовсе. Необходимость таких исследований продиктована актуальностью получения сведений о безопасности генозаместительной терапии и о ее результатах в условиях облегчения доступа к терапии в будущем, в том числе и для разработки алгоритмов ее применения.

Цель исследования

Целью данного исследования является изучение краткосрочной безопасности и эффективности онасемноген абепарвошек у детей со СМА в реальной клинической практике.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено сплошное ретроспективное когортное исследование безопасности и эффективности генозаместительной терапии.

Условия проведения исследования

В исследование включали больных, госпитализированных в неврологическое отделение Областной детской клинической больницы (г. Екатеринбург) в период с 01 декабря 2020 по 20 августа 2021 г. Запланированные исходы у последнего пациента регистрировали не позднее 30 августа 2021 г. Молекулярно-генетические исследования для выявления биаллельной делеции в гене *SMN1* проведены в лаборатории Медико-генетического научного центра (г. Москва) или молекулярно-генетической лаборатории Республиканского медико-генетического центра (г. Уфа).

Критерии соответствия

Критерии включения

- Пациенты со СМА 5q.
- Назначение онасемноген абепарвовека.
- Информированное добровольное согласие законного представителя на проведение лечения и обследования.

Все участники имели генетически подтвержденный диагноз СМА, основанный на выявлении биаллельной делеции экзона 7 гена *SMN1* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [8]. В случае дебюта симптомов мышечной слабости в возрасте до 6 мес устанавливали СМА 1-го типа, при дебюте \geq 6 мес жизни — СМА 2-го типа.

Назначение генозаместительной терапии проводили на основании решения консилиума врачей-неврологов. Препарат назначали при отсутствии антител к аденоассоциированному вирусу 9-го серотипа (AAV9) согласно инструкции по применению препарата [3]. Наличие антител к AAV9 в крови определяли методом

ELISA в лаборатории Viroclinics (Нидерланды). В соответствии с протоколом генозаместительной терапии за 24 ч до инфузии онасемноген абепарвовека вводили преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут [3]. Расчет дозы онасемноген абепарвовека проводили по формуле $1,1 \times 10^{14}$ вирусных геномов на 1 кг массы тела пациента. Всю дозу препарата вводили внутривенно капельно в течение 1 ч [3].

Критерии не включения

Не запланированы.

Критерии исключения

Не запланированы.

Целевые показатели исследования

Оценка безопасности терапии

Безопасность генозаместительной терапии оценивалась по клиническим событиям (любое ухудшение в состоянии здоровья больных, связанное, по мнению лечащего врача, с введением препарата) и лабораторным данным после введения онасемногена абепарвовека в стационаре в течение недели и на 7-е сут соответственно, далее — амбулаторно 1 раз в неделю в течение первого месяца наблюдения и далее — не реже 1 раза в 14 дней до достижения референсных значений всех показателей, но не менее 60 сут с момента введения препарата. Серьезными клиническими нежелательными явлениями считали состояния, которые привели к госпитализации и/или смерти пациента.

Лабораторный мониторинг безопасности включал исследование количества тромбоцитов, нейтрофилов, относительного содержания моноцитов, концентрации общего билирубина и тропонина I, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), протромбинового времени (табл. 1). Первый лабораторный контроль проводился в период госпитализации пациентов, дальнейшие

Kristina S. Nevmerzhitskaya¹, Elena Yu. Sapego¹, Daria A. Morozova²

¹ Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Short-Term Safety and Efficacy of Onasemnogene Apeparovvec in 10 Patients with Spinal Muscular Atrophy: Cohort Study

Background. The efficacy and safety of onasemnogene abeparovvec have been demonstrated in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in several clinical and observational studies. Gene replacement therapy results in Russian patients with SMA is not investigated yet. **Objective. The aim of the study** is to study the safety and efficacy of onasemnogene abeparovvec in children with SMA in real clinical practice. **Methods.** The study included patients with proximal 5q SMA administered with onasemnogene abeparovvec. Diagnosis was verified by biallelic deletion in the 7th exon of the *SMN1* gene. Gene replacement therapy was administered according to the decision of neurologists consensus in case of the absence of antibodies to the adeno-associated serotype 9 virus. The therapy safety was estimated via clinical and laboratory data from the hospital (at least 7 days) and from outpatient departments (at least 60 days). Efficacy was estimated via CHOP INTEND scale and mastering new motor skills \geq 6 months after therapy onset. **Results.** Treatment outcomes were studied in 10 SMA patients aged 19 months (15; 21). All patients developed at least one clinical manifestation (hyperthermia, vomiting, lethargy and/or loose stool) associated with drug administration during the first week of follow-up. Increased hepatic transaminases activity and monocytosis was recorded in all patients, thrombocytopenia — in 9, neutropenia — in 5, increased troponin I concentration — in 3. In three cases it was necessary to increase the oral prednisolone dose of to 2 mg/kg, in one case — the dexamethasone pulse therapy dose. The therapy efficacy was monitored \geq 6 months after therapy onset via the CHOP INTEND scale in 2 patients (scores increased by 32 and 19 points, respectively), and via mastering new motor skills in 8 patients (positive dynamics was noted in 7 cases). **Conclusion.** The onasemnogene abeparovvec is relatively safe and quite effective for using in real clinical practice. **Keywords:** spinal muscular atrophy, children, onasemnogene abeparovvec, safety, liver transaminase, efficacy, CHOP INTEND

For citation: Nevmerzhitskaya Kristina S., Sapego Elena Yu., Morozova Daria A. Short-Term Safety and Efficacy of Onasemnogene Apeparovvec in 10 Patients with Spinal Muscular Atrophy: Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2021;20(6S):589–594. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2367

Таблица 1. Лабораторные критерии побочных эффектов онасемноген абепарвовета
Table 1. Laboratory criteria for onasemnogene abeparvovec side effects

Показатели	Критерии
Тромбоциты	$< 120 \times 10^9/\text{л}$
Нейтрофилы	$< 1,3 \times 10^9/\text{л}$
Моноциты	$> 11\%$
Общий билирубин	> 20 ммоль/л
АЛТ	> 2 ВГН
АСТ	> 2 ВГН
ГГТП	> 92 Ед/л
Тропонин I	$> 1,0$ нг/мл
Протромбиновое время	$< 9,5$ сек

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза. Пороговые значения приведены в соответствии с референсными значениями, принятыми в лаборатории Областной детской клинической больницы (г. Екатеринбург).

Note. UNL (ВГН) — upper normal level. ALT (АЛТ) — alanine transaminase; AST (АСТ) — aspartate transaminase; GGT (ГГТП) — gamma-glutamyltransferase. Threshold values are given according to reference range used in the laboratory of Regional Children's Clinical Hospital (Ekaterinburg).

исследования — в лабораториях по месту их проживания. Информация о безопасности терапии была получена из медицинской документации пациентов (протоколы лабораторных исследований).

Для выявления факторов, ассоциированных с более тяжелыми нежелательными явлениями по данным лабораторных исследований, пациенты были разделены на 2 группы по степени максимального повышения активности трансаминаз — АСТ и/или АЛТ — с показателями $< 5/\geq 5$ ВГН. Группы сравнивали по антропометрическим показателям, возрасту, полу, характеристикам СМА.

Оценка эффективности терапии

До начала терапии и через ≥ 6 мес после лечения проводили оценку функционального статуса пациентов по шкале CHOP INTEND (Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders) [8]. Эффективность терапии онасемноген абепарвоветом также оценивали по освоению новых моторных навыков (способность удерживать голову, совершать повороты туловища, сидеть с поддержкой, сидеть независимо, стоять с поддержкой, стоять независимо), о которых законным представителям ребенка предлагалось сообщить в ходе свободной беседы по телефону или видеосвязи через ≥ 6 мес после введения препарата (оценку по шкале, неструктурированное интервью и расшифровку его результатов проводила К.С. Невмержицкая).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет размера выборки не проводили.

Статистические методы

Для описания данных использовали пакет статистических программ STATISTICA, версия 10 (StatSoft Inc, США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25; 75 перцентили).

Этическая экспертиза

Этическая экспертиза протокола исследования не проводилась.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики выборки (групп) исследования

В период исследования для проведения генозаместительной терапии препаратом онасемноген абепарвоветом было госпитализировано 10 пациентов со СМА в возрасте 19 (15; 21) мес. У шести детей была диагностирована СМА 1-го типа, у четырех больных обнаружено 2 копии гена SMN2 (табл. 2). Длительность заболевания от момента возникновения первых симптомов болезни до введения препарата составила 12,5 (9; 14) мес. Четверо детей до онасемноген абепарвовета получали терапию нусинерсеном. Медиана массы тела на момент начала терапии составила 9,3 (8,8; 10,3) кг.

Оценка безопасности генозаместительной терапии

Все пациенты удовлетворительно перенесли процедуру внутривенного введения онасемноген абепарвовета. В первые 7 сут после инфузии у всех детей возникло хотя бы одно клиническое событие, связанное, по мнению лечащего врача, с введением препарата, в том числе гипертермия (38,2–39,4 °С) — у 9, рвота — у 7, снижение аппетита и ухудшение общего самочувствия — у 5, жидкий стул — у одного больного. В каждом случае продолжительность этих симптомов составила не более 3 сут, во всех случаях потребовалась симптоматическая терапия (жаропонижающие препараты — 9 больным, противорвотные средства — трем пациентам). Отслеживание клинических симптомов безопасности терапии проводилось весь период наблюдения за пациентами (медиана 7 (4; 8) мес), но ни в одном случае клинические события не повторялись.

Мониторинг лабораторных показателей безопасности проводился до полной нормализации всех исследуемых лабораторных параметров, его продолжительность составила 5 (4; 7) мес. У 9 из 10 пациентов мониторинг безопасности был завершен к моменту последнего среза данных. Наблюдение одного пациента было продолжено в связи с сохраняющейся повышенной активностью трансаминаз. У всех пациентов за время наблюдения отмечались изменения от 3 до 6 лабораторных показателей (табл. 3). Ранее других регистрировали тромбоцитоз

Таблица 2. Характеристика пациентов со СМА на момент начала терапии онасемноген абепарвовеком
Table 2. Characteristics of SMA patients at onasemnogene abeparvovec therapy initiation

№	Пол	Тип СМА	Копии SMN2, абс.	CHOP INTEND, баллы	Возраст дебюта симптомов СМА, мес	Возраст, мес*	Масса тела, кг*
1	Ж	2	3	22	10	23	11,5
2	Ж	1	3	10	5	18	8,8
3	Ж	2	2	38	10	21	9,5
4	Ж	2	2	34	6	20	8,5
5	М	2	3	43	7	15	10,3
6	М	1	3	18	3	15	9,1
7	Ж	1	3	6	1	9	6,6
8	М	1	3	20	4	20	8,8
9	Ж	1	2	24	1	8	11,8
10	М	1	2	47	3	36	10,3

Примечание. Порядок пациентов в списке приведен согласно очередности проведения инфузии онасемноген абепарвовека. Ж — женский пол; М — мужской пол. СМА — спинальная мышечная атрофия. CHOP INTEND — Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders. <*> — на момент начала генозаместительной терапии.
Note. The order of patients in the list is given according to the order of onasemnogene abeparvovec infusions. F (Ж) — female; M (М) — male. SMA (CMA) — spinal muscular atrophy. CHOP INTEND — Children's hospital of Philadelphia infant test of neuromuscular disorders. <*> — at the time of gene replacement therapy initiation.

Таблица 3. Лабораторные изменения у пациентов со СМА после инфузии онасемноген абепарвовека ($n = 10$)
Table 3. Laboratory changes in SMA patients after onasemnogene abeparvovec infusion ($n = 10$)

Показатель	Больные с отклонением показателя, абс.	Значение максимального отклонения	Время возникновения максимального отклонения, медиана (P25; P75) нед	Время нормализации показателя, медиана (P25; P75) нед
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9	79 (62; 103)	1 (1; 2)	2 (2; 3)
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	5	1,06 (1,05; 1,09)	3 (1; 7)	3 (2; 8)
Моноциты, %	10	21,4 (17,2; 25,4)	1 (1; 2)	5 (3; 6)
Общий билирубин, ммоль/л	0	—	—	—
АЛТ, Ед/л	10	198,7 (104,0; 545,2)	3,5 (1; 5)	11,5 (4; 18)
АСТ, Ед/л	10	201,5 (153,0; 609,7)	3 (1; 5)	12 (4; 15)
ГГТП, Ед/л	0	—	—	—
Тропонин I, нг/мл	3	2,6 (2,0; 3,6)	7 (4; 17)	18 (8; 22)
Протромбиновое время, с	0	—	—	—

Примечание. Значения показателей, принятые как пороговые, см. в табл. 1.
Note. You can find threshold values in Table 1.

пению и моноцитоз. У 6 пациентов снижение количества тромбоцитов было выявлено уже при первом лабораторном контроле на 7-е сут после инфузии, при этом и нормализация данного показателя произошла раньше других. Тромбоцитопения не сопровождалась признаками кровоточивости и не потребовала дополнительной терапии. Наиболее существенными и длительными были изменения активности печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ, но не ГГТП). Различий в исходных характеристиках пациентов с разной максимальной активностью печеночных ферментов не обнаружено (табл. 4).

У двух пациентов было двухволновое повышение активности трансаминаз, когда после первого пика отмечен период снижения активности ферментов с последующим значимым повышением. Трем больным потребовалось увеличить дозу перорального преднизолона до 2 мг/кг на 3-й и 4-й нед после инфузии онасемногена абепарвовека в связи с повышением активности

АЛТ/АСТ ≥ 10 ВГН. Одному пациенту при обнаружении повышения активности АЛТ/АСТ > 28 ВГН проведена пульс-терапия дексаметазоном в течение 5 сут со значительным снижением активности печеночных ферментов в последующем.

Общая продолжительность терапии глюкокортикостероидами (ГКС) у больных, у которых мониторинг безопасности был в запланированные сроки ($n = 9$), составила 14 (10,5; 23) нед. Завершали такую терапию после снижения активности печеночных трансаминаз < 2 ВГН. На фоне ГКС-терапии у всех пациентов показатели печеночных трансаминаз вернулись к норме.

Ни у одного пациента не выявлены клинические признаки недостаточности функций органов и систем организма. Не было отмечено ни одного серьезного клинического нежелательного явления, приведшего к госпитализации и/или смерти больного в период отслеживания исходов терапии.

Таблица 4. Исходная характеристика пациентов со СМА с разной максимальной активностью трансаминаз (АСТ и/или АЛТ) после инфузии онасемноген абепарвовета

Table 4. Baseline characteristics of SMA patients with different maximal transaminase activity (AST and/or ALT) after onasemnogene abeparvovec infusion

Признак	Пациенты с АЛТ/АСТ < 5 ВГН, n = 3	Пациенты с АЛТ/АСТ ≥ 5 ВГН, n = 7
Пол, м/ж	3/0	6/1
Возраст, мес	15 (15; 36)	20 (9; 21)
Масса тела, кг	10,3 (9,1; 10,3)	8,8 (8,5; 11,5)
Доза онасемноген абепарвовета, мл	57,0 (52,6; 57,2)	48,7 (46,7; 63,3)
Тип СМА, 1/2	2/1	4/3
Копии SMN2, 2/3	1/2	3/4
Продолжительность ГКС-терапии, мес	9 (7; 11)	18 (12; 26)

Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды, продолжительность использования до начала генозаместительной терапии.

Note. GCS (ГКС) — glucocorticosteroids, usage period before gene replacement therapy initiation.

Таблица 5. Динамика основных моторных навыков через 6 мес после терапии онасемноген абепарвоветом

Table 5. Dynamics of basic motor skills 6 months after onasemnogene abeparvovec therapy

№ случая	Уровень двигательных возможностей	
	Исходно	Через ≥ 6 мес
1	Сидит с поддержкой	Сидит без поддержки
2	Контроль головы	Сидит с поддержкой
3	Сидит с поддержкой	Стоит с поддержкой
4	Сидит с поддержкой	Стоит с поддержкой
5	Сидит без поддержки	Стоит с поддержкой
6	Контроль головы	Сидит с поддержкой
7	Отсутствие двигательных навыков	Отсутствие двигательных навыков
8	Контроль головы	Сидит с поддержкой
9	Контроль головы	Недостаточный интервал для оценки
10	Сидит с поддержкой	Недостаточный интервал для оценки

593

Оценка эффективности генозаместительной терапии

Исходно оценка двигательных функций по шкале CHOP INTEND составила 23 (18; 38) балла (подробнее см. табл. 2). Эффективность лечения по шкале CHOP INTEND в период ≥ 6 мес была отслежена у двух больных. Отмечено увеличение оценки на 32 (пациент № 3) и 19 баллов (пациент № 1) соответственно. В остальных случаях обследование больных было недоступно по причине отдаленности проживания и/или в связи с ограничениями в передвижении, связанными с распространением COVID-19.

Большинство детей до начала генозаместительной терапии могли сидеть (один — без поддержки), четверо могли только удерживать голову, у одного ребенка (пациент № 7) не было никаких двигательных навыков. Развитие моторных навыков в период ≥ 6 мес удалось отследить у 8 пациентов (возраст на момент введения генозаместительной терапии составлял от 15 до 23 мес), в 7 случаях зафиксировано формирование новых моторных навыков. Один ребенок (пациент № 7) не продемонстрировал новых двигательных возможностей, так как изначально имел очень низкий уровень двигательной активности в силу быстро прогрессирующего тяжелого течения СМА (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Генозаместительная терапия препаратом онасемноген абепарвоветом детей со СМА в условиях реальной клинической практики при краткосрочном наблюдении является относительно безопасной и достаточно эффективной у большинства пациентов.

Ограничения исследования

Представленная выборка исследования, состоящая из 10 участников, с продолжительностью наблюдения менее 1 года позволяет продемонстрировать наиболее частые и ранние нежелательные явления. Кроме того, проблемой может быть получение лабораторных данных из разных лабораторий, находившихся по месту жительства пациентов; динамику таких результатов сложно интерпретировать. Важно также отметить, что данные об эффективности терапии через ≥ 6 мес по шкале CHOP INTEND получены только для двух больных, по оценке моторных навыков — у восьми больных. Соответственно, этих сведений недостаточно для полной оценки эффективности терапии.

Интерпретация результатов исследования

В статье впервые представлены результаты применения онасемноген абепарвовета в реальной клинической

практике у 10 российских пациентов со СМА. Несмотря на иммунный ответ на AAV9 [9], который проявлялся в транзиторном увеличении печеночных трансаминаз, ни у одного из 10 пациентов в течение всего периода гиперферментемии не было замечено клинических признаков печеночной недостаточности. Не установлено дозозависимого эффекта терапии на степень активности трансаминаз, описанного ранее [6]. После курса ГКС-терапии показатели активности АЛТ и АСТ снизились до референсных значений у разных пациентов через 2–25 нед. Серьезных клинических нежелательных явлений при применении онасемноген абепарвовека зафиксировано не было. Кроме того, наблюдение показало значительную эффективность терапии: у 7 из 8 пациентов, длительность наблюдения которых после генозаместительной терапии составила не менее 6 мес, продемонстрировано значительное улучшение моторных навыков. Дальнейшее накопление данных в долгосрочном наблюдении пациентов с регулярной оценкой эффективности является ценным инструментом формирования профиля оптимального пациента для терапии онасемноген абепарвовеком. Своевременность лечения сегодня — безоговорочный тренд, ведь данные клинических исследований и пилотных проектов на выявление СМА продемонстрировали, что наилучшие результаты болезнью-модифицирующая терапия дает у пациентов на досимптомной стадии: моторное развитие таких детей может практически не отличаться от их здоровых сверстников [10–12]. В связи с этим ранняя диагностика СМА, особенно до развития симптомов, при проведении неонатального скрининга, становится особенно актуальной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генозаместительная терапия — многообещающий метод этиопатогенетического лечения СМА. Наш опыт

показал, что даже у пациентов старше 12 мес со СМА 1-го и 2-го типов терапия онасемноген абепарвовеком способна улучшить моторные навыки, обладая при этом достаточной безопасностью.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

К.С. Невмержицкая — спикер компании Novartis (чтение лекций для целевой аудитории).

Е.Ю. Сапего — спикер компании Novartis (чтение лекций для целевой аудитории).

Д.А. Морозова подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Kristina S. Nevmerzhtskaya — speaker in Novartis (lecturing for target audience).

Elena Yu. Sapego — speaker in Novartis (lecturing for target audience).

