

Н.Д. Вашакмадзе¹, Л.С. Намазова-Баранова¹, Н.В. Журкова², Е.Ю. Захарова³, Г.В. Ревуненков², Т.В. Лобжанидзе⁴, М.А. Бабайкина²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

⁴ Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова № 64, Москва, Российская Федерация

Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 10.12.2019 г., принята к печати: 27.12.2019 г.

Мукополисахаридоз (МПС) II типа (синдром Хантера) — наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, вызванное патологическими вариантами гена IDS. Последние приводят к дефициту фермента идуронат-2-сульфатазы и нарушению катаболизма гликозаминогликанов. Основные клинические проявления заболевания — поражение центральной нервной системы, костно-суставного аппарата, патология сердечно-сосудистой и дыхательной систем, гепатоспленомегалия, нарушение слуха. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) дает возможность скорректировать метаболические процессы в лизосомах многих органов и тканей, улучшает клиническую симптоматику за счет частичного восстановления работы поврежденного фермента. Кардиоваскулярная патология является основной причиной летального исхода у пациентов с МПС. В этой связи нами были изучены эффективность ФЗТ идурсульфазой и ее влияние на сердечно-сосудистую систему у 55 пациентов с МПС II типа. Было показано, что ФЗТ, проводимая с раннего возраста, существенно улучшала состояние детей, предотвращала или уменьшала прогрессирование поражения сердца. Перерывы в лечении от 1 до 7 мес, обусловленные у 12 больных экономическими и организационными факторами, во всех случаях приводили к ухудшению состояния пациентов.

Ключевые слова: дети, лизосомные болезни, мукополисахаридоз II типа, сердечно-сосудистая система, ферментозаместительная терапия, идурсульфаза.

(Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Ревуненков Г.В., Лобжанидзе Т.В., Бабайкина М.А. Мукополисахаридоз II типа: эффективность ферментозаместительной терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (6): 485–490. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2070)

Nato D. Vashakmadze¹, Leyla S. Namazova-Baranova¹, Natalia V. Zhurkova², Ekaterina Yu. Zakharova³, Grigory V. Revunenko², Tina V. Lobjanidze⁴, Marina A. Babaikina²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

³ Scientific Institution Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ City Clinical Hospital № 64 n.a. V.V. Vinogradov, Moscow, Russian Federation

Mucopolysaccharidosis type II: Enzyme Replacement Therapy Efficiency

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II), or Hunter syndrome, is the hereditary lysosomal storage disease caused by pathological variants in IDS gene. Such variants lead to iduronate-2-sulfatase enzyme deficiency and glycosaminoglycan catabolism disorder. Major clinical signs are central nervous system lesion, disorders of musculoskeletal system, cardiovascular and respiratory systems pathologies, hepatosplenomegaly, hearing impairment. Enzyme replacement therapy (ERT) makes it possible to adjust metabolic processes in lysosomes of many organs and tissues, to improve clinical signs due to partial restoring of the damaged enzyme function. Cardiovascular pathology is the main cause of death in patients with MPS. In this regard we have studied efficiency of ERT with idursulfase and its effects on the cardiovascular system in 55 patients with MPS II. It has been shown that ERT started from an early age can significantly improve children's condition, reduce or event prevent cardiac involvement. Treatment gaps from 1 to 7 months due to economic or organizational factors in 12 patients caused worsening course of the disease.

Key words: children, lysosomal diseases, mucopolysaccharidosis type II, cardiovascular system, enzyme replacement therapy, idursulfase.

(For citation: Vashakmadze Nato D., Namazova-Baranova Leyla S., Zhurkova Natalia V., Zakharova Ekaterina Yu., Revunenko Grigory V., Lobjanidze Tina V., Babaikina Marina A. Mucopolysaccharidosis type II: Enzyme Replacement Therapy Efficiency. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (6): 485–490. doi: 10.15690/vsp.v18i6.2070)

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридоз II типа (МПС II; синдром Хантера) — прогрессирующее заболевание, вызванное патологическими вариантами гена *IDS* (картирован на длинном плече X-хромосомы Xq28), приводящими к снижению или отсутствию активности фермента идуронат-2-сульфатазы и, как результат, к накоплению в органах и тканях гликозаминогликанов, дерматансульфата и гепарансульфата [1, 2]. Тип наследования — X-сцепленный рецессивный, поэтому в основном болеют лица мужского пола [3, 4]. Распространенность МПС II среди новорожденных мальчиков варьирует от 1:34 000 до 1:132 000 [5, 6].

