

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова², Е.Ю. Захарова³, Л.К. Михайлова², М.А. Бабайкина²¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация³ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Опыт применения идурсульфазы бета (Хантеразы) у пациента с мукополисахаридозом II типа

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

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

Статья поступила: 17.07.2023, принята к печати: 16.08.2023

Обоснование. Мукополисахаридоз II типа (МПС II, также известен как синдром Хантера) — X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное дефицитом лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы, приводящее к прогрессирующему накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) дерматансульфата и гепарансульфата в тканях. Аккумуляция ГАГ в клетках приводит к развитию прогрессирующих патологических нарушений работы различных органов и систем, ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) снижает темпы развития жизнеугрожающих состояний пациента. Наибольшая эффективность ФЗТ описана при раннем ее назначении, особенно на доклинической стадии, когда в клетке еще не произошло выраженных, необратимых изменений и применение патогенетической терапии приведет к снижению темпов накопления ГАГ в лизосомах, замедлению патологического процесса и улучшению самочувствия пациента. **Описание клинического случая.** Пациенту мужского пола с диагнозом МПС II была инициирована ФЗТ идурсульфазой бета в возрасте 6 мес, что привело к более легкому течению заболевания по сравнению с дядей пробандом, имевшим аналогичную мутацию в гене IDS, тяжелый фенотип заболевания и начало ФЗТ в более позднем возрасте (2,5 года). **Заключение.** Ранняя инициация ФЗТ у пациентов с МПС II позволяет существенно замедлить развитие тяжелых и жизнеугрожающих осложнений, увеличить продолжительность и повысить качество их жизни.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, клинический случай, идурсульфаза бета, Хантеразы, ферментозаместительная терапия

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Михайлова Л.К., Бабайкина М.А. Опыт применения идурсульфазы бета (Хантеразы) у пациента с мукополисахаридозом II типа. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(4):324–330. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2613>

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Nataliya V. Zhurkova², Ekaterina Yu. Zakharova³, Ludmila K. Mikhaylova², Marina A. Babaykina²¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Idursulfase Beta (Hunterase) Therapeutic Experience in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type II

Background. Mucopolysaccharidosis type II (MPS II, Hunter syndrome) is an X-linked recessive disease caused by lysosomal enzyme iduronate-2-sulfatase deficiency resulting in progressive glycosaminoglycans (GAG) accumulation in tissues (dermatan sulfate and heparan sulfate). GAG accumulation in cells leads to the development of progressive pathological disorders, malfunction of various organs and systems, early disability, and decrease in life expectancy. Enzyme replacement therapy (ERT) reduces the rate of life-threatening conditions development in patient. ERT would be more effective if it is prescribed early, especially at preclinical stage. This is the time when there are no severe irreversible changes in the cell, thus, pathogenetic therapy will decrease GAG accumulation in lysosomes, slow down the pathological process, and improve patient's condition. **Clinical case description.** Male patient diagnosed with MPS II was administered with ERT idursulfase beta at the age of 6 months. It led to milder disease course compared to proband uncle who had similar mutation in the IDS gene, severe disease phenotype, and later initiation of ERT (at the age of 2.5 years). **Conclusion.** Early ERT initiation in patients with MPS II significantly slows down development of severe and life-threatening complications, increases the duration and improves the quality of life.

Keywords: mucopolysaccharidosis, clinical case, idursulfase beta, Hunterase, enzyme replacement therapy

For citation: Vashakmadze Nato D., Zhurkova Nataliya V., Zakharova Ekaterina Yu., Mikhaylova Ludmila K., Babaykina Marina A. Idursulfase Beta (Hunterase) Therapeutic Experience in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type II. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(4):324–330. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i4.2613>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз II типа (МПС II; синдром Хантера) — наследственное мультисистемное заболевание из группы лизосомных болезней накопления [1].

Болезнь Хантера возникает вследствие недостаточности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (IDS), приводящей к прогрессирующему накоплению гликозаминогликанов (ГАГ) в различных органах и тканях [2, 3].

Накопление ГАГ (дерматансульфата и гепарансульфата) в лизосомах приводит к гибели клеток и способствует прогрессирующему течению заболевания. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Клиническая картина у пациентов с МПС II характеризуется различной степенью тяжести [4]. Часто первые симптомы болезни появляются в раннем детском возрасте.