Daria A. Morozova confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

К.С. Невмержицкая

<https://orcid.org/0000-0003-0643-6094>

Е.Ю. Сапего

<https://orcid.org/0000-0002-2831-8243>

Д.А. Морозова

<https://orcid.org/0000-0002-6699-8040>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy — New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(1):1–13. doi: 10.3233/JND-190424
- Al-Zaidy SA, Mendell JR. From Clinical Trials to Clinical Practice: Practical Considerations for Gene Replacement Therapy in SMA Type 1. *Pediatr Neurol.* 2019;100:3–11. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007
- Instructions for use of the drug onasemnogene abeparvovec. Available online: <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/zolgensma.pdf>. Accessed on September 9, 2021.
- Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, et al. AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6:307–317. doi: 10.3233/JND-190403
- Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):834–841. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.1272
- Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. *Pediatrics.* 2020;146(3):e20200729. doi: 10.1542/peds.2020-0729
- Mathews KD, Iannaccone ST. Combination molecular therapies for spinal muscular atrophy: How much is enough? *Muscle Nerve.* 2021;63:279–281. doi: 10.1002/mus.27109
- Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q: клинические рекомендации. — МЗ РФ; 2020. [Proksimal'naya spinal'naya myshechnaya atrofiya 5q: Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/593_1. Ссылка активна на 25.12.2021.
- Naveed A, Calderon H. Onasemnogene Abeparvovec (AVXS-101) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(5):437–444. doi: 10.5863/1551-6776-26.5.437
- Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;28:38–43. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001
- Vill K, Kölbl H, Schwartz O, et al. One year of newborn screening for SMA — results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):503–515. doi: 10.3233/JND-190428
- De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(11):842–856. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007

Н.В. Журкова^{1, 3}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Суханова¹, Г.В. Ревуненков¹, О.Б. Гордеева^{1, 2}, М.В. Егорова¹, Д.С. Овчинников¹, В.В. Кадышев³, Р.А. Зинченко^{3, 4}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

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

⁴ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация

Синдром Германского–Пудлака, тип 6, в сочетании с сосудистой мальформацией кишечника: клинический случай

Контактная информация:

Журкова Наталья Вячеславовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (903) 118-09-43, e-mail: n1972z@yandex.ru

Статья поступила: 14.09.2021, принята к печати: 17.12.2021

Обоснование. Синдром Германского–Пудлака, тип 6 — редкое наследственное заболевание, обусловленное патогенными вариантами нуклеотидной последовательности, делециями, инсерциями в гене *HPS6*, кодирующем одноименный трансмембранный белок. Заболевание протекает с геморрагическим синдромом, признаками глазокожного альбинизма, в некоторых случаях — с воспалительными заболеваниями кишечника. В связи с редкостью синдрома клиническая картина заболевания, в том числе патология желудочно-кишечного тракта, изучена недостаточно. **Описание клинического случая.** Представляем описание клинического случая пациента с синдромом Германского–Пудлака, тип 6, в сочетании с сосудистой мальформацией кишечника. У пациента с диагнозом «глазокожный альбинизм» с 4,5 лет отмечались рецидивирующие кишечные кровотечения, снижение концентрации гемоглобина до 45 г/л; количество тромбоцитов, их средний объем и распределение тромбоцитов по объему оставались в пределах референсных значений. Выявлено незначительное снижение содержания протромбина (по Квику) — до 68% (норма — 70–120%). При исследовании морфологии тромбоцитов выявлено снижение в них количества плотных гранул: менее 3 — 25% тромбоцитов, менее 6 — 64%. При ультразвуковом исследовании выявлены признаки сосудистой мальформации восходящего отдела поперечной ободочной кишки, а именно значительные изменения диаметра (расширение) и формы сосудов кишечной стенки. При молекулярно-генетическом исследовании (NGS) выявлен нуклеотидный вариант с.1133T>G (p.Leu378Arg) в гомозиготном состоянии в гене *HPS6*. Этот же вариант в гомозиготном состоянии выявлен у младшей сестры пробанда, у которой также обнаружена сосудистая структура в стенке восходящего отдела поперечной ободочной кишки. **Заключение.** Дифференциальная диагностика синдрома Германского–Пудлака, тип 6, проводится с другими типами этого синдрома, а также с синдромальными и несиндромальными формами глазокожного альбинизма. В связи с редкостью синдрома Германского–Пудлака молекулярно-генетическое подтверждение диагноза целесообразно проводить с помощью методов массового параллельного секвенирования (NGS), в том числе секвенирования экзозом.

Ключевые слова: синдром Германского–Пудлака, тип 6, глазокожный альбинизм, тромбоциты, плотные гранулы, геморрагический синдром, мальформация сосудов кишечника

Для цитирования: Журкова Н.В., Вашакмадзе Н.Д., Суханова Н.В., Ревуненков Г.В., Гордеева О.Б., Егорова М.В., Овчинников Д.С., Кадышев В.В., Зинченко Р.А., Намазова-Баранова Л.С. Синдром Германского–Пудлака, тип 6, в сочетании с сосудистой мальформацией кишечника: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6S):595–601. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2368

ОБОСНОВАНИЕ

Синдром Германского–Пудлака, тип 6 — редкое врожденное заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, вызванное патогенными вариантами нуклеотидной последовательности, делециями, инсерциями в гене *HPS6*, кодирующем одноименный трансмембранный белок. Последний является компонентом комплекса органелл BLOC2, необходимого для биогенеза связанных с лизосомами органелл — меланосом и плотных гранул в тромбоцитах [1, 2]. Синдром

Германского–Пудлака — это генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, которые обусловлены нарушением функции трансмембранных белков, необходимых для функционирования внутриклеточных органелл, связанных с лизосомами (lysosome-related organelles) [3]. Основными клиническими проявлениями данной группы болезней является глазокожный альбинизм, который характеризуется депигментацией волос, кожи, глаз и патологией органов зрения: снижением остроты зрения, нистагмом, светобоязнью и геморра-

гическим синдромом [3]. По данным базы OMIM, в настоящее время выделяют 11 типов (нумерация от 1 до 11) синдрома Германского–Пудлака, обусловленных изменениями в генах *HPS1*, -3, -4, -5, -6, *BLOC1S3*, -5, -6, *AP3B1*, *AP3D1*, *DTNBP1* [4].

Распространенность синдрома Германского–Пудлака составляет 1–9 случаев на 1 млн новорожденных [3, 5]. Максимально высокая распространенность болезни зарегистрирована на северо-западе Пуэрто-Рико (1 : 1800) [3]. Синдром Германского–Пудлака, тип 1, также часто встречается в изолированной горной деревне в Швейцарских Альпах и в Японии. Синдром Германского–Пудлака, тип 3, наиболее распространен (1 : 16000) в центральной части Пуэрто-Рико [3]. Всего к марту 2021 г. зарегистрировано 212 пациентов с патогенными вариантами генов *HPS3*, *HPS5* или *HPS6*, приводящих к недостаточности *BLOC2* [3]. У 20 человек из семьи израильских бедуинов с клиническими проявлениями глазокжного альбинизма выявлена делеция с.1065insG в гене *HPS6* в гомозиготном состоянии, им установлен диагноз «синдром Германского–Пудлака, тип 6» [4, 5].

Ген *HPS6* картирован на длинном плече хромосомы 10 в хромосомной области 10q24.3 и состоит из 1 экзона [4]. В настоящее время описано более 45 патогенных нуклеотидных вариантов гена *HPS6*, которые в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии приводят к развитию заболевания и, в частности, геморрагического синдрома [6]. Данные изменения могут наблюдаться в результате дисморфофункциональных нарушений плотных гранул в мегакариоцитарном ростке. У здоровых людей количество плотных гранул в тромбоцитах может варьировать от 3 до 8 в 1 клетке. При этом диаметр тромбоцитов может находиться в пределах 100–300 нм. В свою очередь, малые гранулы формируются в плотные

гранулы, которые содержат такие биоактивные вещества, как аденозинтрифосфат (АТФ), аденозиндифосфат (АДФ), антиплазмин, ионы кальция, серотонин. В процессе реализации агрегационной функции тромбоцитов процесс их активации стимулируется высвобождением АДФ в кровяное русло. Следовательно, если наблюдается дефицит плотных гранул, то нормальное функционирование тромбоцитарных функций страдает, что может приводить к развитию геморрагического синдрома [6].

Основные клинические проявления синдрома Германского–Пудлака, тип 6, включают в себя проявления глазокжного альбинизма и геморрагического синдрома. У части больных выявляются воспалительные заболевания кишечника по типу болезни Крона [7, 8]. Патология зрительного анализатора включает в себя снижение остроты зрения, нистагм, страбизм, светобоязнь, трансиллюминацию радужки до 3-й степени, гипопигментацию глазного дна, отсутствие фовеального рефлекса, гипоплазию макулы [4, 9, 10]. У пациентов отмечаются светлая, гипопигментированная кожа, светлые волосы, брови, ресницы, частые носовые кровотечения, кровотечения после операций, травм, удаления зубов, меноррагии [3, 6, 7]. Поражение легких у пациентов с синдромом Германского–Пудлака, тип 6, не описано [11].

Диагностика синдрома Германского–Пудлака, тип 6, осуществляется с помощью молекулярно-генетического исследования, направленного на поиск мутаций в гене *HPS6*. Наиболее часто с этой целью используются метод секвенирования нового поколения (NGS) по панели генов, специфичных для глазокжного альбинизма, или метод секвенирования экзона [12]. Дифференциальный диагноз проводится с другими типами синдрома Германского–Пудлака, несиндромальными формами глазокжного альбинизма, синдромом Чадека–Хигаши, синдромом

Natalia V. Zhurkova^{1, 3}, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Natella V. Suhanova¹, Grigori V. Revunenekov¹, Olga B. Gordeeva^{1, 2}, Maria V. Egorova¹, Dmitriy S. Ovchinnikov¹, Vitaliy V. Kadyshchev³, Rena A. Zhinchenko^{3, 4}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

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

⁴ Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

Hermansky–Pudlak Syndrome Type 6 Accompanied with Bowel Vascular Malformation: Clinical Case

Background. Hermansky–Pudlak syndrome type 6 is rare hereditary disease caused by pathogenic variants in base sequence, deletions, and insertions in the *HPS6* gene encoding the transmembrane protein of the same name. This disease occurs with hemorrhagic syndrome, oculocutaneous albinism, and inflammatory bowel diseases (in some cases). The clinical picture of the disease, including the gastrointestinal tract pathology, has not been studied completely due to the syndrome rarity. **Clinical case description.** We would like to present the description of clinical case of the patient with Hermansky–Pudlak syndrome type 6 accompanied with bowel vascular malformation. The patient diagnosed with "oculocutaneous albinism" at the age of 4.5 has shown recurrent intestinal bleedings, blood hemoglobin concentration decrease to 45 g/l; platelet count, mean platelet volume and platelet distribution width remained within the reference values. Slight decrease of Quick's value to 68% (normal range 70–120%) was revealed. The study of platelet morphology has revealed a decrease in the number of dense granules: < 3 in 25% platelets, < 6 — in 64%. Ultrasound investigation has revealed signs of vascular malformation in ascending colon: significant changes of diameter (widening) and shape of intestinal wall vessels. Molecular genetic analysis (NGS) has revealed the nucleotide variant c.1133T>G (p.Leu378Arg) in homozygous state in the *HPS6* gene. The same variant in homozygous state was revealed in the younger proband sister who also had vascular changes in the ascending colon wall. **Conclusion.** Differential diagnosis of Germanic–Pudlak syndrome type 6 should be performed with other types of this syndrome as well as with syndrome and non-syndrome forms of oculocutaneous albinism. Molecular genetic confirmation of the diagnosis is suggested via massive parallel sequencing (NGS) methods (exome sequencing included) due to the rarity of Hermansky–Pudlak syndrome.

Keywords: Hermansky–Pudlak syndrome type 6, oculocutaneous albinism, platelets, dense granules, hemorrhagic syndrome, bowel vascular malformation

For citation: Zhurkova Natalia V., Vashakmadze Nato D., Suhanova Natella V., Revunenekov Grigori V., Gordeeva Olga B., Egorova Maria V., Ovchinnikov Dmitriy S., Kadyshchev Vitaliy V., Zhinchenko Rena A., Namazova-Baranova Leyla S. Hermansky–Pudlak Syndrome Type 6 Accompanied with Bowel Vascular Malformation: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S): 595–601. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2368

Гризелли [7, 10]. Лечение заболевания симптоматическое. В настоящее время патогенетическая терапия для данной болезни не разработана [10, 11].

Синдром Германского–Пудлака, тип 6, является редким наследственным заболеванием, которое может приводить к развитию геморрагического синдрома [1, 3, 6]. В мировой литературе клинические описания данного синдрома немногочисленны, в отечественной литературе — отсутствуют. В связи с этим изучение клинических проявлений синдрома у российских пациентов, выраженность геморрагических проявлений, наличие иммунодефицита, поражения легких, воспалительных заболеваний кишечника является актуальным для педиатров, гематологов, гастроэнтерологов, пульмонологов, генетиков.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент М., мальчик, возраст 7 лет 10 мес, проходил плановое амбулаторное обследование в связи с глазокожным альбинизмом. Жалобы на момент обследования: снижение зрения, нистагм, светобоязнь.

Анамнез жизни

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне артериальной гипертензии, задержки внутриутробного развития, от первых самостоятельных родов на сроке 39 нед. Масса тела при рождении — 2500 г, длина — 47 см. Оценка по APGAR — 8/8 баллов. В раннем неонатальном периоде — физиологическая желтуха. С первых дней жизни наблюдался с диагнозом «ООО 4 мм» с постепенным уменьшением в диаметре.

Анамнез заболевания

В возрасте 1,5 мес ребенок в связи с наличием нистагма осмотрен офтальмологом. Установлен диагноз «глазокожный альбинизм», в связи с чем ребенок проходил регулярное офтальмологическое обследование.

В возрасте 3,5 лет ребенок наблюдался по месту жительства с диагнозом «трещина анального отверстия». При плановом обследовании выявлено снижение концентрации гемоглобина до 62 г/л, в связи с чем получал препарат железа. На фоне лечения концентрация гемоглобина нормализовалась.

В возрасте 4,5 лет у ребенка отмечено появление стула черного цвета, а также снижение гемоглобина до 45 г/л. Пациент был госпитализирован в отделение гематологии для обследования. При проведении эзофагогастродуоденоскопии выявлен гастрит антрума, умеренно выраженный дуоденит. При колоноскопии — слизистая оболочка восходящей ободочной, поперечной ободочной кишок пастозна, неярко гиперемирована, сосудистый рисунок смазан, слизистая оболочка сигмовидной кишки блестящая, гиперемирована со значительным усилением сосудистого рисунка, слизистая оболочка прямой кишки отечная, рыхлая, с единичными участками неяркой гиперемии, сосудистый рисунок смазан. Заключение: колит распространенный, умеренно выраженный. По результатам обследования выставлен диагноз: «Анемия смешанной этиологии: железodefицитная, постгеморрагическая». Получал терапию препаратом железа внутримышечно, содержание гемоглобина нормализовалось.

В возрасте 4–5 лет в связи с эпизодами появления крови в стуле ребенок неоднократно проходил обследование в различных региональных и федеральных стационарах. Проводились диагностическая лапароскопия, сцинтиграфия кишечника, исключено наличие

дивертикула Меккеля. Источник кровотечения не выявлен. В возрасте 5 лет у ребенка заподозрен синдром Германского–Пудлака. Методом прямого автоматического секвенирования проведен поиск изменений в 11, 15 и 16-м экзонах гена *HPS1* — патогенных вариантов не выявлено. При молекулярно-генетическом исследовании гена *TYR* патогенный вариант с.650G>A не выявлен.

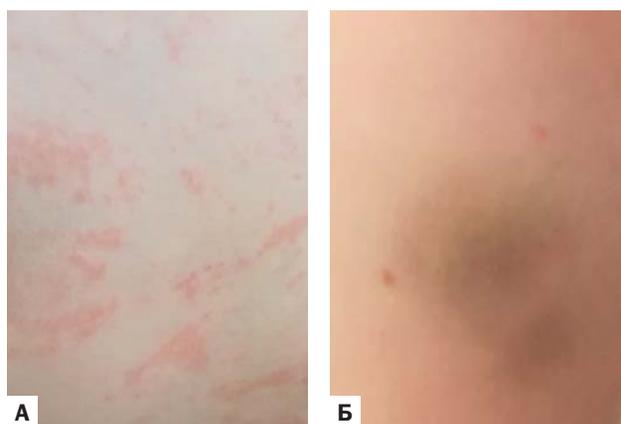
В возрасте 5 лет 8 мес ребенок госпитализирован в отделение хирургии федерального центра, где в последующем был установлен диагноз: «Желудочно-кишечное кровотечение неуточненное. Врожденная аномалия зрительного анализатора, гипоплазия радужки, горизонтальный нистагм, смешанный астигматизм высокой степени, амблиопия высокой степени, глазокожный альбинизм». Ребенок был впервые осмотрен генетиком. При осмотре: светлая кожа, светлые волосы, узкие глазные щели, нарушение осанки, горизонтальный нистагм, фотофобия. Заподозрен диагноз «синдром Германского–Пудлака». Было назначено молекулярно-генетическое обследование методом NGS — панель генов «клиническое секвенирование экзома». В экзоне 1 гена *HPS6* выявлен нуклеотидный вариант с.1133T>G в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту р.Leu378Arg. Нуклеотидный вариант ранее не описан. Согласно российскому руководству по интерпретации данных последовательности ДНК, полученных методами массового параллельного секвенирования, этот вариант может являться патогенным [12]. Наличие патогенного варианта гена *HPS6* подтверждено секвенированием по Сэнгеру. У сестры пробанда, 4 лет, имеющей сходную клиническую картину, также выявлен нуклеотидный вариант с.1133T>G в гомозиготном состоянии в гене *HPS6*. У родителей пробанда данный нуклеотидный вариант выявлен в гетерозиготном состоянии.

В возрасте 6,5 лет была проведена видеокапсульная энтероскопия. Обнаружены множественные расширенные венозные сосуды и сплетения: венозные мальформации в тощей и подвздошной кишках, наиболее крупные — в подвздошной кишке.

В возрасте 7 лет рост — 131,5 см, масса тела — 25 кг, индекс массы тела — 15 кг/м². Узкие глазные щели, запавшее переносье, выступающие надбровные дуги, светлые (депигментированные) волосы, брови, ресницы, кожа белого цвета, множественные невусы до

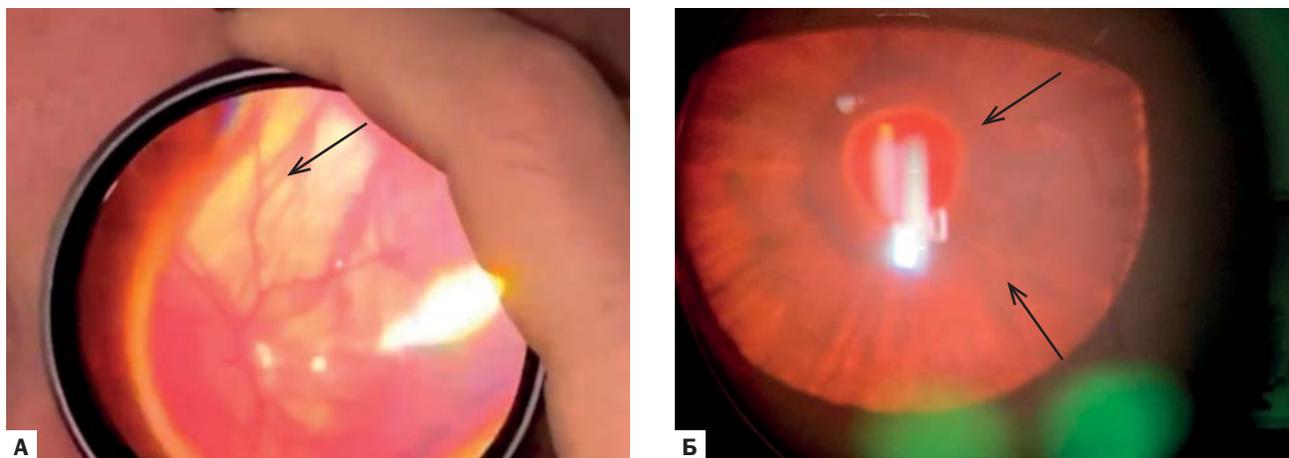
Рис. 1. Кожные проявления у пациента М. (возраст 7 лет) с синдромом Германского–Пудлака, тип 6

Fig. 1. Skin manifestations in patient M. (7 years old) with Hermansky–Pudlak syndrome type 6



Примечание. А — геморрагические проявления; Б — экхимозы.
Note. А — hemorrhagic events; Б — ecchymoses.

Рис. 2. Глазное дно (офтальмоскопическое обследование) пациента М. (возраст 7 лет) с синдромом Германского–Пудлака, тип 6
Fig. 2. Fundus of the eye (ophthalmoscopic examination) in patient M. (7 years old) with Hermansky–Pudlak syndrome type 6



Примечание. А — альбиотическое глазное дно с просвечивающимися хороидальными сосудами (стрелка); Б — симптом трансиллюминации радужки (стрелка).

Note. А — albinotic fundus of the eye with translucent choroidal vessels (arrow); Б — iris transillumination (arrow).