В дебюте заболевания с раннего возраста характерны частые респираторные заболевания, отиты, рецидивирующие грыжи, формирование гурлероподобного фенотипа (огрубление черт лица), появляется агрессивность в поведении, развиваются тугоухость, тугоподвижность в суставах. В старшем возрасте накопление гликозаминогликанов в органах и тканях приводит к прогрессирующим недостаточности и/или стенозу клапанов сердца, кардиомиопатии, заболеваниям нижних дыхательных путей, гепатоспленомегалии [7–9]. При тяжелой форме МПС II у пациентов превалирует поражение центральной нервной системы [10]. Легкая форма заболевания характеризуется более поздним дебютом (7–10 лет и позже), при этом интеллект у пациентов не снижен или возможна умственная отсталость легкой степени. Прогноз жизни благоприятный [7, 11, 12].

В 2006 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило патогенетическую ферментозаместительную терапию (ФЗТ) для МПС II препаратом Элапраза (идурсульфазы — рекомбинантная человеческая идуронат-2-сульфатаза). В странах Евросоюза препарат применяется с 2007 г., в России — с 2008 [13]. Эффективность идурсульфазы была подтверждена в ряде исследований [11–13]. Так, на фоне лечения отмечались снижение уровня гликозаминогликанов в моче, нормализация размеров печени и селезенки, стабилизация патологических изменений кардиоваскулярной системы, улучшение функции дыхательной системы, выносливости и в целом физического развития пациентов [11, 12, 14]. Следует отметить, что ФЗТ малоэффективна для слабоваскуляризованных органов и систем (центральной нервной системы, роговицы, суставных хрящей и сердечных клапанов) [14, 15].

Патология сердечно-сосудистой системы является наиболее частым и серьезным проявлением МПС II [14]. В связи с этим основная цель ФЗТ и симптоматической терапии больных МПС II — это предупреждение и/или прекращение прогрессирования симптомов сердечной недостаточности. Международные и отечественные исследования кардиоваскулярной системы пациентов с МПС II в основном проведены на небольших группах участников [13, 14], поэтому целью нашего исследования был анализ эффективности идурсульфазы и ее влияние на сердечно-сосудистую систему у пациентов с МПС II.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Работа выполнена на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

Минздрава России (Москва). Диагноз всем пациентам был установлен на основании клинической картины заболевания (проводилось необходимое для точной верификации диагноза лабораторное и инструментальное обследование), определения гликозаминогликанов в моче, энзимодиагностики (определение активности лизосомных ферментов в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии и в лейкоцитах периферической крови). Проводили также поиск мутаций в генах методом прямого автоматического секвенирования.

При госпитализации в клинику всем пациентам проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование на аппарате Vivid E9 (GE Healthcare, США). Измеряли конечно-диастолическую толщину межжелудочковой перегородки (в см), а также конечно-систолический (в см) и конечно-диастолический (в см) размеры левого желудочка, конечно-диастолическую толщину задней стенки левого желудочка (в см), диаметр полости левого предсердия (в см); рассчитывали конечно-систолический (в мл), конечно-диастолический (в мл) и ударный объемы левого желудочка по L. Teichholz и Simpson. Учитывая детский возраст и зависимость от роста-весовых параметров, оценка ЭхоКГ-параметров сердца проводилась в относительных Z-единицах. В норме показатель не должен превышать 2 отклонений от среднего (Z-score 2). Сердечную недостаточность оценивали по международной шкале Ross. Клинико-anamнестические, лабораторные и инструментальные данные получены из медицинской документации за период с 2009 по 2018 г.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей Минздрава России (протокол № 7 от 11.05.2010).