Диагноз МПС II устанавливается на основании клинической картины заболевания, снижения активности фермента идуронат-2-сульфатазы, гиперэкскреции ГАГ с мочой и данных молекулярно-генетического анализа — наличия патогенных вариантов в гене *IDS* [4, 5].

Ген *IDS* расположен на длинном плече X-хромосомы в хромосомной области *Xq28*, имеет длину 44 кб и состоит из 9 экзонов [6].

Впервые МПС II был описан канадским доктором Чарльзом Хантером в 1917 г. Он наблюдал двух братьев, имевших грубые черты лица, низкий рост, выраженные костные деформации и задержку интеллектуального развития [7].

Однако лишь в 1978 г. были выявлены патогенетические механизмы развития болезни.

В настоящее время частота встречаемости МПС II составляет от 0,38 до 1,09 на 100 тыс. всех новорожденных в Бразилии и до 1,09 на 100 тыс. новорожденных в Португалии. В европейских странах распространенность данного заболевания несколько ниже, чем в странах Восточной Азии. В некоторых странах доля МПС II составляет около 50% от всех МПС [8].

Основные клинические проявления заболевания характеризуются Гурлер-подобным фенотипом: грубые черты лица, запавшее переносье, большие губы, макроглоссия, скафоцефалия, короткая шея, нависающий лоб; у пациентов имеются изменения со стороны опорно-двигательного аппарата (задержка роста, деформация скелета, тугоподвижность суставов); нарушение дыхания, частые бронхиты, пневмонии, синдром обструктивного апноэ сна; кардиоваскулярная патология; увеличение печени, селезенки, паховые и пупочные грыжи; патология ЛОР-органов, снижение слуха; нарушение зрения. Прогрессирующая патология центральной нервной системы (ЦНС) наблюдается у 2/3 пациентов [2, 9]. В клинической практике МПС II условно подразделяется на нейропатический и ненейропатический фенотипы [10, 11].

Заболевание имеет хроническое течение и часто приводит к снижению продолжительности жизни. Основными причинами смерти обычно являются осложнения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем [12].

До середины прошлого века лечение МПС II носило симптоматический характер. В 1980 х гг. для терапии МПС впервые внедрили в клиническую практику трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а с 2006 г. — ферментозаместительную терапию (ФЗТ).

Основной принцип применения ФЗТ заключается во внутривенном введении рекомбинантного дефицитного фермента. На сегодняшний день для лечения МПС II доступны два различных рекомбинантных фермента: идурсульфаз (Elaprase, Shire HGT, впоследствии приобретенная Takeda Pharmaceutical Co., Токио, Япония), одобренная Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2006 г., и идурсульфаз бета (Green Cross Corp, Yongin, Корея), одобренная Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств Кореи в 2012 г. [13, 14]. Оба фермента обладают сходными биохимическими и физико-химическими свойствами, эффективно снижают уровень ГАГ в моче, при этом для идурсульфазы бета характерна более высокая удельная ферментативная активность [13, 14].

В России идурсульфаз бета (Хантераз) была зарегистрирована в 2018 г. За годы применения препарат доказал свою безопасность и эффективность [15, 16].

После 24 нед лечения в клинических исследованиях фазы I/II наблюдалось значительное снижение ГАГ в моче, уменьшение объемов печени и селезенки, улучшение показателей теста шестиминутной ходьбы (6MTX), однако отмечалось небольшое улучшение или отсутствие динамики со стороны дыхательной системы, подвижности в суставах и индекса апноэ-гипопноэ [15, 17].

Клиническое исследование фазы II/III аналогичным образом продемонстрировало, что применение идурсульфазы бета в течение 1 года привело к снижению экскреции ГАГ с мочой, не оказывая влияния на задержку развития [15].

Препарат показал свою эффективность и безопасность. ФЗТ хорошо переносится, реакции, связанные с инфузией, наблюдаются у 2/3 пациентов и являются легкими или умеренными [18, 19].