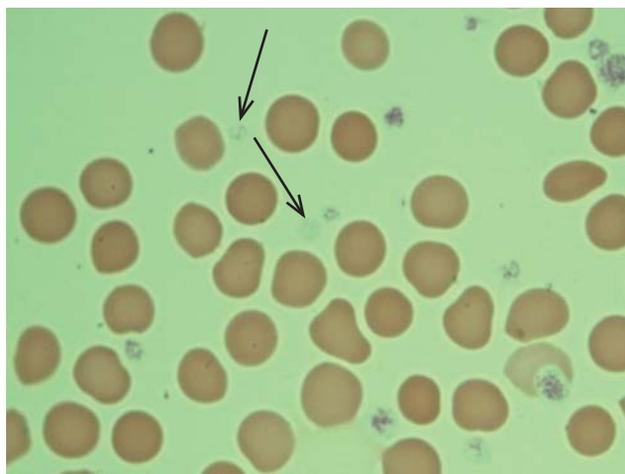
0,5 см в диаметре, расположенные больше на задней поверхности туловища, геморрагические высыпания на коже туловища, множественные экхимозы на конечностях (рис. 1), радужная оболочка глаз серо-коричневого цвета, наблюдается горизонтальный нистагм, страбизм. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Отмечены нарушение осанки и умеренный гипермобильный синдром.

По данным офтальмологического обследования в возрасте 8 лет определяются трансиллюминация радужки средней степени интенсивности, гипопигментация глазного дна, отсутствие фовеального рефлекса; снижение остроты зрения до 0,1–0,2; нарушение рефракции — гиперметропия средней степени, сопровождающаяся астигматизмом; горизонтальный нистагм; светобоязнь; снижение чувствительности, нарушения цветового зре-

ния, пространственной контрастной чувствительности. При электрофизиологическом обследовании глаз в том же возрасте выявлено значительное увеличение (по сравнению с нормой) амплитуды а-волны общей ЭРГ и уменьшение латентных периодов а- и в-волн, увеличение латентных периодов и амплитуды а- и в-локальной ЭРГ, уменьшение амплитуды и раздвоение пика P_{100} зрительных вызванных потенциалов. При биомикроскопии в проходящем свете обнаружен симптом трансиллюминации радужки. При офтальмоскопическом исследовании диагностировано малопигментированное (альбиотическое) глазное дно с просвечивающимися хороидальными сосудами (рис. 2). В центральной области не офтальмоскопировалось фовеальное углубление, а следовательно, и фовеальный рефлекс не вызывался, диагностирована фовеальная гипоплазия. Уровень пигментации макулы был снижен, это связано с уменьшением количества пигмента в макуле. Характер зрения монокулярный, чередовался с бинокулярным.

Рис. 3. Морфология тромбоцитов пациента М. (возраст 7 лет) с синдромом Германского–Пудлака. Окрашивание по Романовскому, объектив 1000, зум цифровой камеры $\times 2$

Fig. 3. Platelets' morphology in patient M. (7 years old) with Hermansky–Pudlak syndrome. Romanowsky staining, field lens 1000, digital zoom $\times 2$



Примечание. Стрелками отмечены тромбоциты с содержанием плотных гранул менее 6.

Note. Arrows indicates platelets with number of dense granules < 6.

Лабораторное обследование в возрасте 7 лет

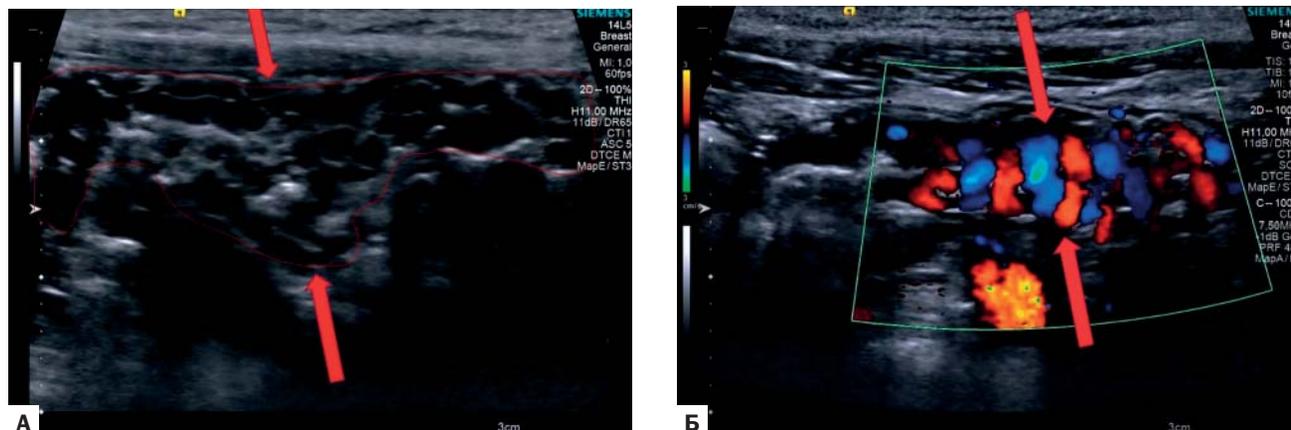
Количество тромбоцитов — $255 \times 10^9/\text{л}$ (норма — 206–369), средний объем тромбоцитов — $9,2 \text{ мкм}^3$ (норма — 6–11), тромбоцитрит — 0,230% (норма — 0,1–1), распределение тромбоцита по объему — 16,7% (норма — 12–18). Количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов также было в пределах референсных значений. Выявлено незначительное снижение протромбина (по Квику) — 68% (норма — 70–120). Агрегация с АДФ составила 56 ЕД (норма — 55–117 ЕД). При морфологическом исследовании тромбоцитов в мазках крови содержание плотных гранул менее 3 выявлено в 25%, менее 6 — в 64%, менее 8 — в 8%, более 8 — в 3% клеток (рис. 3). В норме суммарное количество тромбоцитов с содержанием плотных гранул более 8 должно составлять не менее 70% — в соответствии с референсными данными лаборатории, проводившей исследование.

Инструментальное обследование в возрасте 7 лет

Для ультразвукового исследования брюшной полости была применена методика прицельного осмотра петель кишки линейными датчиками частотой от 8 до 14 МГц.

Рис. 4. Пациент М. (возраст 7 лет) с синдромом Германского–Пудлака. Ультразвуковое сканирование в В-режиме (А) и цветное доплеровское картирование расширенных сосудов стенок кишечника (Б)

Fig. 4. Patient M. (7 years old) with Hermansky–Pudlak syndrome. Ultrasound investigation in B-scan mode (A) and color doppler imaging of enlarged vessels in intestine walls (B)



Примечание. Стрелками (А) и контуром (Б) выделены измененные (расширенные) сосуды в стенке кишечника.
Note. Arrows (A) and line (B) indicate affected (enlarged) vessels in intestine wall.

Исследование проводилось утром, натощак, с последующим осмотром после завтрака. В илеоцекальной области в стенке кишки было выявлено расширение, извитость хода сосудов в подслизистом слое. Диаметр сосудов при осмотре в спокойном состоянии составлял 1,5–1,7 мм. Изменение сосудистого рисунка наблюдалось по всей окружности кишечной стенки. При пробе Вальсальвы (повышение внутрибрюшного давления при задержке дыхания и натуживании) отмечалось нарастание диаметра сосудов до 3 мм (рис. 4А, Б). При исследовании в режиме импульсно-волнового доплера регистрировался низкоскоростной кровоток, максимально до 10 см/с (рис. 5).

После завтрака, по мере заполнения петель содержимым, расправления стенок кишки и усиления перистальтики сохранялась картина расширенных и извитых сосудов в кишечной стенке. Подобные изменения были выявлены в стенке отдельных фрагментов петель поперечной ободочной и нисходящей кишки, однако в меньшей степени по сравнению с илеоцекальной областью. Учитывая, что в норме при ультразвуковом исследовании визуализируются только магистральные ветви брыжеечных сосудов и их основные ветви, а сосуды в подслизистом слое кишечной стенки недостаточно крупного диаметра, чтобы дифференцировать их как отдельное структурное образование, выявленные изменения диаметра и формы сосудов кишечной стенки возможно интерпретировать как диагностически значимые и расценивать как мальформацию.

Пациенту было проведено исследование желудка с акваконтрастированием, позволяющим детально оценить структуру стенок в различных отделах и оценить работу сфинктеров. В результате исследования патологических изменений выявлено не было.

При видеоэндоскопическом исследовании тонкого кишечника диагностировано крупное субсерозное изменение венозных сосудов калибром до 2,5 мм в стенке кишечника.

Сестре пробанда проведено трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости с дуплексным сканированием, в результате которого диагностирована сосудистая структура в стенке восходящего отдела поперечной ободочной кишки диаметром 1,6–1,7 мм. Кишечные кровотечения у девочки не отмечены.

Клинический диагноз

Синдром Германского–Пудлака, тип 6 (OMIM #614075). Тип наследования — аутосомно-рецессивный. ОУ альбинизм, ОУ нистагм горизонтальный моторный, гиперметропический астигматизм, сложный тип, амблиопия высокой степени, косоглазие непостоянное содружественное альтернирующее расходящееся. Слабовидение. Венозные мальформации в тощей и подвздошной кишках. Хроническое рецидивирующее кишечное кровотечение.

Прогноз

Прогноз при отсутствии лечения неблагоприятный.

Рис. 5. Пациент М. (возраст 7 лет) с синдромом Германского–Пудлака. Исследование кровотока в расширенных сосудах кишечной стенки при пробе Вальсальвы (триплексный режим ультразвукового сканирования)

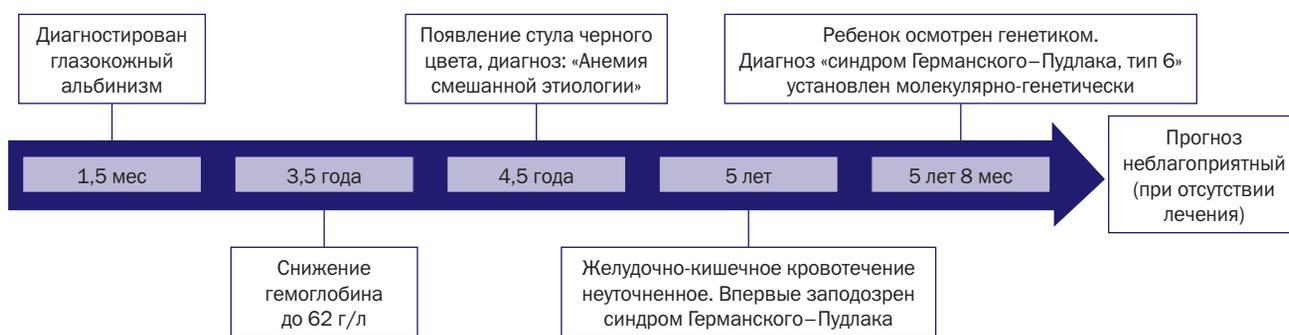
Fig. 5. Patient M. (7 years old) with Hermansky–Pudlak syndrome. Blood flow assessment in enlarged vessels in intestine wall at Valsalva test (triplex mode)



Примечание. При исследовании в режиме импульсно-волнового доплера регистрировался низкоскоростной кровоток (отмечено желтым фоном), максимально до 10 см/с.

Note. When examined in the pulse-wave doppler mode, we revealed low-speed blood flow (marked with yellow background) up to 10 cm/s maximum.

Рис. 6. Пациент М. Основные клинические события и прогноз
Fig. 6. Patient M. Major clinical events and prognosis



Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента М. представлены на рис. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными клиническими признаками синдрома Германского–Пудлака, тип 6, являются глазокожный альбинизм, геморрагический синдром, склонность к носовым кровотечениям, длительным кровотечениям при повреждении кожи и слизистых оболочек, меноррагии [6]. Воспалительные заболевания кишечника встречаются при различных типах синдрома Германского–Пудлака [7]. В 2019 г. опубликованы результаты анализа историй болезни 261 пациента в возрасте от 1 года до 52 лет, средний возраст манифестации заболевания у которых составил 17 лет, с различными типами синдрома Германского–Пудлака, проходивших обследование в клиническом центре Национальных институтов здоровья США в период с 1995 по 2019 г. [7]. Воспалительные заболевания кишечника выявлены у 37 (14,2%) пациентов, из них 68% — женщины. В возрасте до 18 лет воспалительные заболевания кишечника диагностированы у 20 (54%) человек, из них в 6 случаях болезнь манифестировала в возрасте до 6 лет (у 3 с синдромом Германского–Пудлака, тип 1 — в возрасте от 1 года до 4 лет, у 3 с синдромом Германского–Пудлака, тип 3 — в возрасте 5 лет) [7, 8]. Наиболее часто заболевание кишечника проявлялось болью в животе, диареей, наличием крови в стуле. При морфологическом исследовании трех образцов тканей, полученных после резекции кишечника, выявлены признаки хронических воспалительных изменений, активный криптит, гранулематозные клетки. Синдром Германского–Пудлака, тип 6, был установлен у 7 пациентов, у одного из них выявлено воспалительное заболевание кишечника [7]. В описанном нами клиническом случае субъективных признаков воспалительных заболеваний кишечника не выявлено, как и у 6 пациентов с синдромом Германского–Пудлака, тип 6, описанных выше [7].

По данным наших наблюдений, у двух российских sibсов с синдромом Германского–Пудлака, тип 1, подтвержденном молекулярно-генетическим исследованием, патологии со стороны желудочно-кишечного тракта не выявлено. У обоих детей отмечались признаки глазокожного альбинизма, множественные экхимозы, у девочек — выраженные длительные носовые кровотечения.

С.Г. Nan и соавт. [13] описали 58-летнюю женщину с установленным диагнозом «синдром Германского–Пудлака, тип 6» с выраженным геморрагическим синдромом, тяжелыми меноррагиями и маточными кровотечениями вплоть до госпитализации в отделение интенсивной терапии, также отмечались выраженные

желудочно-кишечные кровотечения [13]. При проведении колоноскопии у женщины диагностированы два полипа небольших размеров, удаление которых привело к развитию кишечного кровотечения. Признаков воспалительного заболевания кишечника не выявлено [13]. При молекулярно-генетическом обследовании у пациентки выявлен ранее не описанный нуклеотидный вариант с.383T>C; p.Val128Ala в гомозиготном состоянии в гене *HPS6*.

К.Д. O'Brien и соавт. [14] описали выраженный геморрагический синдром с эпизодами массивных кровотечений у 32-летнего пациента с гемофилией В, у которого также был диагностирован синдром Германского–Пудлака, тип 6 [14]. Гемофилия В была выявлена у двух троюродных братьев и родного брата пациента, но, в отличие от родственников, у него были обнаружены признаки глазокожного альбинизма, а при электронной микроскопии отсутствовали плотные гранулы в тромбоцитах. При проведении полного секвенирования экзома был выявлен патогенный вариант с.316 G>A (p.Gly106Ser) в гетерозиготном состоянии в гене *F9*, кодирующем IX фактор свертываемости крови, и ранее не описанный нуклеотидный вариант с.1114 C>T, приводящий к терминации трансляции p.Arg372* в гомозиготном состоянии в гене *HPS6* [12].

Пациент в описанном нами клиническом случае также длительно проходил обследование в связи с кишечным кровотечением, этиология которого не была установлена, и лишь после дополнительных обследований ему был установлен диагноз сосудистой мальформации кишечника. Наличие сосудистой мальформации кишечника у ребенка и его сестры с синдромом Германского–Пудлака, тип 6, говорит о необходимости более детального обследования пациентов с данным диагнозом на наличие патологии желудочно-кишечного тракта даже при отсутствии выраженной клинической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Германского–Пудлака, тип 6 — редкое наследственное заболевание, при котором клинические проявления глазокожного альбинизма выявляются уже в первые месяцы жизни. Часто такие пациенты наблюдаются офтальмологом и узкими специалистами в связи с носовыми кровотечениями или кровотечениями после удаления зубов. Медико-генетическое консультирование с последующим молекулярно-генетическим обследованием пациентов с глазокожным альбинизмом позволит точно диагностировать как несиндромальные, так и синдромальные формы глазокожного альбинизма, к которым относится и синдром Германского–Пудлака, тип 6. Мы считаем, что верификация точного диагноза синдрома Германского–Пудлака позволит своевременно назначить необходимую терапию и снизить риск возникновения

массивных кровотечениях при проведении оперативных вмешательств и диагностических обследований, обнаружить болезни желудочно-кишечного тракта и легких на ранних стадиях и предотвратить развитие тяжелых осложнений заболевания, провести медико-генетическое консультирование семей, в которых выявлены пациенты с синдромом Германского–Пудлака.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированное согласие от родителей пациента на публикацию фотографий частей тела ребенка не получали, поскольку фотографии не содержат информацию, позволяющую идентифицировать пациента.

INFORMED CONSENT

Patients' parents did not sign informed consent on publication of photos of body parts, thus, photos do not include any information allowing to identify the patient.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

Н.В. Журкова

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

О.Б. Гордеева

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

Н.В. Суханова

<https://orcid.org/0000-0003-4371-775X>

Г.В. Ревуненков

<https://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

В.В. Кадышев

<https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

Р.А. Зинченко

<https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Huizing M, Pederson B, Hess RA, et al. Clinical and cellular characterisation of Hermansky-Pudlak syndrome type 6. *J Med Genet.* 2009;46(12):803–810. doi: 10.1136/jmg.2008.065961
- Zhang Q, Zhao B, Li W, et al. Ru 2 and Ru encode mouse orthologs of the genes mutated in human Hermansky-Pudlak syndrome types 5 and 6. *Nat Genet.* 2003;33(2):145–153. doi: 10.1038/ng1087
- Huizing M, Malicdan MCV, Gochuico BR, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome. In: *GeneReviews® [Internet]*. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1287>. Accessed on December 07, 2021.
- OMIM: Hermansky-Pudlak syndrome — PS203300. Available online: <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS203300>. Accessed on December 07, 2021.
- Huizing M, Malicdan MCV, Wang JA, et al. Hermansky-Pudlak syndrome: Mutation update. *Hum Mutat.* 2020;41(3):543–580. doi: 10.1002/humu.23968
- Di Franza LT, Chen D, Marboe CC, Rai AJ. Absence of dense platelet granules and ceroid-laden macrophages: Investigating the diversity of clinical presentations in Hermansky-Pudlak syndrome. *Human Pathology: Case Reports.* 2021;25:2214–3300. doi: 10.1016/j.ehpc.2021.200535
- O'Brien KJ, Parisi X, Shelman NR, et al. Inflammatory bowel disease in Hermansky-Pudlak syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *J Intern Med.* 2021;290(1):129–140. doi: 10.1111/joim.13224
- Ishihara J, Mizuochi T, Uchida T, et al. Infantile-onset inflammatory bowel disease in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome: a case report. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):9. doi: 10.1186/s12876-019-0929-9
- Hull S, Arno G, Holder GE, et al. The ophthalmic presentation of Hermansky-Pudlak syndrome 6. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(11):1521–1524. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308067
- Chan HW, Schiff ER, Taylor VK, et al. Prospective Study of the Phenotypic and Mutational Spectrum of Ocular Albinism and Oculocutaneous Albinism. *Genes.* 2021;12(4):508. doi: 10.3390/genes12040508
- Velázquez-Díaz P, Nakajima E, Sorkhdini P, et al. Hermansky-Pudlak Syndrome and Lung Disease: Pathogenesis and Therapeutics. *Front Pharmacol.* 2021;12:644–671. doi: 10.3389/fphar.2021.644671
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) // *Медицинская генетика.* — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 3–23. [Ryzhkova OP, Kardymon OL, Prohorchuk EB, et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v 2). *Medical genetics.* 2019;18(2):3–24. (In Russ.) doi: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23
- Han CG, O'Brien KJ, Coon LM, et al. Severe bleeding with subclinical oculocutaneous albinism in a patient with a novel HPS6 missense variant. *Am J Med Genet A.* 2018;76(12):2819–2823. doi: 10.1002/ajmg.a.40514
- O'Brien KJ, Lozier J, Cullinane AR, et al. Identification of a novel mutation in HPS6 in a patient with hemophilia B and oculocutaneous albinism. *Mol Genet Metab.* 2016;119(3):284–287. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.08.009

Д.В. Иванов¹, А.И. Острун¹, В.М. Кенис², Т.В. Маркова³, Е.Ю. Захарова³

¹ Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

Ранняя диагностика и результаты ферментной заместительной терапии у больного с мукополисахаридозом VI типа: клинический случай

Контактная информация:

Иванов Дмитрий Владимирович, заведующий педиатрическим отделением ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий»

Адрес: 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, лит. А, тел.: +7 (812) 217-21-86; e-mail: idv68@list.ru

Статья поступила: 27.05.2021, принята к печати: 17.12.2021

Обоснование. Мукополисахаридоз VI типа (МПС VI, синдром Марото–Лами) — редкое аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Патогенез МПС VI обусловлен дефицитом фермента арилсульфатазы B, вызванным нарушениями в структуре гена ARSB. Опубликовано лишь несколько клинических примеров болезни с описанием результатов ферментной заместительной терапии (ФЗТ), начатой в раннем возрасте. **Описание клинического случая.** В возрасте 1,5 мес у ребенка заподозрена лизосомная болезнь накопления на основании данных микроскопического анализа мазков крови, в которых была обнаружена аномалия Альдера (зернистость и включения красно-фиолетового цвета в цитоплазме нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов). Диагноз был подтвержден в возрасте 3 мес: обнаружены повышенная концентрация гликозаминогликанов (ГАГ) в моче, снижение активности арилсульфатазы B в пятнах высушенной крови и патогенный вариант с.943C>T (p.R315X) гена ARSB в гомозиготном состоянии. ФЗТ препаратом галсульфаза начата в возрасте 7 мес. Через 9 и 15 мес терапии отмечено снижение экскреции ГАГ с мочой до нормального уровня. Через 3 года непрерывной ФЗТ определены нормальные для возраста пациента рост и пропорции тела. Вместе с тем, отмечено прогрессирование множественного дизостоза и тугоподвижности суставов, а также поражение органа зрения. **Заключение.** Раннее начало ФЗТ не может полностью остановить прогрессирование МПС VI, но позволяет снизить выраженность ряда симптомов болезни и повышает качество жизни пациента.

