

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Кузенкова Л.М.^{1,2}, Подклетнова Т.В.¹, Пак Л.А.¹, Ерешко О.А.¹

Клинический опыт замены ферментозаместительной терапии у пациента с мукополисахаридозом II типа

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия

Мукополисахаридоз тип II (МПС II, синдром Хантера) — наследственное хроническое прогрессирующее лизосомальное заболевание с рецессивным X-сцепленным наследованием. МПС II относится к орфанным заболеваниям и встречается с частотой 1,3 на 100 тыс. мальчиков белой расы. Синдром Хантера является наиболее распространенным типом МПС, составляя около 50% всех типов МПС. В основе патогенеза болезни лежит нарушение ступенчатого расщепления гликозаминогликанов — гепарансульфата и дерматансульфата, вызванное дефицитом фермента идуронат-2-сульфатазы, кодируемого геном *IDS*. Имеющийся дефицит или полное отсутствие идуронат-2-сульфатазы приводит к нарушению конечной стадии катаболизма гликозаминогликанов и к накоплению гепаран- и дерматансульфата во всех органах и тканях организма. В настоящее время в России зарегистрированы 2 лекарственных препарата для патогенетической ферментозаместительной терапии МПС: идурсульфаз и идурсульфаз бета. Это расширяет терапевтические возможности для пациентов с синдромом Хантера в случае возникновения тяжелых нежелательных явлений, т.к. позволяет врачу сделать выбор в пользу той схемы лечения, которая будет оптимальной для пациента и позволит существенно улучшить качество его жизни. В данной статье авторы делятся собственным опытом смены ферментозаместительной терапии у ребенка с МПС II.

Ключевые слова: мукополисахаридоз; синдром Хантера; ферментозаместительная терапия; идурсульфаз; идурсульфаз бета; нежелательные явления; анафилактические реакции; дети

Для цитирования: Кузенкова Л.М., Подклетнова Т.В., Пак Л.А., Ерешко О.А. Клинический опыт замены ферментозаместительной терапии у пациента с мукополисахаридозом II типа. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(4): 242-247. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-4-242-247>

Для корреспонденции: Пак Лолита Алиевна, доктор медицинских наук, руководитель центра редких болезней ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. E-mail: lolitap@mail.ru

Участие авторов:

Кузенкова Л.М. концепция; редактирование текста;
Подклетнова Т.В. концепция, написание текста, редактирование текста;
Пак Л.А. концепция, написание текста, редактирование текста;
Ерешко О.А. концепция; редактирование текста;
Все соавторы утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.10.2020

Принята к печати 02.12.2020

Опубликована 25.12.2020

Lyudmila M. Kuzenkova^{1,2}, Tatyana V. Podkletnova¹, Lale A. Pak¹, Oksana A. Ereshko¹

Clinical experience of replacing enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type II

¹National Medical Research Center for Children's Health Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II, Hunter syndrome) is an inherited chronic progressive lysosomal disease associated with recessive X-linked inheritance. MPS II is classified as an orphan disease and occurs at a rate of 1.3 per 100,000 white boys. Hunter syndrome is the most common type of mucopolysaccharidosis, accounting for about 50% of MPS types. The disease's pathogenesis is based on a violation of the stepwise cleavage of glycosaminoglycans (GAG) — heparansulfate and dermatansulfate caused by a deficiency of the iduronate-2-sulfatase enzyme encoded by the *IDS* gene. The existing deficiency or complete absence of iduronate-2-sulfatase leads to a violation of the final stage of glycosaminoglycan catabolism and the accumulation heparansulfate and dermatansulfate in all organs and tissues. Currently, there are two drugs registered in the Russian Federation for pathogenetic enzyme replacement therapy of MPS: idursulfase and idursulfase beta. This refers to the expansion of the therapeutic options for Hunter syndrome patients in the event of severe adverse events. It allows choosing the treatment regimen that will be optimal for the patient and will significantly improve the quality of life. In this article, the authors share their own experience of changing enzyme replacement therapy in an MPS II child patient.