Представляем клинический пример, показывающий эффективность патогенетической терапии при ее назначении в раннем возрасте.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Анамнез болезни. Ребенок от второй беременности (старшей сестре 5 лет, здорова), протекавшей с угрозой прерывания на 12-й нед, фетоплацентарной недостаточностью на 30-й нед, от вторых родов на 38-й нед путем планового кесарева сечения. При рождении масса тела — 3670 г, длина — 52 см, окружность головы — 36 см, оценка по шкале APGAR — 6/7б. После рождения ребенок был переведен в реанимационное отделение с диагнозом: «Двусторонний гидроторакс; открытый артериальный проток; легочная гипертензия; нарушение кровообращения 3-й степени; злокачественная стойкая гипертермия; неонатальная желтуха; тромбоцитопения, внутриутробная двусторонняя полисегментарная пневмония». С целью стабилизации состояния пациент находился на СРАР-терапии (СРАР — Continuous Positive Airway Pressure — постоянное положительное давление в дыхательных путях), затем был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в течение 3 сут. После стабилизации состояния мальчик наблюдался в педиатрическом отделении с диагнозом: «Бронхолегочная дис-

плазия легкой степени, неполная ремиссия, осложненная рецидивирующей правосторонней пневмонией; дыхательная недостаточность 1-й степени; церебральная ишемия 1–2-й степени; синдром двигательных нарушений».

У пациента отмечалась задержка темпов раннего моторного развития: голову начал держать с 4 мес, сидеть и ползать — с 8 мес, стоять у опоры — с 9 мес, самостоятельно начал ходить в 1 год.

В родословной. У дяди нашего пациента по материнской линии МПС II, брат бабушки умер в раннем возрасте и по описанию имел клинические признаки МПС. Мать ребенка и бабушка являются носительницами семейной мутации с598C>T (p.Gln200*) в гетерозиготном состоянии в гене *IDS*.

Пациент был вакцинирован ВСГ в январе 2022 г., иные вакцинации отсутствуют из-за медотводов в связи с частыми респираторными заболеваниями.

МПС II впервые был заподозрен во время госпитализации в педиатрическое отделение в связи с осложненным течением раннего неонатального периода и отягощенной наследственностью. В возрасте 1 мес мальчик был консультирован генетиком, взята кровь для определения активности фермента идуронат-2-сульфатазы.

При проведении тандемной масс-спектрометрии активность ферментов галактоцереброзидазы, альфа-глюкозидазы, альфа-галактозидазы, бета-глюкоцереброзидазы, альфа-идуронидазы, сфингомиелиназы в пределах референсных значений. Исключены болезнь Краббе, Помпе, Фабри, Гоше, Нимана – Пика, МПС I. По результатам исследования выявлено резкое снижение активности идуронат-2-сульфатазы до 0,01 при норме 10–50 мкМ/л/ч.

Рис. 1. Пациент с МПС II типа, возраст 3 мес
Fig. 1. Patient with MPS II, 3 months old



Пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование. Методом прямого автоматического секвенирования проведен полный анализ гена *IDS* (NM 000202.8), мутация в котором обуславливает развитие МПС II (болезнь Хантера; OMIM #309900, тип наследования — X-сцепленный рецессивный). В экзоне 5 гена *IDS* обнаружен патогенный вариант нуклеотидной последовательности с.598C>T (p.Gln200*) в гемизиготном состоянии, приводящий к образованию преждевременного стопкодона. Диагноз «мукополисахаридоз, тип II» был подтвержден молекулярно-генетически.

В возрасте 2 мес пациенту проведено комплексное обследование (рис. 1).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) тазобедренных суставов: видимых диспластических изменений не выявлено.

Нейросонография: ликвородинамика не нарушена. Структурных изменений мозга не выявлено.

УЗИ органов брюшной полости: структурных изменений не выявлено.

В связи частыми респираторными заболеваниями и длительным кашлем в 5 мес была проведена компьютерная томография органов грудной клетки. Полученные данные соответствовали инфильтративным изменениям верхней доли правого легкого (в пределах сегмента); кистозной перестройке нижней доли правого легкого; буллам в левом легком. Мальчик был госпитализирован с диагнозом: «Внебольничная правосторонняя верхнедолевая пневмония. Дыхательная недостаточность 1–2-й степени» (рис. 2).