Проанализированы данные 117 пациентов (30 девочек) в возрасте от 6 мес до 17 лет, из них 23 (19,6%) ребенка с МПС I типа, 55 (47%) — с МПС II, 24 (20,5%) — с МПС III, 7 (6%) — с МПС IV, 8 (7%) — с МПС VI. На момент госпитализации медиана длительности болезни пациентов составила 3 (1; 7) года, медиана возраста — 7 (4; 9) лет. В России для пациентов с МПС средний возраст постановки диагноза составляет 47 мес (3 года 10 мес), МПС II — 45 мес (3 года 9 мес). С 2008 г. в России началась регистрация препаратов для проведения ФЗТ пациентам с разными типами МПС, что обусловило необходимость ранней диагностики заболеваний данной группы. Возраст постановки диагноза МПС II у детей, рожденных до 2008 г., составлял 57 мес, после 2008 г. — 22 мес. Выявление пациентов с МПС (независимо от типа) с 2008 г. значительно увеличилось (табл. 1).

Средний возраст постановки диагноза для пациентов с синдромом Хантера (сведения удалось уточнить для 52/55 детей) составил 3 года 9 мес, возраст, в котором пациенту начинали ФЗТ — в среднем 74 мес (6 лет 1 мес), соответственно, период с момента постановки диагноза до начала ФЗТ составил 2 года 6 мес. Не все пациенты получали патогенетическую терапию непрерывно. Временной интервал в лечении 12 детей с МПС II составил от 1 до 7 мес. При отсутствии ФЗТ у всех пациентов выявлено ухудшение состояния: инверсия сна — у 3, нарастание слабости, утомляемость — у 9, нарушение

Таблица 1. Средний возраст постановки диагноза пациентам с мукополисахаридозом в России
Table 1. Median age of MPS diagnosing in Russian patients

Типы МПС*		n	Среднее, мес	p (t-критерий)	p (критерий Манна–Уитни)
I	До 2008 г.	11	47	0,009	0,005
	После 2008 г.	12	16		
II	До 2008 г.	33	57	0,000	0,000
	После 2008 г.	19	22		
IV	До 2008 г.	4	88	0,073	0,034
	После 2008 г.	3	36		

Примечание. * — в исследование были включены только дети, рожденные в Российской Федерации. МПС — мукополисахаридоз.
 Note. * — the study included children born in Russian Federation. МПС — mucopolysaccharidosis.

Таблица 2. Патология клапанного аппарата сердца у пациентов с мукополисахаридозом II типа в сравнении с общим числом всех типов мукополисахаридоза

Table 2. Disorders of valvular heart apparatus in patients with MPS II in comparison with all types of MPS

Типы МПС	MP	AP	TP	LP	MP + MC	AP + AC	Дилатация аорты
МПС II n = 55; абс. (%)	44 (80)	31 (56)	23 (42)	10 (18)	3 (6)	2 (4)	7 (13)
МПС n = 117; абс. (%)	86 (73)	53 (45)	44 (38)	16 (14)	3 (2,6)	2 (2)	19 (16)

Примечание. МПС — мукополисахаридоз, MP — регургитация на митральном клапане, AP — регургитация на аортальном клапане, TP — регургитация на трикуспидальном клапане, LP — регургитация на легочном клапане, MC — стеноз митрального клапана, AC — стеноз аортального клапана.

Note. МПС — mucopolysaccharidosis, MP — mitral valve regurgitation, AP — aortic valve regurgitation, TP — tricuspid valve regurgitation, LP — pulmonic valve regurgitation, MC — mitral stenosis, AC — aortic stenosis.

походки и утрата двигательных навыков — у 7, утрата речи — у 2, псевдобульбарный синдром — у 2. По нашим данным, перерывы в терапии были связаны с экономическими и организационными факторами.

Влияние ферментозаместительной терапии на сердечно-сосудистую систему

Учитывая высокую частоту встречаемости кардио-васкулярной патологии, ее прогрессирующее течение, приводящее к снижению продолжительности жизни у пациентов с МПС, исследование состояния сердечно-сосудистой системы проводилось дважды: на момент первичной и повторной госпитализации на фоне проведения ФЗТ. Все дети получали по 0,5 мг/кг идурсульфазы еженедельно.