Keywords: mucopolysaccharidosis; Hunter syndrome; enzyme replacement therapy; idursulfase; idursulfase beta; adverse events; anaphylactic reactions; children

For citation: Kuzenkova L.M., Podkletnova T.V., Pak L.A., Ereshko O.A. Clinical experience of replacing enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type II. *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2020; 1 (4): 242-247 (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-4-242-247>

For correspondence: Lale A. Pak, MD, Ph.D., DSci., head of the Center for rare diseases in children of the National Medical Research Center for Children's Health Moscow, 119991, Russia. E-mail: lolitap@mail.ru

Contribution:

Kuzenkova L.M. concept, editing text;
Podkletnova T.V. concept, text writing, text editing;
Pak L.A. concept, text writing, text editing;
Ereshko O.A. concept, editing text;
All co-authors approval of the final version of the article, responsible for all parts of the article's integrity.

Acknowledgment. The study was not sponsored.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Received October 27, 2020

Accepted December 02, 2020

Published December 25, 2020

Мукополисахаридоз тип II (МПС II, синдром Хантера) представляет собой наследственное хроническое прогрессирующее лизосомальное заболевание с рецессивным X-сцепленным наследованием. МПС II относится к орфанным заболеваниям и встречается с частотой 1,3 на 100 тыс. мальчиков белой расы [1, 2]. МПС II является наиболее распространенным типом МПС, составляя около 50% всех случаев [2]. В основе патогенеза болезни лежит нарушение ступенчатого расщепления гликозаминогликанов (ГАГ) — гепарансульфата и дерматансульфата, вызванное дефицитом фермента идуронат-2-сульфатазы, кодируемого геном *IDS* [1–3]. Имеющийся дефицит или полное отсутствие идуронат-2-сульфатазы приводит к нарушению конечной стадии катаболизма ГАГ и к накоплению гепаран- и дерматансульфата во всех органах и тканях организма. Именно этим обусловлен широкий спектр клинических проявлений данного тяжелого заболевания, требующий привлечения к curaции пациентов с МПС II специалистов разных профилей [1–5].

Более 10 лет назад в арсенале специалистов отсутствовали лекарственные средства для патогенетического лечения МПС II, а оказываемая медицинская помощь носила исключительно симптоматический характер. Прорывом в терапии пациентов с МПС II явилось появление ферментозаместительной терапии (ФЗТ), являющейся единственным патогенетическим методом лечения МПС II. Первым лекарственным средством для ФЗТ, зарегистрированным и одобренным к применению у пациентов с МПС II Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в 2006 г., является идурсульфаза (ИС; элапраза, «Takeda Pharmaceutical Co.», Япония). В 2008 г. препарат зарегистрирован на территории России. В 2012 г. Управлением по контролю за продуктами и лекарствами Кореи было одобрено и зарегистрировано для лечения МПС II лекарственное средство идурсульфаза бета (хантераза, «Green Cross Corp.», Корея). В 2019 г. препарат был зарегистрирован в России.

Оба препарата имеют одинаковый режим дозирования и применяются в виде еженедельной внутривенной инфузии в дозе 0,5 мг/кг. ИС и ИС бета имеют одинаковый аминокислотный состав, но разные паттерны гликозилирования, т.к. препараты производятся в разных клеточных линиях посредством разных производственных технологий. Так, источником клеточной линии ИС являются трансформированные

клетки человека (HT-1080), ИС бета — рекомбинантные клетки яичников китайского хомячка [6].