Рис. 2. Пациент с МПС II типа, возраст 5 мес
Fig. 2. Patient with MPS II, 5 months old



Перед началом ФЭТ в 6-месячном возрасте проведено обследование, получены следующие результаты.

Электрокардиография (ЭКГ): синусовая аритмия, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 125–107 уд./мин; вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС); нарушение внутрижелудочкового проведения по правой ножке пучка Гиса; повышение электрической активности правого желудочка.

Эхокардиография (ЭхоКГ): открытое овальное окно — 1,4 мм с гемодинамически незначимым лево-правым сбросом крови; эктопическое крепление хорд к створкам митрального клапана; полости сердца не расширены; глобальная систолическая функция желудочков не нарушена.

УЗИ брюшной полости и почек: гепатомегалия; ротация левой почки; утолщение паренхимы почек.

Электроэнцефалография (ЭЭГ): основная активность дезорганизована, формирование возрастной корковой ритмики задержано; проведение фотостимуляции появления патологической активности не провоцирует; межполушарной асимметрии, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

С 6-месячного возраста получает ФЭТ препаратом идурсульфата бета (Хантераза) из расчета 0,5 мг/кг массы тела.

В возрасте 1 год 9 мес мальчик поступил для контрольного обследования (рис. 3).

Физикальная диагностика

Оценка по AnthroPlus: ИМТ — 98,1, z-score +2,07; рост — 86,5 см, z-score -0,17; масса тела — 14 кг, z-score +1,38; температура тела — 36,5 °С. Состояние ребенка средней тяжести по основному заболеванию. Общее самочувствие не нарушено. Телосложение пропорциональное. Мальчик вступает в контакт спустя некоторое время, проявляет интерес к игрушкам и пособиям, самостоятельно манипулирует предметами, выполняет простые инструкции. Эмоциональные реакции адекватны, дифференцированы в зависимости от ситуации. Со слов мамы, аппетит и сон в порядке. Навыки самообслуживания в соответствии с возрастом. Зрительное, слуховое и тактильное восприятие, крупная и мелкая моторика сформированы по возрасту. Речь импрессионная: понимание обращенной речи, простых инструкций, фраз доступно, различение формы и величины по слову затруднительно; экспрессивная: несколько слов и слогов, вокализации, лепет, имитация животных.

Голова по средней линии, поворот головы вправо-влево, наклоны вперед-назад в пределах нормы. Отмечаются фенотипические особенности: макроцефалия, гипертелоризм глаз, запавшее переносье, диспластичные ушные раковины, относительная макростомия, умеренная гипертрофия десен, короткая шея. Сгибательные установки в локтевых, плюснефаланговых сочленениях, контрактур нет. Пассивно установки корригируются. Позвоночник: осанка вялая. Грудная клетка без деформаций. Разведение в тазобедренных суставах не ограничено. Ягодичные, подколенные складки симметричные. Ось нижних конечностей правильная. Уплотнение сводов стоп физиологическое. Кожные покровы физиологиче-

Рис. 3. Пациент с МПС II типа, возраст 1 год 4 мес
Fig. 3. Patient with MPS II, 1 year 4 months old



ской окраски, умеренной влажности, патологической сыпи нет. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Видимые слизистые оболочки чистые, влажные, розовые. Дыхание через нос свободное. Обе половины грудной клетки участвуют в акте дыхания равномерно. Перкуторный звук над легочными полями ясный легочный. Аускультативно в легких дыхание пузырьное, проводится равномерно по всем полям, хрипов нет. Частота дыхательных движений — 26/мин. Область сердца не изменена. Верхушечный толчок локализован в 5-м межреберье по левой срединно-ключичной линии. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются. ЧСС — 112 уд./мин, артериальное давление на руках 100/40 мм рт. ст. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах. Пупочная грыжа 0,7 × 0,7 см. Печень увеличена, выступает на 1,5 см от края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Физиологические отправления в норме. Наружные половые органы по мужскому типу, яички в мошонке.

Окончательный диагноз

На основании клинической картины заболевания, данных лабораторного и инструментального обследо-

ваний, результатов энзимодиагностики и молекулярно-генетического обследования был установлен диагноз: «Мукополисахаридоз, тип II. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Задержка темпов речевого развития. Сгибательные установки в суставах верхних и нижних конечностей».