Ключевые слова: мукополисахаридоз VI типа, синдром Марото–Лами, ранняя диагностика, ферментная заместительная терапия, галсульфаза, клинический случай

Для цитирования: Иванов Д.В., Острун А.И., Кенис В.М., Маркова Т.В., Захарова Е.Ю. Ранняя диагностика и результаты ферментной заместительной терапии у больного с мукополисахаридозом VI типа: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2021;20(6S):602–610. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2369

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз VI типа (МПС VI, болезнь Марото–Лами; МКБ-10 E76.2) — одна из наиболее редких форм мукополисахаридозов — группы метаболических заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена кислых гликозаминогликанов (ГАГ, мукополисахаридов). МПС VI наследуется по аутосомно-рецессивному типу и вызван патогенными вариантами нуклеотидной последовательности в гене ARSB, расположенном на длинном плече хромосомы 5 в области 5q13-5q14 [1]. Такие варианты приводят к дефициту фермента N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы (арилсульфатазы B; ARSB; EC:3.1.6.12), основная функция которого — отщепление 4-сульфатной группы от хондроитин-4-сульфата (C4S) и регуляция его метаболизма [2]. Распространенность МПС VI, по разным данным, варьирует от 1 : 43261 до 1 : 1505160 живых новорожденных [3].

МПС VI характеризует широкий спектр симптомов: постепенно нарастающая задержка роста вплоть до раз-

вития карликовости, тяжелые деформации скелета, дисморфизм лица, обструкции верхних дыхательных путей, гепатоспленомегалия, патологии сердечно-сосудистой системы, глаз (помутнение роговицы), слуха (тугоухость различной степени) [4]. Снижение интеллекта обычно не происходит. Вместе с тем, отмечаются следующие симптомы со стороны центральной и периферической нервной системы: сообщающаяся гидроцефалия, атрофия зрительного нерва и слепота, компрессия спинного мозга в шейном отделе позвоночника, вызванная его нестабильностью, утолщением менингеальной оболочки и/или костным стенозом. Инвалидизация пациентов с МПС VI в результате повреждения суставов, сердечно-сосудистых заболеваний, развития слепоты и/или сдавления спинного мозга приводит к заметному снижению качества, а также продолжительности жизни (до 2–3 лет в случае быстро прогрессирующей или до 40–50 лет при медленно прогрессирующей форме заболевания) [2].

Для подтверждения диагноза МПС VI необходимо определить снижение активности арилсульфатазы B

в культивируемых фибробластах, лейкоцитах или пятнах высушенной крови при нормальном уровне активности других сульфатаз [5]. Последнее позволяет исключить множественную сульфатазную недостаточность (болезнь Остина) [5]. В процессе дифференциальной диагностики необходимо учитывать и другие формы мукополисахаридоза, сиалидоз и муколипидоз [6]. Широкий спектр болезней, с которыми необходимо дифференцировать МПС VI, а также относительная редкость этой формы МПС затрудняют раннюю диагностику заболевания [7]. Как результат, развитие клинических проявлений заболевания может стать необратимым, притом что для данного заболевания разработаны методы терапии [8, 9]. По нашему мнению, одним из путей ранней диагностики МПС VI является массовый скрининг новорожденных или селективный скрининг групп риска, особенно в регионах с высокой распространенностью болезни.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент З., возраст 3 мес, госпитализирован в детский многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий в сентябре 2017 г. для обследования с подозрением на лизосомную болезнь накопления. При поступлении родители предъявляли жалобы на некоторую задержку психомоторного развития, а также предоставили результаты консультации гематолога, проведенной ранее (в возрасте 1,5 мес) в данном центре.

Анамнез заболевания. В возрасте 1 мес при рутинном амбулаторном обследовании по данным гемограммы выявлена умеренная нейтропения (абсолютное число нейтрофилов $0,756 \times 10^9/\text{л}$; норма — $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$); рекомендована консультация гематолога. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружена умеренная гепатомегалия. УЗИ тазобедренных суставов показало опережение окостенения ядер суставов. При нейросонографии отмечены

асимметрия боковых желудочков, киста сосудистого сплетения.

При осмотре в возрасте 1 мес: состояние ребенка удовлетворительное. Не лихорадит. Сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Мальчик правильного телосложения, удовлетворительного питания, стигмы дизэмбриогенеза: готическое небо, уплощенная переносица, монголоидный разрез глаз, массивные мочки ушей. Кожные покровы нормальной окраски, чистые. Видимые слизистые оболочки влажные, чистые. Носовое дыхание свободное. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание стридорозное (с участием вспомогательной мускулатуры, с втяжением межреберных промежутков) аускультативно жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 38/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 134/мин. Живот не вздут, мягкий. Печень — +2 см, край мягко-эластический, селезенка не пальпируется. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, яички в мошонке. Мочится свободно. Стул кашицеобразный, без примесей.

В возрасте 1,5 и 2 мес был проконсультирован гематологом больницы. В клиническом анализе крови на момент консультации количество лейкоцитов $10,2 \times 10^9/\text{л}$ (норма — $6-17,5 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилов — $1,36 \times 10^9/\text{л}$ (норма — $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$). Однако при просмотре мазков крови врачом-морфологом были отмечены зернистость и включения красно-фиолетового цвета в цитоплазме нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, описанные в литературе как аномалия Альдера. На основании этих данных пациент направлен на госпитализацию с подозрением на лизосомную патологию для дальнейшего обследования.

Анамнез жизни. Мальчик от третьей беременности, протекавшей с обострением хронического цистита на 15-й нед, бактериурией на 16-й нед, острой респираторной инфекцией на 18-й нед, острым ринитом на

Dmitry V. Ivanov¹, Anna I. Ostrun¹, Vladimir M. Kenis², Tatiana V. Markova³, Ekaterina Yu. Zakharova³

¹ Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russian Federation

² H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russian Federation

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

Early Diagnosis and Results of Enzyme Replacement Therapy in the Patient with Mucopolysaccharidosis Type VI: Clinical Case

Background. Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI, Maroteaux–Lamy syndrome) is rare autosomal-recessive multisystem disease, one of the group of lysosomal storage diseases. The MPS VI pathogenesis is determined by arylsulfatase B enzyme deficiency caused by mutations in the ARSB gene. There are only few published clinical examples of this disease that covers the results of early enzyme replacement therapy (ERT) onset. **Clinical case description.** The child was suspected to have lysosomal storage disease at the age of 1.5 months, it was based on microscopic analysis of blood smears: Alder abnormality was revealed (granulations and red-violet inclusions in neutrophils, monocytes, lymphocytes cytoplasm). The diagnosis was confirmed at the age of 3 months: increased glycosaminoglycans (GAGs) concentration in the urine, arylsulfatase B activity decrease in dried blood spots, and pathogenic variant c.943C>T (p. R315X) in the ARSB gene in homozygous state were revealed. ERT with galsulfase was started at the age of 7 months. There was decrease in excretion of GAGs in urine to normal level after 9 and 15 months of therapy. Normal growth and body proportions for the patient's age were determined 3 years after continuous ERT. However, there was progression of multiple dysostosis and joint stiffness, as well as eyes lesion. **Conclusion.** Early ERT onset cannot completely stop MPS VI progression but it allows to reduce the severity of several symptoms and improves patient's quality of life.

Keywords: mucopolysaccharidosis type VI, Maroteaux–Lamy syndrome, early diagnosis, enzyme replacement therapy, galsulfase, clinical case

For citation: Ivanov Dmitry V., Ostrun Anna I., Kenis Vladimir M., Markova Tatiana V., Zakharova Ekaterina Yu. Early Diagnosis and Results of Enzyme Replacement Therapy in the Patient with Mucopolysaccharidosis Type VI: Clinical Case. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — Current Pediatrics. 2021;20(6S):602–610. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2369

37-й нед. Роды первые, срочные, на 39-й нед, путем экстренного кесарева сечения по показаниям (несоответствие головки внутриутробного ребенка тазу матери, возникновение внутриутробной гипоксии). Масса тела при рождении — 4000 г, длина — 55 см. Оценка по шкале APGAR — 7/8 баллов. В гемограмме при рождении обнаружен сдвиг лейкоцитарной формулы до миелоцитов (лейкоциты — $9,4 \times 10^9/\text{л}$, миелоциты — 2%, юные — 3%, п/я — 3%, с/я — 39%, лимфоциты — 42%, моноциты — 9%, базофилы — 2%). Учитываяотягощенный анамнез матери и выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево, с 5-х сут жизни была начата антибактериальная терапия — ампициллин 100 мг/кг/сут (№ 10). По данным УЗИ сердца врожденных пороков не обнаружено, гиперэхогенный очаг на хорде левого желудочка 2×2 мм, открытое овальное окно 2 мм. Выписан из стациона-

Рис. 1. Изменение фенотипа пациента З. в течение 5 мес на фоне ферментной заместительной терапии

Fig. 1. Phenotype changes in patient Z. during 5 months on enzyme replacement therapy



Примечание. А — ребенок в возрасте 3 мес. Б — в возрасте 12 мес после 5 мес ферментной заместительной терапии.

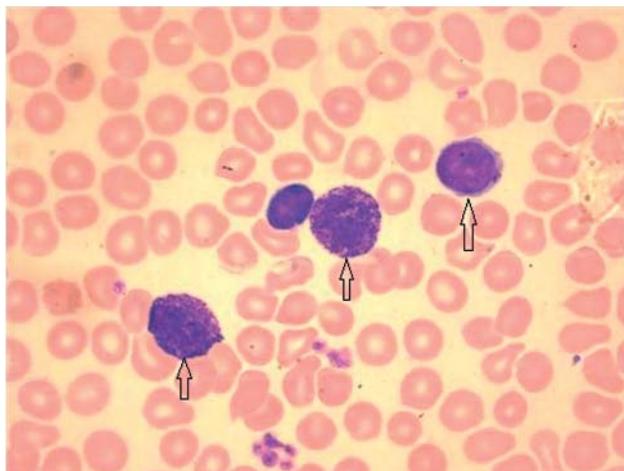
Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.

Note. А — 3 months old child. Б — 12 months old child after 5 months on enzyme replacement therapy.

Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

Рис. 2. Аномалия Альдера в мазке крови пациента З., возраст 3 мес

Fig. 2. Alder abnormality in blood smear of patient Z., 3 months



Примечание. Стрелками отмечены темно-сиреневые гранулы, состоящие из кислых мукополисахаридов, в цитоплазме нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов.

Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.

Note. Arrows indicate dark-purple granules consisting of acid mucopolysaccharides in neutrophils, lymphocytes, eosinophils cytoplasm.

Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

ра на 13-е сут жизни в удовлетворительном состоянии с диагнозом «Крупный к сроку. Группа здоровья II, группа риска I–III» с массой тела 4170 г. При выписке из роддома рекомендован контроль клинического анализа крови. На момент обращения в ДГБ № 1 (1,5 мес) ребенок на грудном вскармливании, прибавка в весе хорошая.

Семейный анамнез. Двоюродный брат — эпилепсия (1,5 года), дед (по отцовской линии) — операция на сердце по замене клапана, мать — хронический тонзиллит, хронический цистит.

Физикальная диагностика

При поступлении в центр состояние ребенка средней тяжести; лихорадки нет, сознание ясное, менингеальных знаков нет. Мальчик правильного телосложения, обращают на себя внимание дизэмбриогенетические стигмы: плоская переносица, монголоидный разрез глаз, массивные, несколько приплюснутые мочки ушей (рис. 1А). Кожа чистая, бледно-розового цвета. Тургор кожи удовлетворительный. Видимые слизистые оболочки влажные, розовые, чистые. Глотка без признаков воспаления. Носовое дыхание свободное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание стридорозное, с участием вспомогательной мускулатуры, с втяжением межреберных промежутков. Дыхание проводится во все отделы, жесткое, хрипов нет. ЧДД — 36/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС — 130/мин. Живот не вздут, мягкий. Печень увеличена на 2 см, край мягкоэластический, селезенка не пальпируется. Наружные гениталии сформированы по мужскому типу, яички в мошонке.

Предварительный диагноз

На основании наличия у пациента дизэмбриогенетических стигм (плоская переносица, монголоидный разрез глаз, массивные, несколько приплюснутые мочки ушей) в сочетании с аномалией Альдера в мазках крови установлен предварительный диагноз «наследственная болезнь обмена».

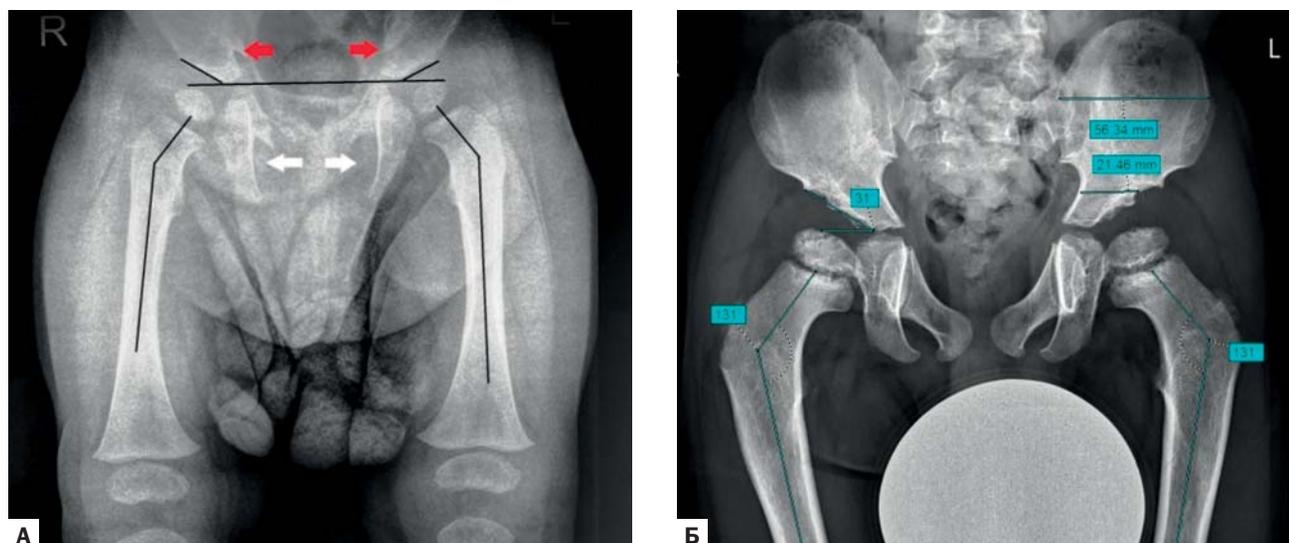
Динамика и исходы

При поступлении в клиническом анализе крови обнаружены анизоцитоз, выраженная зернистость цитоплазмы нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. В гемограмме выявлены нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов — 530–690 кл/мкл; норма — 1200–6800 кл/мкл). Анализ миелограммы показал нормальное содержание клеточных элементов. Количество бластов в пределах нормы, эритроидный росток также в пределах нормы и представлен нормобластами. Обнаружено, что мегакариоцитарный росток богат, представлен мезогенерациями, отделяющими небольшое количество тромбоцитов, тогда как количество лимфоцитов увеличено, и они представлены в основном микрогенерациями с очень узким ободком цитоплазмы. В лимфоцитах и базофилах отмечены крупные красно-фиолетовые гранулы (рис. 2).

При поступлении анализ мочи показал значительное повышение экскреции ГАГ — до 116 мг/ммоль креатинина (норма — 13,3–40 мг/ммоль креатинина), а также снижение активности арилсульфатазы В в пятнах высушенной крови до 11,3 нм/мг/ч (норма — 42,8–129,8 нм/мг/ч).

При проведении молекулярно-генетического исследования методом прямого нерадиоактивного секвенирования по Сэнгеру восьми кодирующих экзонов гена ARSB в экзоне 5 обнаружен патогенный вариант мута-

Рис. 3. Рентгенограмма тазобедренных суставов (прямая проекция) пациента З. с МПС VI в возрасте 6 мес (А) и 3 лет 8 мес (Б)
Fig. 3. Hip joint X-ray (frontal view) of patient Z. with MPS VI at the age of 6 months (A) and 3 years 8 months (B)



Примечание. А — дисплазия вертлужной впадины, вальгусная деформация проксимальных отделов бедренной кости; узкие седалищные вырезки (отмечены красными стрелками), вытянутые в краниально-каудальном направлении запирательные отверстия (отмечены белыми стрелками). Б — дисплазия вертлужной впадины (ацетабулярный индекс — 30°, вальгусная деформация проксимальных отделов бедренной кости — 130°; соотношение ширины крыла и перешейка подвздошной кости — > 2).

Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.

Note. А — dysplastic acetabulum, valgus deformation of proximal femur; narrow ischiatic notches (indicated with red arrows), obturator foramen elongated in the cranial-caudal direction (indicated with white arrows). Б — dysplastic acetabulum (acetabular index — 30°), valgus deformation of proximal femur — 130°; ratio of iliac wing width and iliac isthmus — > 2).

Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

ции с.943C>T (p.R315X) в гомозиготном состоянии. Аналогичное исследование гена *ARSB* у родителей показало, что они являлись гетерозиготными носителями указанного выше варианта.

Таким образом, на основании клинической картины, результатов лабораторного и молекулярно-генетического исследования установлен диагноз: «МПС, тип VI (синдром Марото–Лами)».

При плановом осмотре ортопедом в возрасте 6 мес отмечена умеренная мышечная гипотония. Длина и пропорции тела нормальные, оси конечностей правильные. Амплитуда движений в крупных суставах и суставах кисти неограниченна, ось позвоночника во фронтальной плоскости — без отклонений. При попытке присаживания было отмечено общее усиление кифоза без тенденции к локальному его увеличению; в положении лежа на животе кифоз полностью корригировался. Следует отметить, что в целом ребенок не вызывал подозрений в отношении системного заболевания с точки зрения ортопедического статуса.

С учетом того, что диагноз МПС VI на момент осмотра уже был поставлен, ребенку было проведено рентгенологическое обследование (рентгенограммы тазобедренных, коленных суставов и позвоночника). На рентгенограммах тазобедренных суставов были отмечены изменения в виде дисплазии вертлужной впадины, вальгусной деформации проксимальных отделов бедренной кости (рис. 3А). Кроме того, наблюдались рентгенологические признаки множественного дизостоза: сужение перешейка подвздошной кости по сравнению с шириной ее крыла, узкие седалищные вырезки, вытянутые в краниально-каудальном направлении запирательные отверстия, а также дезорганизация архитектоники костной ткани в целом. Однако выраженность этих изменений сама по себе не позволяла бы сформировать подозрение на лизосомную

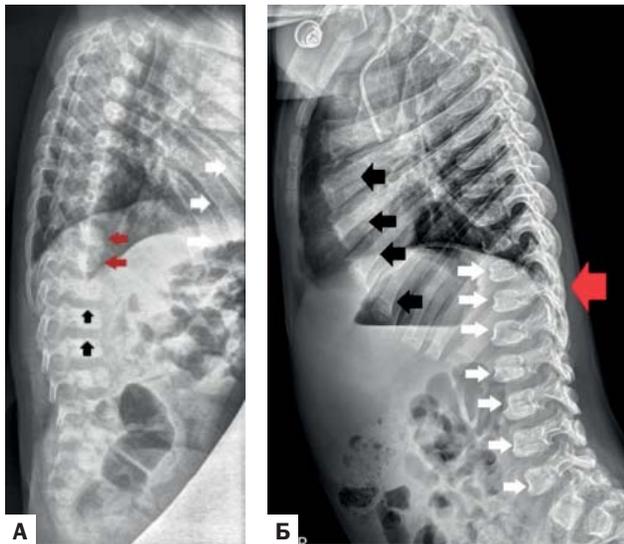
болезнь накопления. Изменения со стороны грудного и поясничного отделов позвоночника также были незначительными и характеризовались анизоспондилей (неравномерность высоты тел позвонков), неровностью замыкательных пластин тел позвонков в поясничном отделе. Клиновидность тел позвонков (сужение передних отделов по сравнению с задними) была выражена минимально и практически неотличима от физиологических особенностей оссификации, которые могут наблюдаться в этом возрасте. В ходе ретроспективного анализа вышеописанных рентгенограмм при подготовке данной рукописи было отмечено характерное расширение передних отделов ребер, типичное для пациентов с МПС (рис. 4).