Необходимо отметить, что проведение ФЗТ сопряжено с возникновением нежелательных явлений (НЯ), которые включают в себя развитие серьезных анафилактических реакций в течение 24 ч после инфузии (до 50% пациентов вырабатывают антитела к лекарственному средству, что может ограничивать долгосрочную эффективность препарата), неспособность идуронат-2-сульфатазы преодолевать гематоэнцефалический барьер и достигать центральной нервной системы после внутривенного введения, что ограничивает потенциальную эффективность лечения неврологических проявлений болезни [7]. Несмотря на то что в целом ФЗТ хорошо переносится, а подавляющее большинство побочных эффектов являются легкими или умеренными, около двух третей пациентов испытывают постинфузионные реакции, в том числе аллергические [3, 8, 9]. Анафилактические реакции, связанные с инфузией ИС, опосредуются антителами IgE к ИС, которые могут вырабатываться синтезом *de novo* [10]. Антитела IgE, несомненно, могут играть важную роль в придании иммунологической специфичности активации эффекторных клеток при анафилаксии и других аллергических заболеваниях [11–14].

J. Kim и соавт. [15] показали, что IgE связывается с рецептором FcεRI на поверхности базофилов и резидентных тучных клеток, при воздействии би- или мультивалентного аллергена перекрестное связывание FcεRI-связанного IgE вызывает активацию тучных клеток и базофилов и немедленное высвобождение предварительно сформированных медиаторов.

Многолетний опыт ведения пациентов с МПС II сотрудниками отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России позволяет утверждать, что купирование НЯ ФЗТ в подавляющем большинстве случаев оказывается успешным и не требует прерывания патогенетической терапии. Объем корректирующих медицинских вмешательств зависит от клинических проявлений и степени выраженности НЯ. Как правило, достаточными мероприятиями являются снижение скорости введения лекарственного препарата и симптоматическая терапия (антипиретики, антигипертензивные и антигистаминные препараты). Возникновение более тяжелых, жизнеугрожающих клинических ситуаций, к которым относятся анафилактические

реакции, проявляющиеся выраженной крапивницей, отеком Квинке, бронхообструктивным синдромом, требует применения глюкокортикостероидов (перорально, парентерально). К сожалению, не всегда указанная терапия позволяет нивелировать тяжелые НЯ ФЗТ, и в редких случаях она оказывается безуспешной. Именно в этих клинических ситуациях вопрос о смене патогенетической терапии становится наиболее актуальным, т.к. это может стать эффективным инструментом сохранения жизненно необходимого лечения пациенту при минимизации либо полном отсутствии тяжелых НЯ на введение препарата.

Наличие двух зарегистрированных в России лекарственных средств для патогенетической терапии МПС II ставит перед специалистами ряд вопросов, например, выбор лекарственного препарата при инициации патогенетического лечения наивному пациенту или целесообразность и условия осуществления замены одного лекарственного средства на другое. И, если в отношении первого вопроса позиция уже определена: выбор лекарственного средства осуществляется на усмотрение лечащего врача пациента, то ответ на второй вопрос все еще остается дискуссионным, что, на наш взгляд, связано с отсутствием достаточного объема научных сведений о смене терапии у зарубежных коллег и недостаточно накопленным аналогичным опытом в медицинском сообществе России.

Представленный клинический пример демонстрирует историю заболевания и лечения пациента с МПС II типа, наблюдающегося в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. В нем описаны основные методы нивелирования НЯ, возникающих при проведении ФЗТ у пациента с МПС II.

Описание клинического случая

Мальчик И., 10 лет, диагноз: МПС II. Ребенок наблюдается в ФГАУ «НМИЦ ЗД» Минздрава России и получает ФЗТ (ИС, элапраза) в течение 7 лет с момента постановки диагноза.

Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, железодефицитной анемии, угрозы прерывания на 7–8-й неделе. Роды срочные, физиологические. Весоростовые показатели при рождении в пределах нормы. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В неонатальном периоде отмечалось затяжное течение конъюгационной желтухи, сохранявшейся до 1 мес. Психическое и моторное развитие на 1-м году жизни по возрасту: голову удерживает с 2 мес, самостоятельно сидит и садится с 7 мес, самостоятельно ходит с 1 года 2 мес, первые слова произносит с 1 года.

