

Н.В. Бучинская, И.А. Чикова, Е.А. Исупова, О.В. Калашникова, М.М. Костик, В.Г. Часнык

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Российская Федерация

# Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей

## Контактная информация:

Бучинская Наталья Валерьевна, ассистент кафедры госпитальной педиатрии СПбГПМУ

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 416-52-98, e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Статья поступила: 07.05.2014 г., принята к печати: 25.06.2014 г.

Мукополисахаридозы — группа наследственных нарушений обмена веществ, характеризующаяся накоплением гликозаминогликанов вследствие дефицита специфических лизосомных ферментов. **Цель исследования:** изучить влияние ферментзаместительной терапии на соматическое состояние и психомоторное развитие детей с мукополисахаридозом I и II типа различной степени тяжести в динамике и оценить ее эффективность. **Пациенты и методы:** в исследовании использованы данные пятилетнего наблюдения за 13 пациентами с мукополисахаридозом I и II типа. В ходе работы выполнен анализ эффективности терапии по следующим критериям: данные объективных осмотров, ультразвуковое исследование печени, селезенки и сердца, количественное определение экскреции гликозаминогликанов мочи, оценка суставного и внесуставного поражения по шкале JADI, оценка социального возраста и социального коэффициента по шкале Долла. **Результаты:** получены достоверные различия в содержании гликозаминогликанов мочи, а также по результатам объективной оценки размеров печени и селезенки и ультразвукового исследования площади селезенки через 6 и 12 мес лечения по сравнению с исходными данными. Зарегистрировано достоверное снижение показателя социального коэффициента на первом этапе терапии, далее различия носят незначительный характер. Существенной динамики суставного статуса на фоне терапии обнаружено не было, что связано со стабилизацией процесса. Не получено достоверных доказательств как положительной, так и отрицательной динамики по поражению миокарда, ультразвуковым характеристикам размеров долей печени. **Выводы:** ферментзаместительная терапия является эффективным методом лечения соматических проявлений различных типов мукополисахаридозов.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз, ферментзаместительная терапия, имплантируемые венозные порт-системы. (Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (3): 35–43)

## ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — группа наследственных нарушений обмена веществ, характеризующаяся накоплением избытка гликозаминогликанов (ГАГ) вследствие дефицита специфических лизосомных ферментов. Для каждого типа МПС характерен определенный ферментный дефект, позволяющий классифицировать пациентов с МПС на различные типы (табл. 1).

Для МПС характерно вовлечение в патологический процесс всех органов и систем, включая центральную нервную, опорно-двигательную и сердечно-сосудистую систему. Часто заболевание сопровождается задержкой психомоторного развития. Ключевым моментом, определяющим судьбу пациента с МПС, является ранняя диагностика, позволяющая вовремя начать ферментзаместительную терапию (ФЗТ) и решить вопрос

N.V. Buchinskaya, I.A. Chikova, Ye.A. Isupova, O.V. Kalashnikova, M.M. Kostik, V.G. Chasnyk

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

## Modern Approaches to Therapy for Children with Mucopolysaccharidosis

Mucopolysaccharidosis is the group of hereditary metabolic disorders; it is characterized by accumulation of glycosaminoglycans owing to storage of specific lysosomal enzymes. **Background:** Research objective was to study the influence of enzyme replacement therapy on a somatic state and psychomotor development of children with mucopolysaccharidosis type I and II of various severity in dynamics and to estimate its efficiency. **Patients and methods:** The data of five years' supervision over 13 patients with mucopolysaccharidosis type I and II is used in the research. During the work the therapy efficiency analysis is made by the following criteria: data of objective examinations, ultrasound investigation of liver, spleen and heart, quantitative determination of excretion of urine glycosaminoglycans, assessment of articular and abarticular affection by JADI scale, assessment of social age and social coefficient by Doll's scale. **Results:** The reliable distinctions in the contents of urine glycosaminoglycans and also by results of an objective assessment of the liver and spleen sizes and of ultrasonic research of the spleen area in 6 and 12 months of treatment in comparison with basic data are received. The reliable decrease in social coefficient indicator at the first stage of therapy is registered, and then distinctions have insignificant character. There was no essential dynamics of the articular status on treatment that is connected with process stabilization. There are no reliable evidences of both positive and negative dynamics on myocardium involvement, ultrasonic characteristics of the sizes of hepatic lobes. **Conclusion:** Enzyme replacement therapy is an effective method of treatment of somatic manifestations of various types of mucopolysaccharidosis.