В возрасте 7 мес в клинике Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета была начата ферментная заместительная терапия (ФЗТ) препаратом галсульфаза (Наглазим, БиоМарин Интернэшнл, Великобритания). Препарат вводили в виде внутривенной инфузии один раз в неделю, продолжительность инфузии — 4,5 ч в рекомендованной дозе 1 мг/кг массы тела. На 5-м и 6-м мес терапии после инфузии отмечались тошнота и рвота. Через 6 мес после начала терапии появилась крапивница в месте введения инфузионного прибора. В дальнейшем терапию проводили с премедикацией антигистаминными препаратами и дексаметазоном. С 8-го мес терапии в качестве премедикации при инфузиях применяли диметинден. Через 12 мес после начала терапии отмечена реакция на введение препарата галсульфаза в виде генерализованной крапивницы, после чего премедикация (дексаметазон, хлоропирамин) заменена на хлоропирамин внутривенно. В дальнейшем побочных реакций на введение препарата не отмечалось. Также через 12 мес после начала терапии проведена имплантация венозного порта CellCite, операция прошла без осложнений.

Рис. 4. Рентгенограмма грудного и поясничного отделов позвоночника (боковая проекция) пациента 3.

с МПС VI в возрасте 6 мес и 3 лет 8 мес

Fig. 4. Thoracic and lumbar spine X-ray (lateral view) of patient Z. with MPS VI at the age of 6 months (A) and 3 years 8 months (B)



Примечание. А (возраст 6 мес) — неровность замыкательных пластин тел позвонков в поясничном отделе (отмечено черными стрелками); клиновидность тел позвонков (отмечено красными стрелками); расширение передних отделов ребер (отмечено белыми стрелками). Б (возраст 3 года 8 мес) — клиновидность тел позвонков (отмечено белыми стрелками); расширение передних отделов ребер (отмечено черными стрелками), локальный кифоз на уровне Th12–L1.

Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.

Note. А — irregularity of arch laminae in lumbar spine (indicated with black arrows); vertebral bodies wedging (indicated with red arrows); extension of front ribs (indicated with white arrows).

Б — vertebral bodies wedging (indicated with white arrows); extension of front ribs (indicated by black arrows), local kyphosis at Th12–L1 level.

Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

Через 15 и 21 мес с начала ФЗТ уровень экскреции ГАГ был в пределах референсных значений — 20,7 и 11,9 мг/ммоль креатинина соответственно. Антропометрические показатели на фоне ФЗТ соответствуют возрастным нормам. Массо-ростовые показатели в возрасте 1 года (через 5 мес ФЗТ): масса тела — 11,7 кг, длина тела — 83 см, что на графике отношения массы тела к длине (стандартные таблицы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) соответствует 75-му перцентилю для данного возраста (рис. 1Б).

В возрасте 2 лет 3 мес было проведено плановое комплексное обследование пациента в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи продемонстрировали все показатели в пределах нормы. УЗИ органов брюшной полости показало умеренную гепатомегалию (косой вертикальный размер печени — 104 мм (норма — до 75 мм)). УЗИ почек и мочевого пузыря патологии не выявило. На электрокардиограмме (ЭКГ) — синусовый ритм с ЧСС 140/мин. При офтальмологическом осмотре обнаружены дальновзоркость, OD высокой степени, OS средней степени, анизометропия и диффузное помутнение роговицы.

В возрасте 3 лет 8 мес (через 37 мес ФЗТ) эхокардиографическое исследование не выявило изменений

Рис. 5. Пациент 3. с МПС VI в возрасте 3 лет 8 мес после 37 мес ферментной заместительной терапии

Fig. 5. Patient Z. with MPS VI at the age of 3 years 8 months after 37 months of enzyme replacement therapy



Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.

Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

и регургитации аортального, митрального и трехстворчатого клапанов, что позволяет говорить об отсутствии характерной для тяжелой формы МПС VI патологии клапанов сердца. На ЭКГ — без признаков патологии; синусовый ритм с ЧСС 111/мин. Биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин, мочевины, креатинин, глюкоза, общий белок в пределах нормы, отмечена выраженная азурофильная зернистость цитоплазмы гранулоцитарных клеток. Консультация невролога: отмечены удовлетворительные темпы развития, парциальная моторная алалия и координаторная неловкость. При офтальмологическом осмотре подтверждены дальновзоркость, OD высокой степени, OS средней степени (OD Sph: +7,5, OS Sph: +5,5), анизометропия и диффузное помутнение в десцеметовой оболочке роговицы, обнаружено непостоянное монолатеральное расходящееся косоглазие OD.

Консультация ортопеда в возрасте 3 лет 8 мес (через 37 мес ФЗТ): отмечены нормальный рост (102 см, что соответствует медиане для мальчиков в этом возрасте по стандарту ВОЗ [10]) и нормальные пропорции тела и конечностей. В тазобедренных и коленных суставах — сгибательные контрактуры (20° и 15° соответственно),

Рис. 6. Внешний вид кистей пациента (слева) и рентгенограмма левой кисти в прямой проекции (справа)
Fig. 6. View of patient's hands (left) and left hand X-ray in frontal view (right)



Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.
 Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

Вальгусная деформация осей нижних конечностей на уровне коленных суставов (15°) и вальгусное отклонение оси заднего отдела стоп при достаточной высоте их сводов (рис. 5). При попытке активного отведения плеча (при просьбе поднять руки вверх) отмечается его ограничение. Имеют место сгибательные контрактуры первого, третьего и четвертого пальцев кисти вследствие множественных стенозирующих лигаментитов (с пальпируемыми утолщениями сухожилий длинных сгибателей пальцев) (рис. 6).

Выявлены сгибательные контрактуры пальцев кисти — деформации кисти по типу «когтистой лапы». На рентгенограмме — симптом «тающего сахара» (сужение оснований пястных костей указано черными стрелками), укорочение и расширение средних фаланг пальцев (см. рис. 6).

На рентгенограммах тазобедренных суставов в возрасте 3 лет 8 мес определяется дисплазия вертлужной впадины (рис. 3Б). Отмечено характерное для пациентов с МПС увеличение соотношения ширины крыла и перешейка подвздошной кости, дающее типичную картину таза, называемую «уши Микки Мауса». На рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника выявлена значительная клиновидность тел нижнегрудных и поясничных позвонков и локальный кифоз на уровне Th12–L1. Сохраняется расширение передних отделов ребер. На рентгенограмме шейного отдела позвоночника в боковой проекции выявлена гипоплазия зубовидного отростка C2 (рис. 7). Рентгенограмма кистей продемонстрировала типичный для множественного дизостоза при МПС симптом «тающего сахара» (сужение оснований пястных костей), расширение средних фаланг пальцев (см. рис. 6).

В возрасте 3 лет 9 мес отношение массы тела к росту (вес — 18 кг и рост — 103 см) соответствует 88-му перцентилю по стандарту ВОЗ (см. рис. 5).

Прогноз

Хотя ФЗТ не привела к регрессу болезни, в том числе прогрессирующих изменений со стороны скелета и органа зрения, проведенное лечение позволило добиться нормализации экскреции ГАГ с мочой, параметров физического развития, прибавки массы тела и роста. Последнее позволяет надеяться, что появление серьезных ортопедических осложнений МПС как при-

знака тяжелого течения болезни удастся по меньшей мере отсрочить. Более того, считаем, что пожизненная ФЗТ позволит повысить в конечном итоге не только качество жизни пациента, но и продолжительность жизни.

Рис. 7. Рентгенограмма шейного отдела позвоночника (боковая проекция) пациента З. с МПС VI в возрасте 3 года 8 мес
Fig. 7. Cervical spine X-ray (lateral view) of patient Z. with MPS VI at the age of 3 years 8 months



Примечание. Визуализируется (отмечено стрелкой) гипоплазия зубовидного отростка C2.

Источник: Иванов Д.В. и соавт., 2021.
 Note. Odontoid process hypoplasia is visualized (arrow).
 Source: Ivanov D.V. et al., 2021.

Временная шкала Timeline



Примечание. ФЗТ — ферментная заместительная терапия; ГАГ — гликозаминогликаны.
Note. ERT (ФЗТ) — enzyme replacement therapy; GAGs (ГАГ) — glycosaminoglycans.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай является наиболее ранним из диагностированных у детей в семьях, неотягощенных случаями МПС. Заподозрить редкую болезнь помог анализ мазков крови, где были отмечены окрашенные в красно-фиолетовый цвет включения в клетках лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов (см. рис. 2). Данная картина характерна для аномалии Альдера, отличительной чертой которой являются метахроматические гранулы в лимфоцитах, окруженные прозрачной зоной [11]. Аномалия Альдера характеризуется крупными азурофильными гранулами, которые окрашиваются в темно-пурпурный цвет и видны во всей цитоплазме лейкоцитов, покрывая даже ядро. Включения (гранулы) наблюдаются в цитоплазме почти всех зрелых лейкоцитов, т.е. гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов. Это отличает включения аномалии Альдера от токсической грануляции, которая наблюдается только в нейтрофилах. Еще одна особенность, которая отличает аномалию Альдера от токсических изменений, — это отсутствие цитоплазматических вакуолей токсического происхождения в нейтрофилах. Аномалия Альдера встречается при некоторых лизосомных болезнях накопления, темные гранулы можно наблюдать в лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах, и они часто окружены четким ореолом. Хотя анализ мазков крови не является основным при диагностике лизосомных болезней накопления, морфологические аномалии, связанные с клиническими проявлениями, помогают заподозрить заболевание из этой группы [12, 13]. В описанном нами случае эти аномалии стали основанием для направления ребенка на консультацию гематолога, которым и было инициировано дополнительное обследование по диагностике лизосомных болезней накопления.

Стандарт диагностики МПС VI включает количественное определение экскреции ГАГ с мочой, анализ их спектра, определение активности арилсульфатазы В в крови и проведение молекулярно-генетического исследования с целью поиска патогенных вариантов гена *ARSB* [14, 15]. Для синдрома Марото–Лами характерно повышение суммарной экскреции ГАГ, однако следует помнить, что при легкой форме болезни данный показатель может быть в пределах нормы [16]. Клинические проявления синдрома Марото–Лами различаются в зависимости от возраста и скорости прогрессирования заболевания, а более высокие уровни ГАГ в моче связаны с его быстрым прогрессированием [17]. В описанном нами случае значительное повышение экскреции ГАГ (до 116 мг/ммоль креатинина, что почти втрое превышает верхнюю гра-

ницу референсного интервала для данного показателя) было выявлено уже в возрасте 3 мес, что может указывать на высокий риск быстрого прогрессирования заболевания [17].

Следующим этапом диагностики является молекулярно-генетическое исследование гена *ARSB*. У российских пациентов наблюдается высокая распространенность патологического варианта *p.R152W* (43%) [18]. У описанного нами пациента был выявлен патогенный вариант *p.R315X* в гомозиготном состоянии, менее распространенный в популяции пациентов в России (7% от популяции) [18]. Этот нуклеотидный вариант, приводящий к терминации трансляции кодируемого белка *p.R315X*, ассоциирован с наиболее тяжелым фенотипом МПС VI [18].

В настоящее время одним из методов терапии МПС является ФЗТ. Препарат галсульфаза был одобрен в США для терапии МПС VI в 2005 г. В Российской Федерации препарат был зарегистрирован в 2009 г. Галсульфаза — это рекомбинантная форма лизосомального фермента человека N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы, дефицит которого наблюдается у пациентов с МПС VI. Лечение галсульфазой направлено на временное восстановление активности N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы, что позволяет предотвратить накопление ГАГ в лизосомных компартментах клеток. В настоящее время это единственный препарат для лечения больных с МПС VI, эффективность которого подтверждена в клинических испытаниях [19, 20] и долгосрочных постмаркетинговых исследованиях [21, 22]. Клинические испытания галсульфаза продемонстрировали быстрое снижение экскреции ГАГ с мочой, повышение выносливости в тестах ходьбы и подъема по лестнице, увеличение диапазона движений в суставах и улучшение дыхательной функции [21]. Клинический опыт показывает, что чем раньше начата ФЗТ, тем заметнее положительный результат лечения для пациента [23]. Так, сравнительное исследование эффективности ФЗТ у детей из одной семьи показало, что начало терапии в раннем возрасте в значительной степени улучшает клинический исход, качество жизни [24]. В описываемом случае основное преимущество раннего начала ФЗТ к возрасту 3 лет 8 мес заключалось в отсутствии сколиоза, расширенном диапазоне движений суставов, нормальных сердечных клапанах и внешнем виде лица. Вместе с этим ФЗТ не оказала влияния на скелетные изменения и повреждение органа зрения, что было отмечено и ранее [24].

В описываемом нами случае ФЗТ была начата в возрасте 7 мес, тестирование экскреции ГАГ через

9 и 15 мес терапии показало значительное ее снижение и нормализацию. Через 3 года терапии препаратом галсульфаза при осмотре ортопедом отмечены нормальные, соответствующие возрасту рост и пропорции тела и конечностей. Тем не менее, зафиксировано прогрессирующее изменение скелета и суставов: вальгусная деформация нижних конечностей, сгибательные контрактуры пальцев, а также плечевых, тазобедренных и коленных суставов. Рентгенография показывает прогрессирующее явление множественного дизостоза, отмечены характерные для клинической картины МПС изменение формы тазовых костей, расширение передних отделов ребер, клиновидность тел позвонков поясничного и нижнего грудного отделов, гипоплазия зубовидного отростка С2 в шейном отделе позвоночника, а также аномалии кистей. Эти данные подтверждают тот факт, что аномалии скелета не могут быть полностью предотвращены, несмотря на раннее начало ФЗТ. Сравнительные исследования пациентов из одной семьи также демонстрируют, что ФЗТ не может предотвратить прогрессирующее множественное дизостоза [24]. Однако во всех случаях отмечается уменьшение рентгенологического поражения при сравнении младших детей со старшими при раннем начале ФЗТ [25]. Наряду с этим нами отмечено, что даже ранняя ФЗТ не предотвратила поражение органа зрения с развитием дальновзоркости, анизометропии и диффузного помутнения роговицы через 20 мес и через 3 года терапии. Подобные явления описаны итальянскими исследователями, которые отмечали усиление поражения органа зрения у двух из девяти пациентов с МПС VI после кратковременной ФЗТ [26], тогда как у других пациентов с МПС VI, получавших ФЗТ, наблюдалась лишь стабилизация процесса помутнения роговицы [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенный клинический случай ранней диагностики МПС VI у ребенка в возрасте 3 мес является уникальным не только с точки зрения сроков, но и возможности заподозрить редкое генетическое заболевание благодаря рутинному анализу крови по признакам аномалии Альдера. В описанном случае ранняя диагностика была достигнута в результате обнаружения при анализе крови аномалии Альдера и выполненных

в последующем лабораторных исследований (определение ГАГ в моче). В дальнейшем диагноз был уточнен на основании результатов молекулярно-генетического исследования, определен патологический вариант гена *ARSB*, характерный для тяжелого фенотипа МПС VI. Раннее начало ФЗТ позволило изменить «естественное» течение заболевания, переведя его в более мягкую форму. И хотя ФЗТ не предотвратила или не устранила клинические симптомы заболевания, благодаря раннему старту терапии их выраженность удалось заметно уменьшить, у ребенка сохранились нормальные темпы роста и пропорции тела.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя (законного представителя) пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его полных изображений в медицинском журнале (дата подписания 24.12.2020).

INFORMED CONSENT

Patients' parent (legal representative) has signed voluntary written informed consent on publication of his full photos in medical journal (signed on 24.12.2020).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

В.М. Кенис

<https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>

Т.В. Маркова

<https://orcid.org/0000-0002-2672-6294>

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0001-7938-7196>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Garrido E, Cormand B, Hopwood JJ, et al. Maroteaux-Lamy syndrome: functional characterization of pathogenic mutations and polymorphisms in the arylsulfatase B gene. *Mol Genet Metab.* 2008;94(3):305–312. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.02.012
- Bhattacharyya S, Tobacman JK. Arylsulfatase B regulates colonic epithelial cell migration by effects on MMP9 expression and RhoA activation. *Clin Exp Metastasis.* 2009;26(6):535–545. doi: 10.1007/s10585-009-9253-z
- Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:5. doi: 10.1186/1750-1172-5-5
- Giugliani R. The mucopolysaccharidoses. In: *Lysosomal storage diseases: a practical guide.* Mehta AB, Winchester B, eds. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2013. pp. 94–100.
- Wood T, Bodamer OA, Burin MG, et al. Expert recommendations for the laboratory diagnosis of MPS VI. *Mol Genet Metab.* 2012; 106(1):73–82. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.02.005
- Vairo F, Federhen A, Baldo G, et al. Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis VI. *Appl Clin Genet.* 2015; 8:245–255. doi: 10.2147/TACG.S68650
- Fernandez-Marmiesse A, Morey M, Pineda M, et al. Assessment of a targeted resequencing assay as a support tool in the diagnosis of lysosomal storage disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:59. doi: 10.1186/1750-1172-9-59
- Hopwood JJ, Bate G, Kirkpatrick P. Galsulfase. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(2):101–102. doi: 10.1038/nrd1962
- Giugliani R, Herber S, Lapagesse L, et al. Therapy for mucopolysaccharidosis VI: (Maroteaux-Lamy syndrome) present status and prospects. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12(Suppl 1): 152–158.
- World Health Organization. *Standards: Length/height-for-age.* Available online: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/length-height-for-age>. Accessed on 01.12.2021.
- Audroin C, Lejeune F, Gaudelus J, et al. Alder's anomaly in mucopolysaccharidosis type VI. Cytological, cytochemical and ultrastructural study. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1985; 27(3):183–188.
- Krishnagiri C, Ajanahalli RR, Kashyap S, et al. Abnormal granulation of blood granulocytes in mucopolysaccharidosis

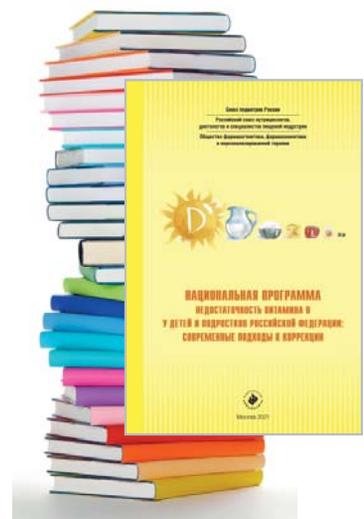
- Vl-a case report. *Ann Diagn Pathol.* 2013;17(1):137–139. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2011.07.009
13. Piva E, Pelloso M, Ciubotaru D, et al. The role of automated analyzers in detecting abnormal granulation of leucocytes in lysosomal storage diseases: Maroteaux-Lamy disease. *Am J Hematol.* 2013;88(6):527. doi: 10.1002/ajh.23377
14. Harmatz P, Shediak R. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017;22:385–406. doi: 10.2741/4490
15. Мукополисахаридоз VI типа у детей: клинические рекомендации / Союз педиатров России. — М.: 2016. [*Mukopolisakharidoz VI tipa u detei: Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia.* Moscow; 2016. (In Russ.)] Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-mukopolisakharid>. Ссылка активна на 25.11.2021.
16. Воинова В.Ю., Семьячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю. и др. Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами): клинические проявления, диагностика и лечение // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2014. — Т. 59. — № 4 (прил.). — С. 2–23. [Voinova VYu, Semyachkina AN, Voskoboeva EYu, et al. Mukopolisakharidoz VI tipa (sindrom Maroto-Lami): klinicheskie proyavleniya, diagnostika i lechenie. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2014;59(4 Suppl):2–23. (In Russ.)]
17. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A.* 2005;134A(2):144–150. doi: 10.1002/ajmg.a.30579
18. Jurecka A, Zakharova E, Cimbalistiene L, et al. Mucopolysaccharidosis type VI in Russia, Kazakhstan, and Central and Eastern Europe. *Pediatr Int.* 2014;56(4):520–525.
19. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr.* 2006;148(4):533–539. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.014
20. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab.* 2008;94(4):469–475. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.04.001
21. Giugliani R, Lampe C, Guffon N, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) — 10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(8):1953–1964.
22. Harmatz P, Hendriksz CJ, Lampe C, et al. The effect of galsulfase enzyme replacement therapy on the growth of patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Mol Genet Metab.* 2017;122(1–2):107–112.
23. Horovitz DD, Magalhaes TS, Acosta A, et al. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):62–69. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.02.014
24. McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age—a sibling control study. *Clin Genet.* 2010;77(5):492–498. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01324.x
25. Horovitz DDG, Acosta AX, de Rosso Giuliani L, Ribeiro EM. Mucopolysaccharidosis type VI on enzyme replacement therapy since infancy: Six years follow-up of four children. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;5:19–25. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.09.002
26. Scarpa M, Barone R, Fiumara A, et al. Mucopolysaccharidosis VI: the Italian experience. *Eur J Pediatr.* 2009;168(10):1203–1206. doi: 10.1007/s00431-008-0910-z
27. Pitz S, Ogun O, Arash L, et al. Does enzyme replacement therapy influence the ocular changes in type VI mucopolysaccharidosis? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(7):975–980.