Ребенок наблюдался с 1 мес хирургом по поводу пупочной и пахово-мошоночной грыж справа, с 11 мес — ортопедом по поводу кифоза поясничного отдела позвоночника неясной этиологии, предположительно врожденного генеза.

С 2 лет родители стали обращать внимание на труд-

ности обучения, нарушение поведения, а также частые простудные заболевания и ограничение разгибания конечностей в крупных суставах. В 2 года 9 мес мальчик впервые осмотрен оториноларингологом, обнаружены аденоиды 1–2 степени. В связи с ограничением активных и пассивных движений в плечевых, локтевых и тазобедренных суставах, прогрессирующим кифозом ортопед заподозрил синдром Клиппеля–Фейля и рекомендовал консультацию генетика.

В 2 года 10 мес ребенок был госпитализирован в стационар, где на основании анамнеза, клинических и лабораторных данных (нормальное моторное и психическое развитие на 1-м году жизни, наличие множественных грыж с первых месяцев жизни, частые инфекционные заболевания, постепенное формирование множественного дизостоза, задержка психоречевого развития, характерный фенотип («гарголизм»), повышенная экскреция гепаран- и дерматансульфата с мочой, протяженная делеция, затрагивающая все экзоны гена *IDS*, по результатам молекулярно-генетической диагностики в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова») был установлен клинический диагноз МПС II.

Консилиумом специалистов был рассмотрен вопрос о тактике дальнейшего ведения ребенка и принято решение о необходимости проведения ФЗТ препаратом ИС (элапраза) пожизненно. Однако, учитывая выявленную протяженную делецию, затрагивающую все экзоны гена *IDS*, и возможно тяжелое течение заболевания, в качестве альтернативного метода лечения рассматривалась возможность проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток. Родителями было принято решение о начале ФЗТ.

В 3 года 3 мес ребенок впервые поступил в отделение психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, где после комплексного обследования иницирована патогенетическая ФЗТ ИС. Первые 2 инфузии ИС мальчик перенес удовлетворительно, НЯ не регистрировались. Однако во время 3-й инфузии у ребенка впервые возникла реакция на введение препарата в виде повышения температуры тела до субферильных цифр, подъема артериального давления до 120/85 мм рт. ст., появления жидкого стула и мелкопятнистой сыпи на коже лица, живота, спины, конечностей, а также отека лица. Данные симптомы были частично купированы снижением скорости инфузии до 4–2–1,5 мл/ч, введением глюкокортикостероидов, антигистаминных и антигипертензивных препаратов. В связи с тем, что по жизненным показаниям ребенку необходимо проведение еженедельных введений ИС, по рекомендации аллерголога больному был назначен плановый ежедневный прием глюкокортикостероидов *per os* (преднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки). Четвертая инфузия ИС была проведена с низкой скоростью (начиная с 2 мл/ч с медленным увеличением каждые 1–2 ч

до 4–6–8–10–12–14–16 мл/ч) после премедикации глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами. Длительность введения лекарственного препарата составила 10,5 ч. Несмотря на проводимые профилактические мероприятия, на скорости введения препарата 16 мл/ч у ребенка снова появились ранее описанные симптомы. Это потребовало повторного введения глюкокортикостероидов, антигистаминных препаратов и прекращения инфузии ИС. В течение 1 ч после проведенных мероприятий НЯ нивелировались.