Динамика и исходы

Лабораторные исследования

Клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: в пределах нормы.

ГАГ: 7,9 мг/ммоль (норма 3,3–40 мг/ммоль креатинина).

Диагностические процедуры

ЭКГ: ЧСС — 114 (79–113) уд./мин; PQ = 125 мс; QRS = 90 мс; QT = 290 мс; QTc = 400 мс. Вертикальное положение ЭОС. Регистрируется миграция водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия (доминирует синусовый ритм), легкая аритмия, ЧСС в пределах возрастной нормы. Нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса. В ортостазе: прирост ЧСС 18%, синусовый ритм с ЧСС 134 уд./мин, ЭКГ без существенной динамики.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: в ночное время отмечается тенденция к брадикардии, постоянно регистрируется АВ-блокада 1-й степени (PQ до 158 мс). Значимых нарушений ритма, эктопической активности, ишемических изменений не выявлено.

ЭхоКГ: отмечается усиленная трабекулярность апикального сегмента левого желудочка, незначительное утолщение межжелудочковой перегородки (6,74 мм, z-score 2,73), в остальном без особенностей.

УЗИ органов брюшной полости: патология не выявлена.

ЭЭГ: эпиактивность не зарегистрирована.

Рентгенография шейного отдела позвоночника: отмечается нарушение статической функции шейного отдела позвоночника в виде сглаживания шейного лордоза; на уровне исследования отмечается сужение просвета носоглотки более чем на 2/3 за счет округлой мягкотканной тени, исходящей из задней стенки носоглотки, прикрывающей хоаны (гипертрофия аденоидов 3-й степени).

Осмотр специалистов

Невролог: МПС II; задержка темпов речевого развития; нарушение поведения.

Ортопед: сгибательные установки в суставах верхних и нижних конечностей.

Офтальмолог: гиперметропия слабой степени OU.

Оториноларинголог: аденоиды 3-й степени.

Кардиолог: нарушение проводимости сердца — АВ-блокада 1-й степени.

Нейропсихолог: обследование уровня психического развития ребенка осуществлялось с помощью методики Г.В. Козловской «Определение отклонений в психическом развитии детей раннего возраста «Гном». Результат обследования: сенсорные и моторные навыки, поведенческие функции сформированы по возрасту, познавательные и речевые функции в стадии формирования.

Количественный результат: 86 баллов — уровень психического развития с незначительной задержкой.

По данным проведенного обследования пациенту установлен диагноз: «Мукополисахаридоз, тип II. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный. Задержка темпов речевого развития. Количественный результат 86 баллов — уровень психического развития с незначительной задержкой. Нарушение проводимости сердца: АВ-блокада 1-й степени. Сгибательные установки в суставах верхних и нижних конечностей. Гепатомегалия. Пупочная грыжа. Аденоиды 3-й степени. Гиперметропия слабой степени OU».

ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический пример представляет большой интерес для специалистов различных областей.

Раннее назначение ФЗТ играет важную роль в прогнозе заболевания. Можно провести сравнение течения заболевания у данного пациента и его дяди, который имел аналогичную мутацию в гене *IDS* и тяжелую клиническую картину болезни. Дяде пробанда ФЗТ была инициирована в 2,5 года. В настоящее время ему 14 лет 10 мес. Брак родителей не близкородственный. Заболевание у дяди манифестировало в возрасте 6 мес, когда родители обратили внимание на пупочную грыжу, в 8 мес заметили кифоз грудного отдела позвоночника. В 1 год 1 мес появилась тугоподвижность в кистях рук и коленных суставах. В 1 год 9 мес, после проведения ЭхоКГ, впервые выявлена недостаточность митрального клапана 1–2-й степени. У мальчика отсутствовала речь, он так и не начал говорить. В 2 года 1 мес на основании клинической картины заболевания (характерного фенотипа, задержки психоречевого развития, выраженных костно-суставных изменений, контрактур крупных и мелких суставов, деформации позвоночника, патологии кардиоваскулярной системы) был заподозрен МПС. При обследовании ГАГ в моче 1214 Ед. ЦПХ/1 г креатинина (норма до 244). Активность идурилат-2-сульфатазы была снижена до 2,1 нМ/мл/4ч при норме 297–705. С 2 лет 6 мес пациент начал получать ФЗТ. Однако поражение ЦНС продолжало медленно прогрессировать. При тяжелых фенотипах заболевания очень важно раннее начало терапии, это значительно замедляет прогрессирование болезни, как показал пример первого пациента.