НАЦИОНАЛЬНАЯ ПРОГРАММА «НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ», 2-Е ИЗДАНИЕ

М.: ПедиатрЪ, 2021. — 116 с.

В Национальной программе представлены последние данные литературы о значении витамина D в организме и обновление рекомендаций по диагностике, профилактике и коррекции недостаточности витамина D у детей разного возраста и разного состояния здоровья. Издание представляет собой вторую редакцию Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», увидевшей свет в 2018 году.

Издание предназначено для специалистов медицинского профиля (врачей-педиатров, нутрициологов, детских эндокринологов, ортопедов, детских нефрологов, фтизиатров и врачей других специальностей), а также студентов старших курсов медицинских вузов.



Т.С. Бельшева¹, Т.В. Наседкина², И.С. Клецкая³, А.С. Волкова¹, В.В. Семенова^{1, 2, 4}, Т.Т. Валиев¹¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация² Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Российская Федерация³ Российская детская клиническая больница РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация⁴ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Пигментная ксеродерма: клинико-генетические особенности и терапевтические подходы

Контактная информация:

Бельшева Татьяна Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: klinderma@bk.ru

Статья поступила: 25.09.2021, принята к печати: 17.12.2021

Пигментная ксеродерма — редкое генетическое заболевание, характеризующееся повышенной чувствительностью кожи к повреждающему действию ультрафиолетового (УФ) излучения. У большинства заболевших (до 75%) первые симптомы возникают в раннем возрасте. Характерно хроническое солнечное поражение кожи со стадийностью изменений и риском развития злокачественных опухолей, величина которого зависит от участвующего гена. Помимо изолированных кожных проявлений, описаны неврологические нарушения, включающие прогрессирующие когнитивные дисфункции, нейросенсорную тугоухость, атаксию, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, арефлексию. Лечение больных с пигментной ксеродермой преимущественно симптоматическое и превентивное (защита от УФ-излучения). В настоящее время ведутся разработки таргетных лекарственных препаратов для репарации ДНК, повышения устойчивости клеток к воздействию УФ-излучения и профилактики таким образом возникновения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: пигментная ксеродерма, онкодерматозы, генетические аномалии, дети

Для цитирования: Бельшева Т.С., Наседкина Т.В., Клецкая И.С., Волкова А.С., Семенова В.В., Валиев Т.Т. Пигментная ксеродерма: клинико-генетические особенности и терапевтические подходы. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(6S):611–617. doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2370

Пигментная ксеродерма (*xeroderma pigmentosum*) — генетически опосредованное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся повышенной чувствительностью кожи к повреждающему действию ультрафиолетового (УФ) излучения. Впервые

описана в 1874 г. Морицем Капоши [1]. Наиболее часто пигментная ксеродерма встречается в Японии (заболеваемость 1 случай на 22 тыс. населения), среди представителей европеоидной расы болезнь диагностируют гораздо реже (заболеваемость, по некоторым оценкам, не

Tatyana S. Belysheva¹, Tatyana V. Nasedkina², Iryna S. Kleetskaya³, Anastasiya S. Volkova¹, Vera V. Semenova^{1, 2, 4}, Timur T. Valiev¹

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation² Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russian Federation³ Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁴ Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Xeroderma Pigmentosum: Clinical and Genetic Features and Therapeutic Approaches

Xeroderma pigmentosum is rare genetic disorder characterized by increased skin sensitivity to damaging ultraviolet (UV) light. First symptoms manifest at early age in most cases (up to 75%). Chronic damage due to sun exposure is common, it has different stages of changes and risk of further development of malignant tumors that depends on the gene involved. Additionally to skin manifestations there are various neurological disorders such as progressive cognitive dysfunctions, sensorineural hearing loss, ataxia, pyramid and extrapyramidal disorders, areflexia. Treatment of patients with xeroderma pigmentosum is mostly symptomatic and preventive (protection against UV). Nowadays targeted medications for DNA repair and increasing cells resistance to UV light, thus preventing the oncological diseases, are under development.

Keywords: xeroderma pigmentosum, oncodermatosis, genetic anomalies, children

For citation: Belysheva Tatyana S., Nasedkina Tatyana V., Kleetskaya Iryna S., Volkova Anastasiya S., Semenova Vera V., Valiev Timur T. Xeroderma Pigmentosum: Clinical and Genetic Features and Therapeutic Approaches. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):611–617. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v20i6S.2370

более 1 случая на 1 млн населения) [2]. Случаи пигментной ксеродермы характерны для географических, национальных и религиозных изолятов и регионов, где практикуют кровнородственные браки [3]. Лица мужского и женского пола болеют одинаково часто [4]. В русскоязычной медицинской литературе опубликованы описания единичных случаев пигментной ксеродермы [5–7], а статистические данные о заболеваемости в России отсутствуют.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез заболевания впервые был описан Джеймсом Кливером в 1968 г. Он экспериментально доказал способность культуры нормальных фибробластов кожи восстанавливать структуру дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) после повреждающего воздействия УФ-излучения, тогда как фибробласты пациентов с пигментной ксеродермой такой способностью не обладали либо она была значительно снижена [8]. Этот феномен обусловлен недостаточностью ферментов ДНК-эндонуклеазы и ДНК-полимеразы, отвечающих за репарацию фотоповрежденной ДНК [4].

На сегодняшний день известно о восьми комплементарных группах пигментной ксеродермы, выделяемых на основе генетических поломок [4, 9, 10]. Первые 7 комплементарных групп, обозначаемые как ХРА–ХРГ, связаны с нарушением процесса эксцизионной репарации нуклеотидов (исправления ошибочных сшивок нуклеотидов, возникающих при воздействии УФ-излучения). Различные комплементарные группы отвечают за отдельные этапы процесса репарации: распознавание повреждений — группы ХРЕ (ген *DDB2*) и ХРС (ген *XPC*); расплетание нитей ДНК — группы ХРВ (ген *ERCC3*) и ХРД (ген *ERCC2*); верификация повреждений — группа ХРА (ген *XPA*); расщепление поврежденного участка с различных концов поврежденных оснований — с 5'-конца — группа ХРФ (ген *ERCC4*) и с 3'-конца — группа ХРГ (ген *ERCC5*) [2, 10]. Нарушения эффективности процесса репарации приводят к накоплению изменений ДНК в клетках, что обуславливает высокий риск возникновения онкологических заболеваний — базальноклеточного и плоскоклеточного рака, меланомы [9].

Восьмая комплементарная группа, обозначаемая ХРV, ассоциирована с изменениями в гене *POLH*, кодирующем ДНК-полимеразу, в этих случаях происходит нарушение пострепликационной репарации ДНК [11]. Наиболее часто изменения возникают в генах *XPA* и *XPC*, а наибольшая чувствительность к УФ-излучению наблюдается при дефекте гена *XPA* [11, 12]. В 2020 г. группа китайских исследователей описала изменения еще в одном гене — *DDB1*, который кодирует большую субъединицу белка *DDB* (DNA damage-binding protein, или UV-DDB), ответственным за выявление повреждений ДНК в процессе эксцизионной репарации нуклеотидов [13]. Повреждение этого гена приводит к развитию формы пигментной ксеродермы, описанной для подгруппы ХРЕ, для которой в классическом варианте течения характерны изменения в гене *DDB2*. Данная форма пигментной ксеродермы — одна из наиболее редких [2]. Как правило, она выявляется у взрослых пациентов и отличается высоким риском развития онкологических заболеваний, упомянутых выше [13].

Выделяют два механизма эксцизионной репарации нуклеотидов: репарация всего генома (комплементарные группы А, В, D, F, G) и репарация, связанная с транскрипцией (группы С, Е, и V) [3]. Эти механизмы определяют клиническую картину заболевания [1]. В комплементарных группах, патогенетически связанных с нарушением

нуклеотидной репарации всего генома, чаще отмечаются островыраженные кожные реакции, наблюдаемые с раннего возраста [2]. Соответственно, в этих группах пигментная ксеродерма диагностируется раньше, пациентам раньше начинают проводить фотопротективную терапию, и, как следствие, реже развиваются пигментные изменения кожи и злокачественные новообразования кожи [14]. Напротив, в комплементарных группах, для которых характерно нарушение репарации, связанной с транскрипцией, клинические проявления возникают позже [2, 10]. Так, для группы ХРС характерны лентигинозные изменения кожи, возникающие ближе к двухлетнему возрасту [15]. Накопление фотоповреждений вследствие установления диагноза в относительно позднем возрасте ассоциировано с высоким риском онкологических заболеваний кожи [4]. В группах ХРЕ и ХРV клинические проявления болезни могут возникать ближе ко второму десятку лет жизни, что также приводит к большому накоплению изменений в генах. Таким образом, несмотря на более благоприятное течение заболевания в комплементарных группах ХРС, ХРЕ, ХРV, у таких больных опухоли кожи в последующем развиваются чаще.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Выделяют следующие клинические варианты пигментной ксеродермы: классический с кожными проявлениями, пигментная ксеродерма с неврологическими симптомами (нейросенсорная глухота, психические нарушения, атаксия), пигментная ксеродерма с симптомами трихотиодистрофии, пигментная ксеродерма с синдромом Кокейна и цереброокулофациоскелетный синдром [16, 17]. У 75% пациентов заболевание манифестирует в возрасте от 6 мес до 3 лет, у 5% — в возрасте старше 14 лет [18].

Острые кожные реакции возникают не у всех пациентов и чаще — у младенцев в виде стойкой эритемы, отечности с формированием везикул — признаков солнечных ожогов кожи. Часто в раннем детском возрасте обнаруживается светобоязнь. Родители больного ребенка отмечают повышенную восприимчивость к свету, слезотечение, непроизвольные почесывания век, отек и гиперемию конъюнктивы глазных яблок, раздражительность и плаксивость. Дети предпочитают затемненное место в комнате, избегают яркого солнечного света. В дальнейшем в процесс вовлекается роговица глаза, формируются очаги хронического воспаления на конъюнктиве, веках, развиваются злокачественные новообразования. Многократные эпизоды хирургического лечения по поводу прогрессирования опухолевого процесса приводят к развитию рубцовых изменений. Может происходить сращение конъюнктивального мешка и укорочение конъюнктивальных сводов, часто наблюдается сращение краев век, в дальнейшем может развиваться офтальмосклероз. Все эти изменения приводят к снижению и даже потере зрения.

Хроническое солнечное поражение кожи развивается у всех больных с пигментной ксеродермой и имеет характерную стадийность. Обычно у детей в возрасте двух и более лет уже можно наблюдать пигментные высыпания по типу эфелидов (веснушек) или лентиги темно- и светло-коричневого цвета, пятна диаметром до 3–5 мм на открытых участках кожи. В дальнейшем в этих зонах формируется картина атрофических изменений — истончение, сухость кожи, множественные телеангиэктазии, очаги гипо- и гиперпигментации (пойкилодермия), кожа становится более грубой, приобретает пестрый вид, теряет способность собираться в складку. В области головы отмечается изменение подлежащей хрящевой

ткани — деформация и истончение носа, ушных раковин, уменьшаются размеры носовых отверстий. Развивается микростомия (уменьшение размеров рта), актинический хейлит — стойкое воспаление красной каймы губ, ее истончение. Позже формируются гиперкератотические и веррукозные (бородавчатые) разрастания, которые расцениваются как предраковые. Финализирует процесс стадия злокачественных опухолей. Отмечено, что у пациентов с остро протекающими кожными реакциями и наличием неврологической симптоматики реже развивается рак кожи в связи с ранней диагностикой и инициацией профилактических мероприятий [15].

Останавливаясь на возможных сочетаниях пигментной ксеродермы и нейродегенеративных изменений, можно отметить наиболее частые виды поражений нервной системы: прогрессирующие когнитивные нарушения, нейросенсорную тугоухость, атаксию, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, арефлексию. Известно, что в Японии сочетание кожных проявлений и неврологической симптоматики имеется у 55% больных, тогда как у пациентов из западных стран — в 25% случаев [19]. Чаще всего неврологическая симптоматика присутствует в комплементарных группах ХРА и ХРД [9–11].

Описано также сочетание пигментной ксеродермы и синдрома Кокейна [20, 21]. Как самостоятельная нозологическая единица синдром Кокейна — это редкое мультисистемное дегенеративное заболевание. Спектр клинических проявлений синдрома обширен и включает светочувствительность, нейродегенеративные изменения, контрактуры суставов, нарушения слуха. Патогенетическая основа синдрома Кокейна — изменения структуры генов *ERCC6* и *ERCC8*, приводящие к нарушению репарации ДНК [19]. При этом, в отличие от пигментной ксеродермы, у пациентов с синдромом Кокейна гораздо реже развиваются злокачественные опухоли [22]. Сочетание пигментной ксеродермы и синдрома Кокейна (ХР/СS-комплекс) имеет ряд особенностей: развитие прогерии, наличие неврологических нарушений в связи с течением тигроидной демиелинизации — одной из форм лейкодистрофии. Важно отметить, что в случае ХР/СS-комплекса отсутствуют изменения в структуре гена, приводящего к развитию синдрома Кокейна, т.е. ХР/СS-комплекс — это сочетание фенотипических проявлений двух заболеваний с генотипом, характерным для пигментной ксеродермы (описаны изменения в комплементарных группах ХРВ, ХРД, ХРФ и ХРГ) [20]. ХР/СS-комплекс развивается крайне редко. В период с 1965 по 2021 г. описано 44 таких клинических случая [20–22].

Ранее уже указывалось, что при пигментной ксеродерме значительно возрастает риск возникновения злокачественных новообразований, в том числе базальноклеточной карциномы, меланомы и плоскоклеточного рака кожи. Описано несколько случаев пигментной ксеродермы, ассоциированной с ангиосаркомой [23–25]. Учитывая, что воздействие УФ-излучения не является фактором риска возникновения ангиосаркомы [24], связь между этими двумя заболеваниями остается неясной. Приводятся случаи возникновения ангиосаркомы на поврежденных участках кожи, а также был описан один случай этого заболевания с поражением языка [11, 25]. В качестве примера развития злокачественных новообразований кожи рассмотрим клинический случай пигментной ксеродермы у ребенка 8 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Б., 8 лет, гражданин Кыргызстана, обратился в федеральный клинический центр в августе 2014 г.

с диагнозом «пигментная ксеродерма». При осмотре на коже лица, шеи, волосистой части головы, плечах, верхних и нижних конечностях определяются множественные темно- и светло-коричневые пятна размером 3–5 мм. В области лица и шеи на коже участки атрофии и гиперкератоза. На голове волосы выражено разрежены, местами полностью отсутствуют. Лицо отечно, глаза не открываются из-за синехий. На правой щеке глубокая язва размером 3 × 2 × 2 см с небольшим количеством гнойного отделяемого, переходящая на правую височную область. В правой периорбитальной области опухолевое образование багрового цвета с эрозированной поверхностью размером 3 × 1 × 1 см. На коже лба справа и в левой височной области опухолевые разрастания с неровной поверхностью, диаметром около 2 см. В области красной каймы нижней губы справа визуализируется папилломатозное опухолевое образование, диаметром 1 см, покрытое желтоватой корочкой, слева — язва с некротическими очагами. Правая ушная раковина выражено деформирована, на внутренней поверхности определяются язвенные дефекты. Нос также значительно деформирован, на коже визуализируется язва, покрытая плотной коркой. Пациент предъявляет жалобы на болевой синдром, частичную потерю слуха, наличие опухолей в области лица. Из анамнеза: ребенок от второй беременности, вторых самостоятельных родов. Масса тела при рождении — 2900 г, рост — 50 см. Раннее развитие без особенностей. Семейный анамнез не отягощен. В возрасте 6 мес родители заметили у ребенка светобоязнь, с полутора лет начали появляться участки гиперпигментации по типу веснушек на открытых участках кожи. В возрасте 4 лет родители пациента впервые обратились в медицинское учреждение по месту жительства по поводу опухолевого образования на коже века в области правого глаза ребенка. Проведено хирургическое лечение, по результатам гистологического исследования — плоскоклеточный рак кожи. Вскоре после первого эпизода на коже лица начали появляться новые опухолевые образования. Клинический диагноз: «пигментная ксеродерма». В 2011–2013 гг. ребе-

Рисунок. Пациент Б., 8 лет, с пигментной ксеродермой
Figure. Patient B., 8 years old, with xeroderma pigmentosum



Примечание. Визуализируются множественные злокачественные опухоли кожи лица, пигментные пятна — лентиго, телеангиэктазии, очаги гиперкератоза и атрофических изменений.

Источник: Бельшева Т.С., 2014.

Note. Multiple malignant skin tumors on the face, pigment spots — lentigo, telangiectasia, hyperkeratosis foci, and atrophic changes are visualized.

Source: Belysheva T.S., 2014.

нок находился под наблюдением по месту жительства, получал местное и системное лечение (циклофосфан, ретиноиды, местные антисептические и подсушивающие средства) — без эффекта. В июне 2013 г. проведена биопсия образования кожи лица слева. По результатам гистологического исследования — плоскоклеточный ороговевающий рак кожи. В период с 22.12.2013 по 03.03.2014 ребенку было проведено два курса близкофокусной рентгенотерапии в суммарной очаговой дозе 65 Гр. Подробное описание данного клинического случая представлено также в статье В.И. Альбановой [5]. В НИИ ДООГ пациент получил консультацию генетика, от молекулярно-генетического тестирования родители отказались. Даны рекомендации по местному лечению язв на коже лица и дальнейшему наблюдению по месту жительства. К настоящему моменту известно, что ребенок погиб в результате прогрессирования заболевания.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При гистологическом исследовании образцов кожи у больных пигментной ксеродермой на ранних стадиях болезни выявляются гиперкератоз, истончение базального слоя эпидермиса с атрофией одних эпителиоцитов и увеличением других. В клетках базального слоя отмечается неравномерное накопление меланина, увеличивается число меланоцитов [18]. В дерме — незначительная лимфоцитарная инфильтрация. Выраженность гиперкератоза и пигментации усиливается в стадии гиперпигментации и атрофии кожи. По мере прогрессирования заболевания отмечается атрофия эпидермиса в одних участках и утолщение в других, нарушение стратификации кератиноцитов, гиперхромазия ядер, появление элементов с признаками цитологической атипии — гистологическая картина напоминает актинический кератоз [26]. В дерме визуализируются дистрофические изменения, сходные с таковыми при актиническом дерматите, характеризующиеся базофилией коллагеновых волокон и солитарным эластозом. На поздних стадиях заболевания отмечаются гиперпластические изменения эпидермиса, признаки злокачественных новообразований кожи (базальноклеточный рак, меланома, плоскоклеточный рак) [18].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Пигментную ксеродерму необходимо дифференцировать от других дисхроматозов — группы заболеваний, характеризующихся наличием гипо- и гиперпигментированных пятен на коже. Основными диагностическими признаками последних являются локализация поражения кожи при наследственном симметричном дисхроматозе, аутосомно-доминантный, в редких случаях аутосомно-рецессивный тип наследования заболевания, а также данные гистологического исследования биоптатов кожи [27]. Пигментную ксеродерму дифференцируют также с ретикулярной акропигментацией Китамура, для которой характерны локализация очагов на дорсальной поверхности конечностей, аутосомно-доминантный тип наследования и отсутствие участков гиперпигментации, типичных для пигментной ксеродермы [28]. Проводится дифференциальная диагностика с эфелидами — поражением кожи, возникающим на лице, с семейным характером наследования. При гистологическом исследовании биоптатов кожи обнаруживают отложения меланина в базальных слоях эпидермиса [29]. Кроме того, пигментную ксеродерму следует отличать от радиоиндуцированных поражений кожи, для которых, так же как и для пигментной ксеродермы, характерно возникновение злокачествен-

ных опухолей. Радиоиндуцированные поражения кожи не являются генетически опосредованными заболеваниями, соответственно, невозможна передача патологического гена потомкам. Также диагностическим признаком служит локализация радиодерматита — в области лучевого воздействия [30]. Еще одним заболеванием, клинически схожим с течением пигментной ксеродермы, является синдром Ротмунда–Томсона. Как и пигментная ксеродерма, это генетически опосредованное аутосомно-рецессивное заболевание. Дебют клинических проявлений синдрома происходит в течение первого года жизни с появления красно-коричневых пигментированных участков кожи, чередующихся с участками гипопигментации. Характерная для синдрома Ротмунда–Томсона локализация пигментированных участков кожи — лицо, шея, конечности. У многих пациентов отмечаются нарушение роста волос, умственная отсталость, раннее развитие катаракты [18, 27].

ЛЕЧЕНИЕ

В отсутствие специфической таргетной терапии ведение пациентов с пигментной ксеродермой основывается на профилактике онкологических заболеваний и включает защиту кожи с использованием солнцезащитного крема, ношением максимально закрывающей одежды, очков, головных уборов, установку УФ-фильтров на окна в жилых помещениях.