Ребенок был повторно консультирован врачом-аллергологом. В связи с отсутствием изменений в иммунологическом анализе крови (нормальный уровень IgE), нормальными значениями уровня эозинофилов в общем анализе крови установлено, что у ребенка имеет место анафилактикоидная реакция на введение ИС. Консилиумом специалистов принято решение временно воздержаться от введения ферментозаместительного препарата с целью его элиминации из организма, а также провести курс терапии глюкокортикостероидами (преднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки — 3 нед, затем 0,5 мг/кг в сутки — 3–4 нед). В дальнейшем, через 1,5 мес, рекомендована повторная госпитализация в отделение и возобновление ФЗТ ИС на фоне перорального приема преднизолона. Первые 2 введения ИС в условиях специализированного реанимационного отделения сопровождались умеренным повышением артериального давления, но кожной сыпи, отека лица не отмечалось. Последующие 3 инфузии ИС проводились в условиях отделения психоневрологии и психосоматической патологии на фоне постепенного снижения дозы преднизолона. НЯ на введение ИС не зарегистрированы. Ребенок был выписан из стационара с рекомендациями продолжить ФЗТ по месту жительства на фоне продолжения постепенного снижения дозы преднизолона до полной отмены и постепенным увеличением скорости инфузии до схемы 8–16–24–32–40 мл/ч (подъем скорости каждые 15 мин). Отмена преднизолона и подбор скорости введения ИС проводились на протяжении последующих 6 мес.

В течение 2,5 лет отмечалась хорошая переносимость ИС, НЯ не регистрировались. В связи с возникающими трудностями при установке периферического внутривенного катетера в возрасте 5 лет ребенку установлена венозная порт-система. После установки порта проведены две инфузии ИС со стандартными скоростными параметрами. Во время одной из инфузий отмечено кратковременное появление мелкопятнистой сыпи в периорбитальной области, купировавшееся самостоятельно. Данное обстоятельство обусловило проведение премедикации антигистаминными препаратами перед каждой инфузией.

В 5 лет 9 мес во время плановой госпитализации в стационар и введении ИС на скорости 24 мл/ч у ребенка отмечался подъем температуры тела до 37,8° С, не купирующийся антипиретиками и снижением

скорости введения. Это потребовало приостановки инфузии и осуществления следующего введения ИС на фоне премедикации (хлоропирамина гидрохлорид + ибупрофен), обеспечившей отсутствие НЯ на введение препарата. Ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения ФЗТ по месту жительства.

Однако по месту жительства полноценно продолжить ФЗТ не удалось, т.к. у мальчика во время инфузии ИС отмечались выраженные НЯ в виде беспокойства, плача, «причмокивания», повышения температуры тела до 38°С, повышения артериального давления до 150/100 мм рт. ст., похолодания конечностей, акроцианоза, тошноты, купируемые медикаментозно (реланиум, дибазол, папаверин, анальгин, преднизолон). В связи с этим ФЗТ в 5 лет 10 мес была временно приостановлена и возобновлена только в 6 лет 2 мес в условиях многопрофильного стационара.

В связи с наличием у ребенка пароксизмов в виде вегетативных реакций (повышение температуры тела, повышение артериального давления, акроцианоз, похолодание конечностей, тахикардия, психомоторное возбуждение) ребенку была исключена кардиологическая патология.

Кроме того, проводился дифференциальный диагноз описанных клинических проявлений между НЯ, связанными с возобновлением инфузий ИС, и инфицированием венозной порт-системы. Последнее предположение возникло после проведения пробы с введением 0,9% раствора NaCl через венозный порт, которое привело к возникновению беспокойного поведения, плача, бледности кожных покровов, гипотермии дистальных отделов конечностей, повышению температуры тела до 37,7° С, подъему артериального давления до 150/90 мм рт. ст., тахикардии, тошноты с позывами на рвоту спустя 25 мин от начала инфузии. После приема антигипертензивного препарата давление снизилось до 130/90 мм рт. ст., однако отмечалось повышение температуры тела до фебрических значений. В общем анализе крови выявлено изолированное повышение СОЭ (20 мм/ч), лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы не обнаружены. На фоне приема жаропонижающего средства из группы нестероидных противовоспалительных средств температура тела нормализовалась, состояние ребенка стабилизировалось.