Принцип ФЗТ основан на восстановлении уровня энзиматической активности, достаточной для гидролиза накопленных субстратов и для предотвращения их дальнейшего накопления в тканях. Раннее назначение ФЗТ устраняет или замедляет многие соматические проявления болезни, улучшает качество жизни и уменьшает риск смерти [20, 21]. У нашего пациента в 2 года со стороны внутренних органов выявлено только небольшое утолщение межжелудочковой перегородки, ребенок говорит до 10 слов, активный, объем движений в суставах не ограничен. Нормализовался уровень ГАГ.

Как показывают исследования, позднее начало лечения оказывает большое влияние на снижение терапевтической эффективности. Действительно, некоторые

патологические изменения появляются очень рано или уже присутствуют во время гестации [22]. Если начать лечение с рождения, то, по-видимому, ФЗТ способствует снижению прогрессирования заболевания [20, 21].

Считается, что недостаточная эффективность ФЗТ в некоторых тканях обусловлена низкой биодоступностью эндогенного фермента в связи со сниженной васкуляризацией таких тканей, как кость, хрящ, клапаны сердца, а также наличием биологических барьеров, например гематоэнцефалического [22]. Кроме того, в отличие от естественной непрерывной выработки ферментов, внутривенное введение рекомбинантных ферментов ограничено по времени, они быстро выводятся из организма после окончания инфузии [22, 23].

Есть предположение, что эффективность ФЗТ может снижаться вследствие иммунореактивности препарата. По данным J. Muenzer и соавт. и R. Giugliani и соавт., более чем у 50% пациентов появлялись антиидурсульфазные IgG-антитела, а у 21–35% из них — нейтрализующие IgG-антитела, что в ряде случаев ассоциировалось с меньшим снижением уровня ГАГ и улучшением легочных функций [24, 25].

В настоящее время есть немало публикаций, где описаны семейные случаи МПС. В.О. Stephan и соавт. изучили бразильскую семью, в которой 17 человек имели мягкий фенотип МПС II. Все были носителями мутации *p.A77D* в гене *IDS* [26]. Диагностика этой семьи стала возможной только потому, что у одного пробанда в 23 года развилась острая декомпенсированная сердечная недостаточность, не поддающаяся лечению, и ему потребовалась трансплантация сердца. При обследовании перед трансплантацией у пациента были выявлены легкое огрубение лица, гепатомегалия, тугоподвижность плечевых суставов. Пациент умер через 2 дня после трансплантации. Посмертный гистопатологический анализ миокарда методом электронной микроскопии обнаружил накопление ГАГ. Исследование семьи выявило еще 16 мужчин с МПС II. После установления диагноза 6 пациентов из семьи начали получать препарат идурсульфазу (Элапразу), 4 — идурсульфазу бета (Хантеразу). Ни у одного из них не было выявлено побочных эффектов на фоне ФЗТ. Остальные пациенты терапию не получали, двое из них умерли естественной смертью [26]. По данным нашего исследования, впервые в России пациенту в возрасте 6 мес инициирована ФЗТ идурсульфазой бета с выраженным положительным эффектом: пациент набирает психоречевые навыки, его соматическое состояние значительно лучше, чем у дяди, у которого ФЗТ была начата в 2,5 года, у пациента отсутствуют жизнеугрожающие осложнения заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Идурсульфазу бета, применяемая с 2012 г., доказала высокий профиль безопасности и эффективности у пациентов в разных странах мира. Назначение ФЗТ на доклинической стадии или на стадии ранних клинических проявлений способствует стабилизации состояния, улучшает качество жизни пациента и его семьи.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителя пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 06.10.2022), на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения, фотографии) в научных целях.

INFORMED CONSENT

Child's parent has signed written informed voluntary consent on publication of clinical case description (signed on 06.10.2022), on using medical data (examination and treatment results, photos) in scientific purposes.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для ООО «Къези Фармасьютикалс», ООО «Такеда Фармасьютикалс», АО «Санофи-авентис груп», «Нанолек», «АстраЗенека».