Изменения со стороны сердца выявлены у 85% пациентов с МПС вне зависимости от типа заболевания (100/117 обследованных детей). Средний возраст выявления кардиоваскулярных нарушений составил $5,0 \pm 0,4$ года. У 89% пациентов с МПС II изменения в сердце выявлялись в возрасте $4,5 \pm 0,5$ года. Наиболее часто сердечно-сосудистая патология у пациентов была представлена клапанными нарушениями (недостаточность и/или стеноз), артериальной гипертензией, нарушением ритма сердца (чаще тахикардия с кардиомиопатией), редко — легочной гипертензией.

Нами было проведено динамическое наблюдение и обследование 35/55 пациентов с синдромом Хантера,

получавших ФЗТ (средний возраст $81,5 \pm 50,2$ мес). Наиболее часто у пациентов данной группы выявлялась патология митрального клапана (табл. 2). Умеренный стеноз митрального клапана в сочетании с недостаточностью 2-й степени выявлен у 3 больных, недостаточность аортального клапана со стенозом — у 2. Вследствие значительного снижения эластичности аорты ее дилатация выявлена у 5 (9%) детей (Z-score 2,5–4,5). Тахикардия была диагностирована практически у каждого второго ребенка с МПС II, гипертрофическая кардиомиопатия — у 11% детей.

Поскольку патология сердца при МПС носит прогрессирующий характер, нами было проведено сравнение изменений на клапанах при первичной и повторных госпитализациях у 35 пациентов с синдромом Хантера, получавших ФЗТ. При проведении оценки учитывались наличие и степень недостаточности, стеноза и миксоматоза створок клапанов. За время наблюдения существенного прогрессирования или улучшения состояния клапанного аппарата сердца не отмечалось.

Артериальную гипертензию при поступлении имели 3% пациентов. Однако, при проведении суточного мониторинга артериального давления данная патология была выявлена у 14,5% детей с различными типами МПС. Следует отметить, что артериальная гипертензия отмечена в 16% случаев при МПС II. За время наблюдения значимое улучшение/ухудшение показателей артериального давления на фоне ФЗТ не выявлено, состояние пациентов оставалось стабильным.

Таблица 3. Индекс массы миокарда левого желудочка у больных мукополисахаридозом
Table 3. Left ventricular mass index in patients with mucopolysaccharidosis

Типы МПС	Соответствует норме		Выше нормы	
	<i>n</i>	<i>M ± σ (min-max)</i>	<i>n</i>	<i>M ± σ (min-max)</i>
Все больные МПС (<i>n</i> = 80)	48	59,4 ± 9,1 (41,6–77,6)	32	103,2 ± 25,6 (69,2–180,4)
Больные МПС II (<i>n</i> = 39)	26	60,8 ± 9,2 (45,4–77,2)	13	105,1 ± 33,7 (69,2–180,4)

Примечание. МПС — мукополисахаридоз. $M \pm \sigma$ — среднее арифметическое значение и стандартное отклонение.
 Note. МПС — mucopolysaccharidosis. $M \pm \sigma$ — arithmetic mean and standard dispersion.

Легочная гипертензия наблюдалась у 2 пациентов с синдромом Хантера при первичной госпитализации. По мере прогрессирования состояния легочная гипертензия появилась еще у 2 человек. Среднее давление в легочной артерии составило 38 ± 6 мм рт. ст. У остальных детей, получавших ФЗТ, давление в легочной артерии оставалось в пределах нормы.

Кардиомиопатия была диагностирована у 6 больных синдромом Хантера. Диагноз установлен на основании жалоб (одышка, утомляемость), физикального осмотра и данных инструментального обследования. На ЭхоКГ-изображениях определялись гипертрофия стенки левого желудочка, снижение фракции выброса и расширение камер сердца с увеличением конечно-систолического и/или конечно-диастолического размеров и/или объемов левого желудочка. У 32/80 (40%) пациентов с различными типами МПС было выявлено увеличение индекса массы левого желудочка, среди больных МПС II — у 13/39 (33%) (табл. 3).