Последующие 2 введения ИС были проведены с использованием периферического катетера, НЯ не регистрировались, самочувствие ребенка не страдало.

Результаты посева содержимого порта обнаружили рост *Enterobacter asburiae*, что послужило поводом к замене венозной порт-системы. В послеоперационном периоде проведена плановая инфузия ИС через переустановленную порт-систему, во время которой отмечалась вегетативная реакция: повышение температуры тела до 37,6° С, «мраморность» кожных покровов, цианоз ногтевых пластин. Данная симптоматика не потребовала дополнительных вмешательств и купи-



Рис. 1. Крупнопятнистая сыпь на кожных покровах пациента во время инфузии ИС.

Fig. 1. Large-spotted rash on the patient's skin during idursulfase infusion.



Рис. 2. Отек лица во время инфузии ИС.

Fig. 2. Facial edema during idursulfase infusion.

ровалась самостоятельно после завершения введения препарата.

В дальнейшем еженедельные инфузии ИС проводились по месту жительства на фоне премедикации (преднизолон, хлоропирамина гидрохлорид), т.к. пе-

риодически во время введения препарата возникали вегетативные реакции. Кроме того, в периоды между инфузиями родители мальчика отмечали появление беспокойства в вечернее время, сопровождающееся бледностью кожных покровов, акроцианозом, гипотермией дистальных отделов конечностей на фоне полного благополучия.

В 8 лет 8 мес очередная инфузия ИС сопровождалась появлением у ребенка крупнопятнистой сыпи на коже лица, тела, повышением артериального давления до 130/80 мм рт. ст., повышением температуры тела до 37,1° С (рис. 1). При снижении скорости введения препарата данная симптоматика купировалась.

Все последующие введения ИС проводились с премедикацией преднизолоном и супрастином. Несмотря на то что некоторые инфузии препарата проходили без развития НЯ, тем не менее в ряде случаев они все-таки отмечались. Постепенно нарастали частота и степень выраженности кожной сыпи на лице и теле, которые периодически сопровождалась отеком лица (рис. 2).

Все вышеизложенное привело к тому, что инфузии ИС стали носить нерегулярный характер.

В 9 лет 6 мес ребенок получил последнее введение ИС, в последующем была проведена замена препарата для ФЗТ на ИС бета. Первая инфузия ИС бета проводилась в условиях палаты интенсивной терапии. Ребенку было введено 0,5 мг/кг препарата в 100 мл физиологического раствора со скоростью 8 мл/ч в течение 40 мин. В дальнейшем скорость введения увеличивали каждые 15 мин до значений 16–24–32–40 мл/ч. Для премедикации использовали хлоропирамина гидрохлорид. НЯ на введение не зарегистрировано. Последую-

щие 3 введения ИС бета, проведенные в стационаре, мальчик также перенес удовлетворительно. По завершении каждой инфузии у ребенка отмечался субфебрилитет до 37,2° С, купирующийся самостоятельно.

С целью контроля эффективности лечения был проведен анализ уровней ГАГ в моче перед началом введения ИС бета и спустя 4 нед после начала терапии. Уровень ГАГ составил 12 и 15 мг/ммоль креатинина соответственно (при норме 13 мг/ммоль креатинина). Было рекомендовано продолжение терапии ИС бета.

В межгоспитальный период, на протяжении 6 мес инфузии ИС бета проводились еженедельно, перед каждым введением проводилась премедикация антигистаминными препаратами. Переносимость препарата была хорошей, отмечались незначительные НЯ, не требующие медицинских вмешательств, в виде повышения температуры тела до 37,1–37,3° С в конце инфузии.