**Key words:** mucopolysaccharidosis, enzyme replacement therapy, implantable venous port systems.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (3): 35–43)

**Таблица 1.** Классификация мукополисахаридозов

Тип мукополисахаридоза	ОМIM	Локализация гена	Фермент	Накапливаемые гликозаминогликаны	Частота встречаемости
Мукополисахаридоз типа I: Синдром Гурлер Синдром Гурлер–Шейе Синдром Шейе	607014 607015 607016	4p16.3	$\alpha$ -L-идуронидаза	Дерматан сульфат, гепаран сульфат	1:100 000
Мукополисахаридоз типа II (болезнь Хантера)	309900	Xq27–28	Идуронат-2-сульфатаза	Дерматан сульфат, гепаран сульфат	1:110 000– 1:1 325 000
Мукополисахаридоз типа III (Санфилиппо): A B C D	252900 252920 252930 252940	17q25.3 — A тип 17q21.2 — B тип 8p11.21 — C тип 12q14 — D тип	Гепаран сульфат N-сульфатаза (A), $\alpha$ -N-ацетилглюкоза- минидаза (B), ацетил CoA: $\alpha$ -глюкозамид N ацетилтрансфераза (C) и N-ацетилглюкозаминидаза 6-сульфатаза (D)	Гепаран сульфат	1:100 000– 1:200 000
Мукополисахаридоз типа IV (синдром Моркио)	253000 253010	16q24.3 (A) 3p22.33 (B)	N-ацетилгалактозамин- 6-сульфатазы (тип A) или $\beta$ -галактозидазы (тип B)	Кератан сульфат, хондроитин сульфат (A), кератан сульфат (B)	1:76 000– 1:216 400 (A), тип B очень редкий
Мукополисахаридоз типа VI (синдром Марото–Лами)	253200	5 q14.1	Арилсульфатаза B	Дерматан сульфат	1:43 261– 1:1 505 160
Мукополисахаридоз типа VII (Слая)	253220	7q11.21–11.22	$\beta$ -глюкуронидаза	Дерматан сульфат, хондроитин сульфат, гепаран сульфат	Очень редкий
Мукополисахаридоз типа IX	601492	3p21.3	Гиалуронидаза	Гиалуроновая кислота	Очень редкий

о возможности трансплантации костного мозга в тех случаях, когда это возможно, не дожидаясь полного развертывания клинической картины заболевания. Раннее терапевтическое вмешательство позволяет отсрочить и уменьшить степень необратимого поражения органов и систем, степень функциональных нарушений, улучшить качество жизни ребенка и семьи в целом, а также увеличить продолжительность жизни пациента до 2-го–3-го десятилетия при тяжелых формах МПС [1], тогда как без лечения продолжительность жизни при синдроме Гурлер составляет в среднем 6,8 лет [2].

В настоящее время доступен широкий спектр неспецифических методов лечения для пациентов с лизосомными болезнями накопления. Это симптоматическая и субстратредуцирующая терапия, хирургическая и нехирургическая коррекция деформаций, лечение хронической ЛОР-патологии, а также методы специфической терапии, связанной и не связанной с замещением фермента. Субстратредуцирующая терапия основана на подавлении синтеза ГАГ и предотвращении их накопления в клетках. Предпосылками к применению субстратредуцирующей терапии стали результаты, полученные на животных моделях болезни Тея–Сакса [3] и Сандхоффа [4, 5]. Применение данного вида лечения приводило к снижению накопления субстрата в центральной нервной системе и, как следствие, к уменьшению степени выраженности симптомов заболевания. В дальнейшем подобные исследования проводили на животных моделях болезни Гоше типа I, где также был достигнут положительный эффект [6].