Н.В. Журкова — чтение лекций для ООО «Такеда Фармасьютикалс», АО «Санофи-авентис груп», «Нанолек».

Л.К. Михайлова — чтение лекций для «Биомарин Фармасьютикалс».

Е.Ю. Захарова — чтение лекций для ООО «Къези Фармасьютикалс», ООО «Такеда Фармасьютикалс», АО «Санофи-авентис груп», «Нанолек», «АстраЗенека» и др.

М.А. Бабайкина подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Chiesi pharmaceuticals, Takeda, Sanofi Aventis Group, Nanolek, AstraZeneca.

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, Nanolek.

Ludmila K. Mikhaylova — lecturing for pharmaceutical company Biomarini.

Ekaterina Yu. Zakharova — lecturing for pharmaceutical companies Chiesi pharmaceuticals, Takeda, Sanofi Aventis Group, Nanolek, AstraZeneca, etc.

Marina A. Babaykina confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.В. Журкова

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

Л.К. Михайлова

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

М.А. Бабайкина

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

Е.Ю. Захарова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis type II. In: *GeneReviews*[®]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. University of Washington, Seattle; SeattleWA: 1993.
2. 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: <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0635-4>
3. da Silva EMK, Strufldi MWL, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter Syndrome). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD008185. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008185.pub4>
4. 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: <https://doi.org/10.3390/ijms21041258>
5. Stapleton M, Arunkumar N, Kubaski F, et al. Clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1-2):4–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.01.003>
6. Demydchuk M, Hill CH, Zhou A, et al. Insights into Hunter syndrome from the structure of iduronate-2-sulfatase. *Nat Commun*. 2017;8:15786. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms15786>
7. Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. *Proc R Soc Med*. 1917;10(Sect Study Dis Child):104–116. doi: <https://doi.org/10.1177/003591571701001833>
8. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):227–240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
9. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, et al. Presentation and treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5(4):295–307. doi: <https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1296761>
10. 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: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.08.009>
11. Tomanin R, Zanetti A, D'Avanzo F, et al. Clinical efficacy of Enzyme Replacement Therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:129. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0129-1>
12. Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology*. 2002;98(1-2):18–20. doi: <https://doi.org/10.1159/000064674>
13. 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: <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.133>
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: <https://doi.org/10.1007/s10719-014-9523-0>
15. Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:67. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-42>
16. Sohn YB, Cho SY, Lee J, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):156–160. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.08.009>
17. 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: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.09.001>
18. Sawamoto K, Stapleton M, Alméciga-Díaz CJ, et al. Therapeutic Options for Mucopolysaccharidoses: Current and Emerging Treatments. *Drugs*. 2019;79(10):1103–1134. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01147-4>
19. Bradley LA, Haddow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Results from a systematic evidence review. *Genet Med*. 2017;19(11):1187–1201. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2017.30>
20. Dierenfeld AD, McEntee MF, Vogler CA, et al. Replacing the enzyme alpha-L-iduronidase at birth ameliorates symptoms in the brain and periphery of dogs with mucopolysaccharidosis type I. *Sci Transl Med*. 2010;2(60):60ra89. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001380>
21. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В. и др. Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 6. — С. 485–490. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2070> [Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, Zhurkova NV, et al. Mucopolysaccharidosis type II: Enzyme Replacement Therapy Efficiency. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(6):485–490. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i6.2070>]
22. Lagler FB. Current and Emerging Therapies for Mucopolysaccharidoses. *Handb Exp Pharmacol*. 2020;261:39–56. doi: https://doi.org/10.1007/164_2019_263
23. Xie H, Chung J-K, Mascelli MA, McCauley TG. Pharmacokinetics and bioavailability of a therapeutic enzyme (idursulfase) in cynomolgus monkeys after intrathecal and intravenous administration. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122453. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122453>
24. 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: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181fea459>
25. Giugliani R, Harmatz P, Jones SA, et al. Evaluation of impact of anti-idursulfase antibodies during long-term idursulfase enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;12:2–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.01.014>
26. Stephan BO, Quaio CR, Spolador GM, et al. Impact of ERT and follow-up of 17 patients from the same family with a mild form of MPS II. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100082. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100082>