После замены препарата для ФЗТ родители ребенка заметили положительную динамику в виде улучшения слуха (стал просыпаться от громкого звука, вздрагивать от услышанного смеха, плакать от неприятных звуков, сосредотачивать внимание на человеке при обращении к нему). Стабильным остался и уровень ГАГ в моче. Через 7 мес от начала терапии ИС бета он составлял 13 мг/ммоль креатинина (норма <13 мг/ммоль креатинина). В настоящий момент инфузии ИС бета проводятся без премедикации, переносимость ее хорошая, НЯ не отмечаются.

Таким образом, смена ФЗТ (переход с лекарственного средства ИС на ИС бета) обеспечила хорошую переносимость патогенетического лечения, отсутствие развития тяжелых НЯ, сократила продолжительность инфузии и значительно улучшила качество жизни ребенка с МПС II и членов его семьи.

Заключение

МПС II относится к редким заболеваниям из группы лизосомальных болезней. На протяжении многих лет МПС II оставался некурабельным, пациенты с верифицированным диагнозом получали симптоматическую терапию и погибали на 1–2-м десятилетии жизни. Эпоха ФЗТ позволила полностью изменить представление о качестве и продолжительности жизни больных с этим тяжелым прогрессирующим заболеванием. Тем не менее у части пациентов с МПС II ФЗТ

сопровождается развитием НЯ, требующих дополнительных медицинских вмешательств, к сожалению, в некоторых случаях безуспешных. Имеющиеся в арсенале специалистов два лекарственных средства для патогенетического лечения МПС II позволяют врачу сделать выбор в пользу той схемы терапии, которая будет оптимальной для пациента и позволит существенно улучшить качество его жизни.

Литература/References

1. Gould H.J., Sutton B.J. IgE in allergy and asthma today. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8(3): 205–17. <https://doi.org/10.1038/nri2273>
2. Wraith J.E., Scarpa M., Beck M., Bodamer O.A., De Meirleir L., Guffon N., 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): 267–77. <https://doi.org/10.1007/s00431-007-0635-4>
3. Kim C., Seo J., Chung Y., Ji H.J., Lee J., Sohn J., et al. Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo. *J. Hum. Genet.* 2017; 62(2): 167–74. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.133>
4. de Silva E.M.K., Strufidi M.W.L., Andriolo R.B., Silva L.A. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2(2): CD008185. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008185.pub4>
5. Motas S., Haurigot V., Garsia M., Marcob S., Ribera A., Roca C., et al. CNS – directed gene therapy for the treatment of neurologic and somatic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *JCI Insight.* 2016; 1(9): e86696. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.86696>
6. Hamilton R.G., MacGlashan D.W., Saini S.S. IgE antibody-specific activity in human allergic disease. *Immunol. Res.* 2010; 47(1-3): 273–84. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8160-3>
7. Sawamoto K., Stapleton M., Alméciga-Díaz C.J., Espejo-Mojica A.J., Losada J.C., Suarez D.A., et al. Therapeutic options for mucopolysaccharidoses: current and emerging treatments. *Drugs.* 2019; 79(10): 1103–34. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01147-4>
8. Kim J., Park M.R., Kim D.S., Lee J.O., Maeng S.H., Cho S.Y., et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy.* 2013; 68(6): 796–802. <https://doi.org/10.1111/all.12155>
9. Dullaers M., De Bruyne R., Ramadani F., Gould H.J., Gevaert P., Lambrecht B.N. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(3): 635–45. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.029>
10. Galli S.J., Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat. Med.* 2012; 18(5): 693–704. <https://doi.org/10.1038/nm.2755>
11. Kraft S., Kinet J.P. New developments in FcεpsilonRI regulation, function and inhibition. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7(5): 365–78. <https://doi.org/10.1038/nri2072>
12. Oettgen H.C. Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137(6): 1631–45. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.04.009>
13. Kim J., Park M.R., Kim D.S., Lee J.O., Maeng S.H., Cho S.Y., et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy.* 2013; 68(6): 796–802. <https://doi.org/10.1111/all.12155>