Наибольшее число детей с высоким функциональным классом по Ross отмечено среди больных синдромом Хантера. Функциональный класс II был диагностирован у 42%, функциональный класс III — у 13% пациентов этой группы. При динамическом наблюдении у пациентов с синдромом Хантера на фоне проводимой патогенетической и симптоматической терапии не выявлено ухудшения кардиоваскулярных проявлений болезни и увеличения функционального класса.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мукополисахаридоз — тяжелое, инвалидизирующее заболевание, приводящее к развитию тяжелых осложнений. Соответственно, отсутствие патогенетической терапии или ее позднее начало на фоне уже существующей тяжелой патологии центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, опорно-двигательной системы приводит к резкому снижению качества жизни пациентов, развитию жизнеугрожающих состояний вплоть до летального исхода [16].

Первое клиническое исследование ФЗТ у пациентов с МПС II было начато в 2001 г. и завершено в 2006. С этого времени отсчитывается новая эра не только в лечении заболеваний из группы мукополисахаридозов, но и всей группы лизосомных болезней накопления в целом. Поздняя диагностика болезни в нашей стране и, соответственно, поздняя инициация терапии, обнаруженные в нашем исследовании, связаны, с нашей точки зрения, с низкой информированностью врачей о воз-

можностях ФЗТ и последствиях ее позднего начала, экономическими трудностями, непониманием родителей необходимости лечения, особенно у пациентов с легким течением заболевания.

Уже опубликованы результаты научных исследований, посвященных изучению влияния ФЗТ идурсульфазой на функционирование различных органов и систем у пациентов с синдромом Хантера [17, 18]. В 2005 г. был запущен самый большой многоцентровой регистр реальных данных о естественной истории МПС II и долгосрочной безопасности и эффективности ФЗТ с идурсульфазой (Hunter Outcome Survey, HOS) [13]. Целью данного анализа было сравнение выживаемости среди пациентов с МПС II, получавших или не получавших лечение идурсульфазой. Определяли также причины смерти. Не вносились данные только по пациентам, которым во время участия в клиническом исследовании была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или которые получали лечение идурсульфазой внутривенно. HOS носит исключительно наблюдательный характер, не включает в себя специальные осмотры врача и проведение определенных обследований. По состоянию на июль 2016 г. в HOS были внесены данные 1200 пациентов из 134 центров, расположенных в 33 странах мира, из них 1034 отслеживали проспективно. Средний возраст постановки диагноза — 3 года 3 мес (1,0; 7,1), средний возраст начала ФЗТ — 6 лет 9 мес (2,1; 19,8). В исследовании в основном участвовали пациенты из Европы и Северной Америки. Медиана выживаемости, основанная на оценках по методу Каплана–Мейера (95% доверительный интервал, ДИ), у пациентов на фоне ФЗТ составила 33 года (30,4; 38,4), без лечения — 21,2 года (16,1; 31,5). Риск смерти (главным образом от сердечно-сосудистых и респираторных осложнений), согласно регрессионной модели Кокса, составил 0,46 (95% ДИ 0,29–0,72), т. е. был на 54% ниже у пациентов, получавших патогенетическую терапию, в сравнении с таковым у нелеченых больных [13].

ФЗТ эффективно действует на ряд клинических проявлений заболевания, имеет хороший профиль безопасности, улучшает выживаемость, однако она не может эффективно воздействовать и полностью остановить прогрессирование заболевания при назначении ее в поздние сроки, когда состояние пациента становится тяжелым [9, 10]. Значительное улучшение качества жизни происходит при инициации ФЗТ в раннем возрасте [16]. Важным итогом нашего исследования является

тот факт, что прерывание ФЗТ на период от 1 до 7 мес у 12 пациентов привело к ухудшению состояния во всех случаях вплоть до развития необратимых последствий — утраты речи и способности самостоятельно передвигаться. Это говорит о том, что ФЗТ должна проводиться регулярно и длительно, и не прерываться без веских на то оснований.