Разработка потенциально эффективных методов лечения больных с пигментной ксеродермой проводится по следующим направлениям [31]:

- непосредственное воздействие на процесс репарации ДНК при помощи местных неспецифических ферментов (например, бактериальной Т4 эндонуклеазы V); исследователи нанесли эндонуклеазу в виде липосомальной эмульсии (liposome lotion) на поврежденные участки кожи, что снижало риск возникновения новых участков актинического кератоза и базальноклеточной карциномы (результаты рандомизированного исследования) в исследуемой группе [32];
- использование аминогликозидных антибиотиков (генетицин, гентамицин) для обеспечения считывания последовательности ДНК через преждевременный стоп-кодон, возникший в результате мутации; считывание через преждевременный стоп-кодон и получение функционально активного белка было показано в клинических исследованиях при миодистрофии Дюшена и муковисцидозе, также этот эффект был получен на фибробластах кожи пациентов с нонсенс-мутациями в гене *XPC* [33];
- пероральный прием ацетогексамида — экспериментально было доказано повышение устойчивости клеточной линии фибробластов с индуцированными повреждениями гена *XPA*, концентрация ацетогексамида в среде для культивирования клеток составляла 160 мг/л [34, 35];
- пероральный прием антиоксидантов, таких как коэнзим Q₁₀, для защиты клеток от окислительного стресса [36];
- пероральный прием изотретиноина (изотретиноин в организме превращается в третиноин (*транс*-ретиноевую кислоту), который способен оказывать цитостатическое действие, связываясь с RXR-ядерным рецептором и влияя на экспрессию генов) [37];
- применение фотодинамической терапии в комбинации с пероральным приемом ретиноидов [38];

- инъекции пегилированного интерферона альфа-2b в комбинации с топическим использованием митомицина С для лечения сквамозной неоплазии глазной поверхности (СНГП) у больных пигментной ксеродермой (механизм действия интерферона альфа-2b при СНГП неизвестен) [39];
- применение пембролизумаба (анти-PD-1 антитело) для лечения рака кожи и меланомы [40, 41].

Тем не менее, приходится констатировать, что возможности терапии больных с пигментной ксеродермой ограничены и представлены в настоящее время симптоматическим лечением, а также превентивными мерами, направленными на ограничение воздействия на ребенка УФ-излучения. В описанном нами клиническом случае первые симптомы заболевания проявились достаточно рано: светобоязнь — в 6 мес, гиперпигментация по типу веснушек — в возрасте 1,5 лет. Первая опухоль (плоскоклеточный рак) на веке правого глаза возникла в возрасте 4 лет. Тем не менее, никаких мер по защите ребенка от УФ-излучения принято не было. Дальнейшее прогрессирование заболевания привело к развитию множественных опухолей (плоскоклеточный рак) на лице как наиболее открытой для инсоляции области. Лечение опухолей с использованием лучевой терапии, химиотерапии (циклофосфан, ретиноиды) не принесло результата, были отмечены метастазы в прилежащие лимфоузлы. С учетом объема поражения, присоединившихся осложнений, ранее проведенной терапии лечебные возможности у больного Б. оказались исчерпаны.

ПРОГНОЗ

Пигментная ксеродерма является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием, для которого в настоящее время не существует эффективного лечения. Своевременно (в первые месяцы жизни) поставленный диагноз и соблюдение превентивных мер могут предотвратить быстрое развитие опухолей. Однако смертность при пигментной ксеродерме остается высокой — около 1/3 больных не доживают до возраста 15–20 лет [9, 12]. Основной причиной смертности являются злокачественные новообразования. Для злокачественных опухолей характерны быстрый рост и раннее образование метастазов. По сравнению с частотой в общей популяции вероятность возникновения рака кожи (базальноклеточного и плоскоклеточного) в возрасте до 20 лет у больных пигментной ксеродермой повышается в 10000 раз, а частота развития меланомы — в 2000 раз [9, 42], при этом средний возраст развития опухолей составляет 8 лет [9, 12]. Помимо базальноклеточного и плоскоклеточного рака, меланомы, у больных с пигментной ксеродермой описаны случаи ангиосаркомы [43–45].

Основной профилактикой, направленной на снижение риска развития злокачественных опухолей кожи, являются защитные меры, обеспечивающие тотальную изоляцию пациента от ультрафиолета. В доме, где проживает больной ребенок, необходимо закрывать все окна в помещении не пропускающими ультрафиолет пленками. Для освещения можно использовать люминесцентные лампы только с определенными спектральными характеристиками, исключающими УФ-излучение, или светодиодные лампы. Желательно выходить на улицу в вечернее или ночное время, а днем тщательно закрывать все кожные поверхности одеждой из плотной ткани, носить головной убор, перчатки, на открытые участки наносить косметические средства с наибольшим фактором защиты от инсоляции — SPF (sun protection factor), надевать солнцезащитные очки с SPF

и с боковыми щитками. Обязательным является динамическое наблюдение у онколога-дерматолога с выполнением дерматоскопического исследования всех участков кожи, подвергавшихся солнечному воздействию, не реже 1 раза в 3 мес. При выявлении подозрительных новообразований кожи и слизистых выполнять цитологические и гистологические исследования. Для ранней диагностики поражения глаз рекомендуются регулярные осмотры офтальмологом, для выявления неврологических проблем — консультации невролога. Для детей школьного возраста рекомендуется домашнее обучение. В связи с замкнутым образом жизни и ограниченными возможностями общения со сверстниками ребенку крайне важна помощь детского психолога. В настоящее время ведется активная разработка патогенетических методов лечения.

Другой вид профилактики осуществляется путем медико-генетического консультирования, что особенно важно в изолятах, для предотвращения кровнородственных браков между гетерозиготами по патологическим вариантам в гене наследственного заболевания. Основной задачей таких консультаций является генетическое прогнозирование — определение вероятности рождения ребенка с пигментной ксеродермой в семье, в которой уже имеется один больной ребенок или есть больные среди близких родственников. К сожалению, чаще обращаются семьи, в которых уже родился больной ребенок, хотя с позиции профилактики важнее добрая консультация. Заболевание проявляется при гомозиготном состоянии мутантного гена. Гетерозиготы фенотипически здоровы, но в популяции являются носителями патологического гена (ХРА–ХРГ; ХРV). Ребенок, страдающий пигментной ксеродермой, рождается чаще всего в браке двух гетерозиготных родителей, которые являются фенотипически здоровыми. Одна часть фенотипически здоровых детей от таких родителей является гетерозиготными носителями заболевания, которое они будут передавать своему потомству. Редко может происходить сочетание гомозиготного носителя (больного человека) с гетерозиготным носителем, при котором 50% детей будут больны, а 50% окажутся гетерозиготными носителями. Таким образом, кровнородственные браки повышают рождаемость больных с пигментной ксеродермой из-за большой частоты появления гетерозигот [3, 42, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пигментная ксеродерма представляет собой генетически детерминированное заболевание, при котором отсутствует или резко снижена активность ферментов, основная функция которых состоит в репарации повреждений в ДНК, возникающих под действием ультрафиолета. Неэффективность процессов репарации и накопление патологических изменений в последовательности ДНК в дальнейшем приводит к развитию злокачественных новообразований. При этом количество таких изменений, возникающих вследствие неэффективной репарации ДНК, возрастает прямо пропорционально активности ультрафиолетового излучения. Эффективного лечения этого заболевания на сегодняшний день не существует. Прогноз заболевания во многом зависит от сроков постановки диагноза и тщательности выполнения рекомендаций по защите ребенка от УФ-излучения. Все дети с подозрением на пигментную ксеродерму (светобоязнь, появление веснушек на открытых участках тела) должны в максимально ранние сроки проходить молекулярно-генетическое обследование для верификации диагноза. Пациентам с подтвержденным диагнозом необходимо

находиться под наблюдением дерматоонколога для своевременного выявления и лечения злокачественных новообразований.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

На момент планирования описания настоящего клинического случая стало известно, что пациент скончался от прогрессирования заболевания. Родители проживают в отдаленном селе в Кыргызстане, установить связь с ними не представляется возможным. По этой причине фотографии ребенка публикуются без получения информированного добровольного согласия от родителей в минимально информативном объеме.

INFORMED CONSENT

We discovered (on the planning stage of the present article) that the patient had died due to disease progression. Patient's parents live in a remote village in Kyrgyzstan, it is not possible to contact them. Thus, child's photographs are published without informed voluntary consent from his parents with minimal amount of information.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках НИР «Оптимизация стратегии диагностики и лечения детей с опухолями кожи», государственное задание № 056-00112-21-00.

FINANCING SOURCE

The study was carried out within the research work "Optimization of the diagnosis and treatment strategy for children with skin tumors", government contract № 056-00112-21-00.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Т.С. Бельшева

<https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Т.В. Наседкина

<https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>

И.С. Клецкая

<https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

А.С. Волкова

<https://orcid.org/0000-0003-1709-0498>

В.В. Семенова

<https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>

Т.Т. Валиев

<https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- DiGiovanna JJ, Kraemer KH. Shining a light on xeroderma pigmentosum. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):785–796. doi: 10.1038/jid.2011.426
- Nishigori C, Nakano E, Masaki T, et al. Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care. *Photochem Photobiol.* 2019;95(1):140–153. doi: 10.1111/php.13052
- Bhutto AM, Shaikh A, Nonaka S. Incidence of xeroderma pigmentosum in Larkana, Pakistan: a 7-year study. *Br J Dermatol.* 2005;152(3):545–551. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06311.x
- Lehmann AR, McGibbon D, Stefanini M. Xeroderma pigmentosum. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):1–6. doi: 10.1186/1750-1172-6-70
- Альбанова В.И. Множественные злокачественные опухоли у ребенка 8 лет с пигментной ксеродермой (описание случая) // Альманах клинической медицины. — 2014. — № 34. — С. 42–46. [Al'banova VI. Multiple malignant tumors in 8-years old boy with xeroderma pigmentosum: a case report. *Almanac of Clinical Medicine.* 2014;(34):42–46. (In Russ).]
- Телеуова Т.С., Таджиметова Н.О., Таджиметов М.М. Пигментная ксеродерма: наблюдение в динамике // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. — 2014. — № 1. — С. 70–73. [Teleuova TS, Tadzhimetova NO, Tadzhimetov MM. Xeroderma pigmentosum: observation of changes. *Herald of Almaty State Institute of Advanced Medical Education.* 2014;(1):70–73. (In Russ).]
- Гаджимурадов М.Н., Алиева М.Г., Мамашева Г.Д., Гаджимурадова К.М. Пигментная ксеродерма // *Клиническая дерматология и венерология.* — 2019. — Т. 18. — № 4. — С. 442–449. [Gadzhimuradov MN, Alieva MG, Mamasheva GD, Gadzhimuradova KM. Xeroderma pigmentosa. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2019;18(4):442–447. (In Russ).] doi: 10.17116/klinderma201918041442
- Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature.* 1968;218:652–656. doi: 10.1038/218652A0
- Mareddy S, Reddy J, Babu S, Balan P. Xeroderma pigmentosum: man deprived of his right to light. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:534752. doi: 10.1155/2013/534752
- Feltes BC, Bonatto D. Overview of xeroderma pigmentosum proteins architecture, mutations and post-translational modifications. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2015;763:306–320. doi: 10.1016/j.mrrrev.2014.12.002.
- Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet.* 2011;48(3):168–176. doi: 10.1136/jmg.2010.083022
- Lehmann AR, Fassih H. Molecular analysis directs the prognosis, management and treatment of patients with xeroderma pigmentosum. *DNA Repair (Amst).* 2020;93:102907. doi: 10.1016/j.dnarep.2020.102907
- Yang R, Kong Q, Duan Y, et al. Identification of a novel DDB2 mutation in a Chinese Han family with Xeroderma pigmentosum group E: a case report and literature review. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):67. doi: 10.1186/s12881-020-00997-0
- Musch PR, Li Z, Zou Y. Xeroderma Pigmentosa Group A (XPA), Nucleotide Excision Repair and Regulation by ATR in Response to Ultraviolet Irradiation. *Adv Exp Med Biol.* 2017;996:41–54. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_4
- Fassih H, Sethi M, Fawcett H, et al. Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(9):E1236–E1245. doi: 10.1073/pnas.1519444113
- Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, et al. Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience.* 2007;145(4):1388–1396. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.12.020
- Jaspers NG, Raams A, Silengo MC, et al. First reported patient with human ERCC1 deficiency has cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome with a mild defect in nucleotide excision repair and severe developmental failure. *Am J Hum Genet.* 2007;80(3):457–466. doi: 10.1086/512486
- Zheng JF, Mo HY, Wang ZZ. Clinicopathological characteristics of xeroderma pigmentosum associated with keratoacanthoma: a case report and literature review. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(10):3410–3414
- Abeti R, Zeitlberger A, Peelo C, et al. Xeroderma pigmentosum: overview of pharmacology and novel therapeutic strategies for neurological symptoms. *Br J Pharmacol.* 2019;176(22):4293–4301. doi: 10.1111/bph.14557
- Natale V, Raquer H. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):65. doi: 10.1186/s13023-017-0616-2
- Metlo A, Rehan A, Akmal M, et al. Xeroderma Pigmentosum — Cockayne Syndrome Complex (XP-CS) — Another case. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(10):1531–1534.
- Reid-Bayliss KS, Arron ST, Loeb LA, et al. Why Cockayne syndrome patients do not get cancer despite their DNA repair defi-

ciency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(36):10151–10156. doi: 10.1073/pnas.1610020113

23. Olson MT, Puttgen KB, Westra WH. Angiosarcoma arising from the tongue of an 11-year-old girl with xeroderma pigmentosum. *Head Neck Pathol*. 2012;6(2):255–257. doi: 10.1007/s12105-011-0303-x

24. Marcon I, Collini P, Casanova M, et al. Cutaneous angiosarcoma in a patient with xeroderma pigmentosum. *Pediatr Hematol Oncol J*. 2004;21(1):23–26.

25. Arora R, Sharma A, Gupta R, Vijayaraghavan M. Cutaneous angiosarcoma in a patient with xeroderma pigmentosum. *Indian J Pathol Microbiol*. 2008;51(4):504–506. doi: 10.4103/0377-4929.43741

26. Montgomery H, Reuter MJ. Xeroderma pigmentosum: Report of a mild case with histopathologic studies. *Arch Dermatol Syphilol*. 26;2(1932):256–267. doi: 10.1001/ARCHDERM.1932.01450030253004

27. Urabe K, Hori Y. Dyschromatosis. *Semin Cutan Med Surg*. 1997; 16(1):81–85. doi: 10.1016/s1085-5629(97)80039-9

28. Kono M, Akiyama M. Dyschromatosis symmetrica hereditaria and reticulate acropigmentation of Kitamura: an update. *J Dermatol Sci*. 2019;93(2):75–81. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.01.004

29. Praetorius C, Sturm RA, Steingrimsson E. Sun-induced freckling: ephelides and solar lentigines. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;27(3):339–350. doi: 10.1111/pcmr.12232

30. Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: a review of our current understanding. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(3):277–292.

31. Weon JL, Glass DA 2nd. Novel therapeutic approaches to xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):249–255. doi: 10.1111/bjd.17253

32. Yarosh D, Klein J, O'Connor A, et al. Effect of topically applied T4 endonuclease V in liposomes on skin cancer in xeroderma pigmentosum: a randomised study. *Xeroderma Pigmentosum Study Group*. *Lancet*. 2001;357(9260):926–929. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04214-8

33. Kuschal C, DiGiovanna JJ, Khan SG, et al. Repair of UV photolesions in xeroderma pigmentosum group C cells induced by translational readthrough of premature termination codons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(48):19483–19488. doi: 10.1073/pnas.1312088110

34. Mazouzi A, Battistini F, Moser SC, et al. Repair of UV-Induced DNA Damage Independent of Nucleotide Excision Repair Is Masked by MUTYH. *Mol Cell*. 2017;68(4):797–807.e7. doi: 10.1016/j.molcel.2017.10.021

35. Galloway JA, McMahon RE, Culp HW, et al. Metabolism, blood levels and rate of excretion of acetohehexamide in human subjects. *Diabetes*. 1967;16(2):118–127. doi: 10.2337/diab.16.2.118

36. Hosseini M, Ezzedine K, Taieb A, Rezvani HR. Oxidative and energy metabolism as potential clues for clinical heterogeneity in nucleotide excision repair disorders. *J Invest Dermatol*. 2015;135(2): 341–351. doi: 10.1038/jid.2014.365

37. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Peck GL. Chemoprevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum. *J Dermatol*. 1992;19(11): 715–718. doi: 10.1111/j.1346-8138.1992.tb03766.x

38. Cai H, Yang QQ, Ma C, et al. Photodynamic therapy in the treatment of xeroderma pigmentosum: A case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;30:101761. doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101761

39. Dirar QS, Musalem HM, Al-Hazzaa SAF, et al. Effect of Pegylated Interferon and Mitomycin C on Ocular Surface Squamous Neoplasia in Xeroderma Pigmentosum: A Case Series. *Am J Case Rep*. 2020;21:e921301. doi: 10.12659/AJCR.921301

40. Hauschild A, Eichstaedt J, Mobus L, et al. Regression of melanoma metastases and multiple non-melanoma skin cancers in xeroderma pigmentosum by the PD1-antibody pembrolizumab. *Eur J Cancer*. 2017;77:84–87. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.026

41. Salomon G, Maza A, Boulinguez S, et al. Efficacy of anti-programmed cell death-1 immunotherapy for skin carcinomas and melanoma metastases in a patient with xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol*. 2018;178:1199–1203. doi: 10.1111/bjd.16270

42. Громов Г.Б. Рак кожи у детей (клиника, диагностика и лечение): дис. ... докт. мед. наук. — Душанбе; 1998. — 177 с. [Gromov GB. *Rak kozhi u detei (klinika, diagnostika i lechenie)*. [dissertation]. Dushanbe; 1998. 177 p. (In Russ.)]

43. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. Xeroderma pigmentosum. Cutaneous, ocular, and neurologic abnormalities in 830 published cases. *Arch Dermatol*. 1987;123(2):241–250. doi: 10.1001/archderm.123.2.241

44. Grampurohit VU, Dinesh US, Rao R. Multiple cutaneous malignancies in a patient of xeroderma pigmentosum. *J Cancer Res Ther*. 2011;7(2):205–207. doi: 10.4103/0973-1482.82932

45. Mohanty P, Mohanty L, Devi BP. Multiple cutaneous malignancies in xeroderma pigmentosum. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2001;67(2):96–97.

46. Ben Rekaya M, Laroussi N, Messaoud O, et al. A founder large deletion mutation in Xeroderma pigmentosum-Variant form in Tunisia: implication for molecular diagnosis and therapy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:256245. doi: 10.1155/2014/256245

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Серия «Болезни детского возраста от А до Я»

Авторы: А.А. Баранов, М.К. Бехтерева, Н.И. Брико и др.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 52 с.

Руководство для врачей посвящено проблеме ротавирусной инфекции, являющейся основной причиной гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет. Отечественными экспертами представлены актуальные данные по эпидемиологии ротавирусной инфекции как в Российской Федерации, так и во всем мире, освещены вопросы этиологии и патогенеза. С позиций доказательной медицины рассматриваются методы лечения и профилактики. Подробно изложена организация проведения вакцинации против ротавирусной инфекции — единственного эффективного метода контроля уровня заболеваемости.



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* (Xq28) [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 идурсульфазы применяется 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].

А. Tyłki-Szymanska и соавт. опубликовали интересный случай наблюдения разнояйцовых 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 $c.1568A>G$ 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 состоянии 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 исследование 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 утомляемостью, 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.pediatrneurol.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, Almásy 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, Guzsavav-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 Elaprased 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, Jago 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, Gevorkyan AK, et al. Experience of implementing new technology treatment of children with MPS in the Russian pediatric practice. *Pediatriceskaya 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):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).]

<https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2372>

Ю.Г. Левина^{1, 2}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.А. Вишнева^{1, 2},
Н.В. Журкова^{1, 4}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, А.А. Алексеева¹, В.Г. Калугина¹

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 Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

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

Аллергические реакции при ферментозаместительной терапии детей с мукополисахаридозом, тип II

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 12.10.2021, принята к печати: 17.12.2021

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

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

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

ОБОСНОВАНИЕ

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

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

Julia G. Levina^{1, 2}, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Elena A. Vishneva^{1, 2},
Natalia V. Zhurkova^{1, 4}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Vera G. Kalugina¹

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 Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

ИНФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ФЗТ является единственным патогенетическим методом лечения для пациентов с МПС II. В настоящее время для лечения детей с МПС II доступны два препарата — идурсульфаза (Элапраза, «Такеда», США) и идурсульфаза бета (Хантераз, Green Cross Corp, Республика Корея), которые применяются путем еженедельной внутривенной инфузии в дозе 0,5 мг/кг массы тела продолжительностью от 1 до 3 ч. ФЗТ с идурсульфазой одобрена в США в июле 2006 г., с идурсульфазой бета — в Республике Корея в январе 2012 г. В России идурсульфаза применяется с 2008 г., а идурсульфаза бета — с 2018 г. Эти два фермента имеют идентичные аминокислотные последовательности, полученные из гена *IDS* человека (NM_000202). Различия обусловлены особенностями производственного процесса [5].