Субстратредуцирующую терапию МПС проводят с помощью препарата генистеин, который чаще используется для лечения пациентов с МПС типа III, но также применим при неврологических формах МПС типов I, II. Генистеин (4',5,7-тригидроксиизофлавонон, или 5,7-дигидрокси-3-(4-гидроксифенил)-4H-1-бензопирон) — это растительный эстроген. Препарат является ингибитором тирозинкиназы эпидермального фактора роста, снижающим продукцию ГАГ. Эффективность этого метода лечения была показана в исследовании на культурах клеток фибробластов пациентов с МПС. В качестве группы контроля были использованы фибробласты больных МПС, получавших ФЗТ  $\alpha$ -L-идуронидазой. Результаты оказались сходными: в обоих случаях происходило снижение содержания ГАГ [7]. Кроме того, установлено, что генистеин не снижает концентрацию ГАГ ниже нормальных значений вследствие наличия механизма обратной связи, который «распознает» содержание ГАГ и отвечает за деградацию только избытка этих соединений. Основным побочным эффектом связан со снижением фертильности у пациентов мужского пола. Некоторые пациенты отмечают выраженные прибавки массы тела на фоне приема препарата. В настоящее время ввиду побочных эффектов метод подавления синтеза субстрата чаще применяется при наличии высокой остаточной активности фермента. Это наиболее характерно для поздних, более доброкачественных форм болезней. К сожалению, генистеин не оказывает должного эффекта на синтез ГАГ в хондроцитах и фибробластах, несмотря на ингибирование активности тирозинкиназы [8]. Также известно, что

препарат не обладает дозозависимым эффектом. Так, при использовании высоких доз (150 мг/кг) у 22 детей с МПС в течение 12 мес не происходило существенного снижения уровня ГАГ по сравнению со среднетерапевтическими дозами (5–15 мг/кг), несмотря на выраженный редуцирующий эффект, полученный в исследованиях на мышах, которым вводили дозы 160 мг/кг. Вследствие эстрогенного эффекта препарата у 2 мальчиков на фоне терапии развилась гинекомастия, соответствующая 2-й стадии по Таннеру. Содержание ГАГ было переменным, а когнитивное развитие пациентов оставалось на прежнем уровне или незначительно снижалось (у 2 пациентов). Существенных нежелательных явлений, связанных с применением высоких доз препарата, отмечено не было [9].

Терапия, связанная с замещением фермента, представлена двумя вариантами: это собственно ФЗТ и трансплантация костного мозга (ТКМ). В основе ФЗТ лежит использование экзогенных ферментов, приводящее к выведению накопленных нерасщепленных ранее продуктов [10], тогда как ТКМ основана на эндогенном замещении ферментов, продуцируемых клетками донора. В серии экспериментов на культуре клеток была показана возможность перекрестной коррекции дефицита ферментов между различными линиями клеточных культур, т.е. при синтезе фермента в одной клеточной линии он может воздействовать и на другую группу клеток, расщепляя субстрат [11–13].

Эффективность ТКМ существенно зависит от типа МПС и возраста проведения процедуры. Наилучшие результаты зарегистрированы у пациентов с МПС типа I в возрасте до 2 лет, когда поражение центральной нервной системы еще не столь существенно. В целом же ТКМ у пациентов с МПС типа I оказалась наиболее эффективной по сравнению с остальными типами МПС. В посттрансплантационном периоде зафиксировано одновременное восстановление собственной активности фермента до нормальных значений и снижение повышенного ранее уровня экскреции ГАГ до уровня верхней границы нормы для данного возраста. Полученные биохимические сдвиги (активность фермента и уровень экскреции ГАГ) остаются стабильными в течение длительного времени, что обеспечивается донорским химеризмом [14–17].