Патология сердечно-сосудистой системы при различных типах МПС и влияние ФЗТ на прогрессирование этой патологии изучались в нескольких исследованиях [14, 18, 19]. Вследствие отложения гликозаминогликанов в области клапанного аппарата, эндокарда, миокарда, стенок коронарных артерий уже к концу первого десятилетия жизни большая часть пациентов с различными типами МПС имеет патологию клапанов сердца, особенно при быстропрогрессирующем течении заболевания с раннего возраста [14, 19]. Именно поэтому МПС часто называют «клапанной болезнью сердца». Регургитация на клапанах является самым специфичным симптомом поражения сердечно-сосудистой системы у таких больных. По данным зарубежных авторов, частота патологии сердца варьирует от 57 до 100% у пациентов с МПС [13, 19]. По данным нашего исследования, кардиоваскулярные изменения были выявлены у 89% детей с МПС II. Наиболее часто мы выявляли недостаточность митрального клапана (80% случаев); патология других клапанов встречалась реже. Нужно отметить, что оценка состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов в ряде случаев затруднительна вследствие скелетных нарушений, особенностей поведения, когнитивных нарушений. Тугоподвижность крупных и мелких суставов осложняет измерение пульса, контроль артериального давления на конечностях. Затруднена и оценка шума над сонной артерией из-за короткой шеи. Выраженные дыхательные нарушения препятствуют аускультации сердца.

При динамическом наблюдении пациентов с синдромом Хантера, находящихся на ФЗТ, не было выявлено достоверных данных, демонстрирующих ухудшение или улучшение клапанных нарушений. Это косвенно указывает на стабилизацию состояния больных, получавших ФЗТ. Воздействие ФЗТ на структуру и функцию сердца у пациентов с МПС изучалось в нескольких зарубежных исследованиях [14, 20]. O. Gabrielli и соавт. в 2016 г. опубликовали интересные данные наблюдения одной семьи, где дети начали получать ФЗТ в разном возрасте [20]. Старшим детям терапия была инициирована в 4 и 5 лет (в этом возрасте они имели типичные проявления заболевания, в том числе патологию клапанного аппарата сердца), а младшие дети начали получать терапию в первом полугодии жизни, и к 5 годам они имели нормальный фенотип, а патология сердечно-сосудистой системы у них отсутствовала. Диагностика сердечной недостаточности на начальных стадиях необходима для предотвращения ее прогрессирования, в том числе посредством назначения адекватной терапии.

Мы выявили клинико-инструментальные признаки кардиомиопатии у 11% больных синдромом Хантера. Кардиомиопатия часто встречается при различных мета-

болических заболеваниях. Основным механизмом развития кардиомиопатии состоит в отложении продуктов метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов. Инфильтративные изменения с накоплением нерасщепленных макромолекул в миоцитах или интерстиции миокарда приводят к увеличению толщины стенки без фактической гипертрофии миоцитов. Мы выявили увеличение массы миокарда у 40% больных МПС и у каждого третьего пациента с синдромом Хантера. Инфильтрация гликозаминогликанов сердца может стать причиной развития осложнений и, соответственно, ранних летальных исходов [14]. Впервые термин «инфильтративная кардиомиопатия» предложили J. Seward и соавт., что наиболее приемлемо для пациентов с МПС [21]. Анализ данных функциональных классов сердечной недостаточности по Ross у 35 пациентов с кардиомиопатией при динамическом наблюдении показал, что в 89% случаев на фоне ФЗТ состояние по кардиоваскулярным проявлениям было стабильным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ферментозаместительная терапия препаратом идурсульфазой, по нашим данным и опыту зарубежных коллег, является эффективным и безопасным методом терапии пациентов с синдромом Хантера. Раннее начало терапии улучшает состояние пациентов и предупреждает развитие или замедляет прогрессирование уже имеющихся изменений со стороны кардиоваскулярной системы. Раннее выявление пациентов с МПС в целом и синдромом Хантера в частности, комплексное обследование и инициация ФЗТ в первые годы жизни помогут избежать развития тяжелых осложнений и, соответственно, приведут к снижению числа летальных исходов и увеличению выживаемости пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

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

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс»; ООО «Пфайзер Инновации», АО «Санофи-авентис групп», АО «СанофиПастер», «Глаксо», ООО «ЭббВи», АО «ПРОГРЕСС», АО «Бионорика», ООО «Такеда», ООО «Пьер Фабр», ООО «Майлан Фарма».

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

Т. В. Лобжанидзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Биомарин».