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

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

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

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

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

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

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ И АНАФИЛАКСИЯ ПРИ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИДУРСУЛЬФАЗОЙ

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

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

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

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

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

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

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА АНАФИЛАКСИИ

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

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ АНАФИЛАКСИИ

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

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

1. Острое начало заболевания (от нескольких минут до нескольких часов) с вовлечением кожи и/или слизистых оболочек (генерализованная крапивница, зуд или гиперемия, отек губ, языка, небного язычка) в сочетании с [27, 29]:
 - а) респираторными проявлениями (диспноэ, бронхоспазм, свистящие хрипы, стридор, снижение пиковой скорости выдоха, гипоксемия);
 - б) снижением артериального давления или ассоциированными с ним симптомами поражения органов-мишеней (гипотония (коллапс), потеря сознания, недержание вследствие расслабления сфинктеров);
 - в) персистирующими гастроинтестинальными нарушениями в виде спастических болей в животе, рвоты, особенно после воздействия непищевых аллергенов.
2. Острое снижение артериального давления, или бронхоспазм, или вовлечение гортани (стридор, изменение голоса, одинофагия) после контакта с известным для данного пациента аллергеном (от нескольких минут до нескольких часов), даже при отсутствии каких-либо типичных кожных проявлений.

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

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

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

ЛЕЧЕНИЕ ИНФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sestito S, Ceravolo F, Grisolia M, et al. Profile of idursulfase for the treatment of Hunter syndrome. *Research and Reports in Endocrine Disorders*. 2015;5:79–90. doi: 10.2147/RRED.S64347
2. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006;8(8):465–473. doi: 10.1097/01.gim.0000232477.37660.fb
3. Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

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

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

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

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

DISCLOSURE OF INTEREST

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

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

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

Julia G. Levina — lecturing for pharmaceutical company Nanolek.

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

ORCID

Ю.Г. Левина

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

Н.Д. Вашакмадзе

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.А. Вишнева

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

К.Е. Эфендиева

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

А.А. Алексеева

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

В.Г. Калугина

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

Н.В. Журкова

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

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

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

5. Kim C, Seo J, Chung Y, et al. Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo. *J Hum Genet.* 2017;62(2): 167–174. doi: 10.1038/jhg.2016.133
6. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009; 47 Suppl 1:S100–S106. doi: 10.5414/cpp47100
7. Burton BK, Whiteman DA. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab.* 2011;103(2):113–120. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.02.018
8. Brooks DA, Kakavanos R, Hopwood JJ. Significance of immune response to enzyme-replacement therapy for patients with a lysosomal storage disorder. *Trends Mol Med.* 2003;9(10):450–453. doi: 10.1016/j.molmed.2003.08.004
9. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420–437. doi: 10.1111/all.12350
10. Rasheed S, Nelson-Rees WA, Toth EM, et al. Characterization of a newly derived human sarcoma cell line (HT-1080). *Cancer.* 1974;33(4):1027–1033. doi: 10.1002/1097-0142(197404)33:4<1027::aid-cnrc2820330419>3.0.co;2-z
11. Lai T, Yang Y, Ng SK. Advances in Mammalian cell line development technologies for recombinant protein production. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013;6(5):579–603. doi: 10.3390/ph60505799
12. Vojta A, Samaržija I, Bočkor L, Zoldoš V. Glyco-genes change expression in cancer through aberrant methylation. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1860(8):1776–1785. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.01.002
13. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1258. doi: 10.3390/ijms21041258
14. Chung YK, Sohn YB, Sohn JM, et al. A biochemical and physicochemical comparison of two recombinant enzymes used for enzyme replacement therapies of hunter syndrome. *Glycoconj J.* 2014;31(4):309–315. doi: 10.1007/s10719-014-9523-0
15. Ngu LH, Ong Peitee W, Leong HY, Chew HB. Case report of treatment experience with idursulfase beta (Hunterase) in an adolescent patient with MPS II. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;12: 28–32. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.002
16. Kim J, Park MR, Kim DS, et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy.* 2013;68(6):796–802. doi: 10.1111/all.12155
17. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010;99(1):18–25. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.08.006
18. Kraft S, Kinet JP. New developments in FcεRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(5):365–378. doi: 10.1038/nri2072
19. Oettgen HC. Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1631–1645. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.009
20. Hamilton RG, MacGlashan DW Jr, Saini SS. IgE antibody-specific activity in human allergic disease. *Immunol Res.* 2010; 47(1–3):273–284. doi: 10.1007/s12026-009-8160-3
21. Simons FE, Frew AJ, Ansotegui IJ, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1 Suppl):S2–S24. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.001
22. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S116–S125. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.028
23. Khodoun M, Strait R, Orekov T, et al. Peanuts can contribute to anaphylactic shock by activating complement. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):342–351. doi: 10.1016/j.jaci.2008.11.004
24. Khodoun MV, Strait R, Armstrong L, et al. Identification of markers that distinguish IgE- from IgG-mediated anaphylaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(30):12413–12418. doi: 10.1073/pnas.1105695108
25. Arias K, Chu DK, Flader K, et al. Distinct immune effector pathways contribute to the full expression of peanut-induced anaphylactic reactions in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1552–1561. e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.044
26. de Silva D, Singh C, Muraro A, et al. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: Systematic review. *Allergy.* 2021; 76(5):1493–1506. doi: 10.1111/all.14580
27. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
28. Ильина Н.И., Заболотских И.Б., Астафьева Н.Г. и др. Анафилактический шок. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* — 2020. — № 3. — С. 15–26. [Ilyina NI, Zabolotskikh IB, Astafieva NG, et al. Anaphylactic shock. Clinical guidelines of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists and the All-Russian Public Organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists”. *Annals of Critical Care.* 2020;(3):15–26. (In Russ.)] doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-15-26
29. *Аллергология и иммунология* / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой, А.А. Баранова, Р.М. Хаитова. — М.: Союз педиатров России; 2020. [*Allergologiya i immunologiya.* Namazova-Baranova LS, Baranov AA, Khaïtov RM, eds. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2020. (In Russ.)]
30. Lieberman P, Nicklas R, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):477–480.e42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022
31. Sala-Cunill V, Cardona Biomarkers of anaphylaxis, beyond tryptase. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(4):329–336. doi: 10.1097/ACI.0000000000000184
32. Serrano CD, Gomez JF. Successful desensitization to idursulfase in a patient with type II mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(7):571–572.
33. Кручина Т.К., Бручииков К.В., Новик Г.А. Опыт применения препарата идурсульфазы бета у ребенка с мукополисахаридозом II типа: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии.* — 2020. — Т. 19. — № 5. — С. 364–370. [Krushina TK, Bruchikov KV, Novik GA. Experience of Idursulfase Beta Administration in the Child with Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2020;19(5):364–370. (In Russ.)] doi: 10.15690/vsp.v19i5.2212
34. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(2):335–348. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.003
35. Matheu V, Franco A, Pérez E, et al. Omalizumab for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1471–1472; author reply 1472–1473. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.03
36. Mishra S, Connors L, Tugwell B. Role of omalizumab in insulin hypersensitivity: a case report and review of the literature. *Diabet Med.* 2018;35(5):663–666. doi: 10.1111/dme.13591
37. Cavelti-Weder C, Muggli B, Keller C, et al. Successful use of omalizumab in an inadequately controlled type 2 diabetic patient with severe insulin allergy. *Diabetes Care.* 2012;(6):e41. doi: 10.2337/dc12-0115
38. Arroabarren E, Aznal E, Anda M, Sánchez-Valverde F. Anaphylaxis after Elosulfase A infusion: Omalizumab as coadjuvant for enzyme replacement therapy desensitization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(4):491–494. doi: 10.1111/pai.13049



Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Мероприятия

под эгидой Союза педиатров России в 2022 г.*

<https://www.pediatr-russia.ru/information/events/>

Название мероприятия	Дата проведения	Организаторы	Место и формат проведения	Контакты организаторов
Цикл научно-образовательных онлайн-вебинаров для детских врачей и педиатрических медицинских сестер «Образовательные дни в педиатрии»	январь – декабрь	Союз педиатров России	Москва, онлайн	orgkomitet@pediatr-russia.ru
XIX Съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	5–7 марта	Союз педиатров России	Москва, гибридный	congress2022@pediatr-russia.ru
Республиканская научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и оказания реанимационной помощи недоношенным новорожденным при заболеваниях перинатального периода»	10 марта	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
Конференция «Педиатр — педиатру: амбулаторная педиатрия от “А до Я”»	17 марта	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	15–16 апреля	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	21 апреля	ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Региональная общественная организация по развитию педиатрии «Республиканское общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа, онлайн	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы вакцинопрофилактики у детей»	21–22 апреля	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск, гибридный	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com
Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	27 апреля	Тюменское областное региональное отделение Союза педиатров России	Тюмень, гибридный	Ушакова Светлана Анатольевна ushakova_tgma@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция врачей-педиатров «Новые клинические рекомендации в практике участкового педиатра»	28 апреля	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
Междисциплинарная конференция «Акушер и педиатр — ключевые точки взаимодействия»	15 мая	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru

Научно-практическая школа «Актуальные вопросы педиатрии в реальной клинической практике» совместно с IV Всероссийской мультимедийной конференцией «Редкий случай»	16–17 мая	Чеченское республиканское региональное отделение Союза педиатров России	Грозный, гибридный	conference2022@pediatr-russia.ru
Научно-практическая конференция с международным участием «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей»	31 мая	Министерство здравоохранения Кемеровской области, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Региональное отделение Союза педиатров по Кемеровской области	Кемерово, гибридный	Вавилова Вера Петровна vavilovavp@mail.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	июнь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
VIII Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить»	26 августа	Союз педиатров России	Москва, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	сентябрь	Союз педиатров России	Ростов-на-Дону, гибридный	conference2022@pediatr-russia.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	октябрь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Образовательная и научно-практическая конференция «Некоторые вопросы практической педиатрии»	19 октября	ГБУЗ «Областная детская больница», г. Южно-Сахалинск, Министерство здравоохранения Сахалинской области, Союз педиатров России	Южно-Сахалинск, онлайн	Фатеева Лариса Юрьевна l.fateeva@sakhalin.gov.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Инфекционные заболевания у детей»	20 октября	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск, гибридный	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com
VIII Национальная ассамблея «Защищенное поколение»	02–03 ноября	Союз педиатров России	Москва, гибридный	Хомич Анна Владиславовна info@ormiz.ru
Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	ноябрь	Тюменское областное региональное отделение Союза педиатров России	Тюмень, гибридный	Ушакова Светлана Анатольевна ushakova_tgma@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция врачей-педиатров «Рациональное питание в формировании и поддержании здоровья детей»	24 ноября	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балькова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
V Всероссийская мультимедийная конференция «Редкий случай»	6 декабря	Союз педиатров России	Москва, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	декабрь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru

Льготная редакционная подписка



Предлагаем подписку на официальные издания Союза педиатров России. Все журналы входят в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК. Адрес редакции: 117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1, офис 2–8. Телефон: +7 (499) 132-02-07, +7 (916) 650-01-27, e-mail: sales@spr-journal.ru



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.



Цена подписки*:
полгода (3 номера) — 450 руб.,
год (6 номеров) — 900 руб.

* Стоимость указана для физических лиц. Доставка журналов включена в стоимость.



Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
	Форма №ПД-4
Извещение	Форма №ПД-4
	ООО Издательство «ПедиатрЪ» (наименование получателя платежа) 7728798571 (ИНН получателя платежа) № 40702810738110016525 (номер счета получателя платежа) В Сбербанке России ОАО, г. Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000225 БИК 044525225
Кассир	Подписка на журнал <input type="checkbox"/> Педиатрическая фармакология <input type="checkbox"/> Вопросы современной педиатрии Срок: <input type="checkbox"/> полгода <input type="checkbox"/> год (наименование платежа, нужно отметить) Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп. Информация о плательщике: _____ (ФИО, индекс, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____
	Форма №ПД-4

Редакционная подписка — это:

• подписка с любого номера

Теперь подписаться можно с любого номера на год или на полгода

• удобство оплаты

По квитанции в любом отделении Сбербанка РФ. Разборчивым почерком впишите в квитанцию свои личные данные: ФИО получателя, адрес для доставки журналов с индексом, контактный телефон. Отметьте нужный журнал и период подписки и укажите ее стоимость.

Информация для юридических лиц

Для оформления платежных документов необходимо прислать заявку на подписку (наименование журнала и срок подписки) и реквизиты организации по эл. почте sales@spr-journal.ru

Электронные версии журналов Союза педиатров России на сайте www.spr-journal.ru





У ПАЦИЕНТОВ СО СМА С НАЧАЛОМ В МЛАДЕНЧЕСКОМ И БОЛЕЕ ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ ПРИМЕНЕНИЕ СПИНРАЗЫ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЗНАЧИМОЕ И СТОЙКОЕ УЛУЧШЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

София

возраст 2,5 года

СМА с манифестацией в младенческом возрасте (тип I)
при лечении препаратом СПИНРАЗА

РАСКРОЙТЕ ИХ ВНУТРЕННИЙ ПОТЕНЦИАЛ СО СПИНРАЗОЙ



КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СПИНРАЗА.

Регистрационный номер: ЛП-005730. Торговое наименование: Спинраза. МНН: нусинерсен. Лекарственная форма: раствор для интратекального введения. Фармакотерапевтическая группа: Прочие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы. Показания к применению: Препарат Спинраза показан для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). Противопоказания: Гиперчувствительность к действующему или любому из вспомогательных веществ. Меры предосторожности при применении: Процедура люмбальной пункции сопровождается риском возникновения нежелательных реакций, таких как, головная боль, боль в спине, рвота. Могут быть использованы визуализационные техники для облегчения интратекального введения препарата Спинраза пациентам со сколиозом. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять лабораторные тесты для определения количества тромбоцитов и показателей свертываемости крови перед введением препарата Спинраза. При наличии клинических показаний, рекомендовано выполнять количественное определение белка в моче (предпочтительно в первой утренней порции мочи). Преимущества и риски лечения нусинерсеном пациентов с вентрикулоперитонеальным шунтом в настоящее время неизвестны. Способ применения и дозы: Препарат Спинраза предназначен для интратекального введения. Рекомендованная доза составляет 12 мг (5 мл). Следует начинать терапию препаратом Спинраза как можно раньше после постановки диагноза. Режим введения: в первый день лечения (день 0), в день 14, 28, 63. Далее дозу следует вводить 1 раз в 4 месяца. В случае задержки или пропуска введения дозы препарат Спинраза следует ввести как можно ранее, при этом интервал между дозами должен быть не менее 14 дней; далее следует продолжить введения с назначенной частотой. Инструкции по приготовлению и введению дозы. Необходимо визуально оценить состояние раствора до использования. Использовать можно только прозрачные и бесцветные растворы, не содержащие никаких частиц. Использовать внешние фильтры не требуется. Приготовление и введение препарата Спинраза должны осуществляться в асептических условиях. Перед введением флакон следует достать из холодильника и согреть до комнатной температуры, не прибегая к внешним источникам тепла. Если флакон не был открыт и раствор не использовался, флакон может быть возвращен в холодильник. После извлечения из холодильника и картонной пачки флакон может храниться при температуре не выше 25 °С в течение

не более 30 ч. Непосредственно перед введением, центр пробки флакона протыкают иглой шприца и извлекают требуемый объем раствора. Раствор не следует разводить. В случае, если раствор не использовался в течение 6 ч после его набора в шприц, раствор следует утилизировать. Для введения препарата Спинраза может потребоваться седация, если это показано на основании клинического состояния пациента. Можно рассмотреть вопрос о применении ультразвукового (или иного визуализационного) контроля при интратекальном введении препарата Спинраза, в особенности в более ранних возрастных группах и у пациентов со сколиозом. Перед введением препарата Спинраза рекомендуется извлечь объем ЦСЖ, эквивалентный вводимому объему препарата Спинраза. Препарат Спинраза вводится интратекально болюсно на протяжении 1-3 минут с помощью иглы для спинальной анестезии. Не допускается проводить инъекцию в тех участках кожи, где имеются признаки инфекционного или воспалительного процесса. Любое неиспользованное содержимое флакона следует утилизировать. Побочное действие: Нежелательные реакции, связанные с люмбальной пункцией, зарегистрированные в исследовании CS4 (поздняя манифестация СМА), наблюдавшиеся с частотой как минимум на 5% выше у пациентов, получавших препарат Спинраза, по сравнению с пациентами из контрольной группы, получавшими плацебо: головная боль, рвота, боль в спине. В пострегистрационном периоде наблюдались серьезные инфекции, например, менингит. Имелись сообщения о случаях гидроцефалии, асептического менингита и гиперчувствительности (например, ангионевротический отек, крапивница и сыпь). Частота возникновения подобных реакций неизвестна. Условия хранения: При температуре 2-8 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света. Не замораживать. Допускается хранение в оригинальной упаковке (флакон в пачке) при температуре не выше 30 °С в течение не более 14 дней. В случае неиспользования в течение этих 14 дней повторное хранение при температуре 2-8 °С не допускается. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: Отпускают по рецепту. Держатель (владелец) регистрационного удостоверения: Биоген Айдек Лимитед, Великобритания. Организация, уполномоченная держателем (владельцем) РУ принимать сведения о рекламациях, нежелательных лекарственных реакциях и предоставлять потребителям дополнительные данные о препарате: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2, тел. +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58

▼ Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальную систему отчетности. Чтобы сообщить о проблемах безопасности, обратитесь в ООО «Джонсон & Джонсон» или обратитесь к действующей инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Фотографии приведены исключительно в качестве иллюстраций и отражают результаты, достигнутые у конкретных пациентов. Индивидуальные результаты могут отличаться.

Инструкцию по применению препарата СПИНРАЗА Вы можете получить у представителя компании ООО «Джонсон & Джонсон».

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спинраза (МНН: нусинерсен), раствор для интратекального введения, ЛП-005730 от 03.06.2021.
2. Q4 & Full Year 2019 Biogen 2020, poster <https://investors.biogen.com/static-files/ce31eed8-8862-4bec-a63f-77c0fd6e15a1>

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников
Дата выпуска: сентябрь 2021

CP-173826



Организация, принимающая претензии потребителей:
ООО «Джонсон & Джонсон»,
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17 корп. 2.
Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58

РАСШИФРУЙ КОД МПС I



МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ

ТУГОПОДВИЖНОСТЬ СУСТАВОВ – ТИПИЧНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ МПС I ТИПА¹



**БЕЗ
ОТЕКА**



**БЕЗ
ВОСПАЛЕНИЯ**



**БЕЗ
ЭФФЕКТА ТЕРАПИИ**

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ МЯГКИХ ФОРМ МПС I³

ОГРУБЕНИЕ ЧЕРТ ЛИЦА		69-73%
ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ		59-68%
ГЕПАТОСПЛЕНОМЕГАЛИЯ		28-67%
ГРЫЖИ		54-60%
КИФОСКОЛИОЗ		21-34%

РАСШИФРУЙ КОД МПС

УЗНАЙТЕ БОЛЬШЕ НА
DOCSFERA.RU



ТУГОПОДВИЖНОСТЬ
СУСТАВОВ

+

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ
СИМПТОМЫ

ВОЗМОЖНОСТИ БЕСПЛАТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПО НОМЕРУ: **8-800-100-24-94**

В СЛУЧАЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ДИАГНОЗА МПС I ТИПА
НАПРАВЬТЕ ПАЦИЕНТА НА КОНСУЛЬТАЦИЮ К ГЕНЕТИКУ⁶

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

¹ ROLANDO CMAZ, GIOVANNI VALENTINO COPPA, ISABELLE KONE-PAUT, BIANCA LINK, GREGORY M PASTORES, MARIA RUIA ELORDUY, CHARLES SPENCER, CARTER THORNE, NICO WULFFRAAT AND BERNHARD MANGER. JOINT CONTRACTURES IN THE ABSENCE OF INFLAMMATION MAY INDICATE MUCCOPOLYSACCHARIDOSIS. PEDIATRIC RHEUMATOLOGY 2009; 7:18

² MANGER B. RHEUMATOLOGICAL MANIFESTATIONS ARE KEY IN THE EARLY DIAGNOSIS OF MUCCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I. EUROPEAN MUSCULOSKELETAL REVIEW. 2008; PP. 1-6

³ MICHAEL BECK ET AL. THE NATURAL HISTORY OF MPS I: GLOBAL PERSPECTIVES FROM THE MPS I REGISTRY. GENETICS IN MEDICINE | VOLUME 16 | NUMBER 10 | OCTOBER 2014

⁴ KAKKIS ED, MUENZER J, TILLER GE, ET AL. ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN MUCCOPOLYSACCHARIDOSIS. N ENGL J MED 2001;344:182-8.

⁵ MUENZER J, WRAITH JE, CLARKE JA. MUCCOPOLYSACCHARIDOSIS I: MANAGEMENT AND TREATMENT GUIDELINES. PEDIATRICS 2009;123:19-29

⁶ S.BRIJN ET AL. THE DIAGNOSTIC JOURNEY OF PATIENTS WITH MUCCOPOLYSACCHARIDOSIS I: A REAL-WORLD SURVEY OF PATIENT AND PHYSICIAN EXPERIENCES. MOL GENET METAB REP 2016 SEP; 8: 67-73