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

CONFLICT OF INTERESTS

Nato D. Vashakmadze — receives fees for lecturing from Takeda Pharmaceutical, Sanofi, Biomarin companies.

Natalia V. Zhurkova — receives fees for lecturing from Takeda Pharmaceutical, Sanofi, Biomarin companies.

Leyla S. Namazova-Baranova — receives research grants and fees as scientific consultant and for lecturing from pharmaceutical companies MSD Pharmaceutical, Pfizer Innovations, Sanofi Aventis, Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline, AbbVie, Progress JSC, Bionorica, Takeda Pharmaceutical, Pierre Fabre, Mylan Pharma.

Ekaterina Yu. Zakharova — receives fees for lecturing from Takeda Pharmaceutical, Sanofi, Biomarin companies.

Tina V. Lobjanidze — receives fees for lecturing from Takeda Pharmaceutical, Biomarin companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Д. Вашакмадзе

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

Е. Ю. Захарова

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

Н. В. Журкова

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

Т. В. Лобжанидзе

<https://orcid.org/0000-0002-3461-9632>

Л. С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cudry S, Tigaud I, Froissart R, et al. MPS II in females: molecular basis of two different cases. *J Med Genet.* 2000;37(10):29. doi: 10.1136/jmg.37.10.e29.
- Tuschl K, Gal A, Paschke E, et al. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol.* 2005;32(4):270–272. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.10.009.
- Amartino HR, Ceci BF, Masllorens F, et al. Identification of 17 novel mutations in 40 Argentinean unrelated families with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab Rep.* 2014;1:401–406. doi: 10.1016/j.ymgmr.2014.08.006.
- Froissart R, Maire I, Millat G, et al. Identification of iduronate sulfatase gene alterations in 70 unrelated Hunter patient. *Clin Genet.* 1998;53(5):362–368. doi: 10.1111/j.1399-0004.1998.tb02746.x.
- Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. *J Pediatr.* 2008;84:3421–3452.
- Schaap T, Bach G. Incidence of mucopolysaccharidoses in Israel: is Hunter disease a 'Jewish disease'? *Hum Genet.* 1980;56(2):221–223. doi: 10.1007/bf00295699.
- 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.
- Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol.* 1983;25(4):481–489. doi: 10.1111/j.1469-8749.1983.tb13794.x.
- Yund, B, Rudser K, Ahmed A, et al. Cognitive, medical, and neuroimaging characteristics of attenuated mucopolysaccharidosis type II. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):170–177. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.12.299.
- Beck M, Muenzer J, Scarpa M. Evaluation of disease severity in Mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Rehab Med.* 2010;3(1):39–46. doi: 10.3233/PRM-2010-0100.
- Franco JF, El Dib R, Agarwal A, et al. Mucopolysaccharidosis type I, II and VI and response to enzyme replacement therapy: results from a single-center case series study. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6(3):183–190. doi: 10.5582/irdr.2017.01036.
- 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.
- Wraith JE, Beck M, Giugliani R, et al. Initial report from the Hunter outcome survey. *Genet Med.* 2008;10(7):508–516. doi: 10.1097/gim.0b013e31817701e6.
- Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34(6):1183–1197. doi: 10.1007/s10545-011-9359-8.
- Chinawa J, Adimora G, Obu H, et al. Clinical presentation of mucopolysaccharidosis type II (Hunter's syndrome). *Ann Med Health Sci Res.* 2012;2(1):87–90. doi: 10.4103/2141-9248.96946.
- Broomfield A, Davison J, Roberts J, et al. Ten years of enzyme replacement therapy in paediatric onset mucopolysaccharidosis II in England. *Mol Genet Metab.* 2019. doi: 10.1016/j.ymgme.2019.07.016.
- 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.
- Aguilar F, Nesser HJ, Faletra F, et al. Imaging modalities in valvular heart disease. *Curr Cardiol Rep.* 2008;10(2):98–103. doi: 10.1007/s11886-008-0018-0.
- Kampmann C, Beck M, Morin I, et al. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(2):327–331. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.01.054.
- 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.
- Seward J, Casclang-Verzosa G, Chipigina NS. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *Rational Pharmacotherapy Cardiol.* 2010;6(5):722–732. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-5-722-732.