У пациентов с МПС типа II ТКМ не привела к достаточному повышению активности собственного фермента и оказалась небезопасной, поскольку сопровождалась высокими показателями летальности от осложнений, связанных с самой процедурой [18].

Предпосылкой для разработки ФЗТ стало открытие механизмов посттрансляционной модификации и транспорта лизосомных ферментов [19]. В начале 70-х гг. XX в. было установлено, что на поверхности клеточных мембран находятся маннозо-6-фосфатные рецепторы, которые связывают и переносят фермент внутрь клетки. В экспериментах на культуре клеток с низкой активностью лизосомных ферментов обнаружили, что внесенный в культуральную среду экзогенный фермент способен проникать в клетку и успешно катаболизировать накопленный внутриклеточно суб-

страт. Впервые эффект ФЗТ был показан на примере культуры фибробластов с введением экзогенного фермента [20]. Препаратами для терапии этих заболеваний являются ферменты, полученные генно-инженерным путем [21].

Основным фактором, ограничивающим эффективность ФЗТ, является непроницаемость гематоэнцефалического барьера для фермента вследствие большой молекулярной массы белковой молекулы. В связи с этим терапия практически не оказывает влияния на неврологические проявления заболевания. Один из альтернативных способов доставки препарата в центральную нервную систему — интратекальный путь введения ферментных препаратов. Была изучена спинномозговая жидкость 10 пациентов с тяжелым или мягким течением МПС I типа, получавших ларонидазу интратекально с 30–90-дневными интервалами в течение 1 года в клинических исследованиях. У 1 больного выявили транзиторное повышение титра антител класса G к ларонидазе, а также повышение содержания интерлейкина 5, белка и лейкоцитов. Наиболее частым побочным эффектом была головная боль. Все побочные явления были устранены пероральным приемом нестероидных противовоспалительных средств. Немедленных или отсроченных аллергических реакций зарегистрировано не было [22]. Наблюдение было продолжено на 5 пациентах для оценки безопасности этого способа введения препарата. Терапия в целом признана эффективной и безопасной для лечения компрессий спинного мозга [22]. Продолжаются клинические испытания по интратекальному введению идурсульфатазы, направленные на оценку безопасности (фаза I/II завершена) и эффективности (проходит в настоящее время) терапии.

В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что накопление субстрата приводит к иммунологическим реакциям в организме. На примере болезни Фарбера установлена взаимосвязь между накоплением субстрата и воспалительным ответом организма. Так, например, известно, что накопление церамида в клетках синовиальной оболочки приводит к активации CD95+ лимфоцитов, экспрессирующих рецептор сигналов к индукции апоптоза — Fas-антиген [23]. Подобно болезни Фарбера, иммунологические и иммуновоспалительные механизмы лежат в основе практически всех лизосомных болезней накопления. Новым подходом к терапии МПС является использование противовоспалительных препаратов в сочетании с ФЗТ с целью купирования суставного синдрома. В ряде работ доказана безопасность и эффективность пентосана полисульфата натрия (PPS) не только на моделях животных, но и у пациентов с МПС. Препарат относится к группе гепариноидов, обладает фибринолитической, антикоагулянтной и хондропротекторной активностью. На фоне противовоспалительной терапии PPS у крыс улучшается объем движений в суставах, наблюдается снижение назальной секреции, улучшение трабекулярной структуры и минеральной плотности костей при раннем начале терапии. При этом препарат не оказывает влияния на количество накоплений ГАГ [24].

Генная терапия с помощью вирусных векторов, ТКМ и основанная на ней терапия, фармакологические шапероны — будущие стратегии лечения МПС, в особенности тяжелых форм с вовлечением центральной нервной системы [25].

Разработаны стратегии внедрения генной терапии с использованием адено- и лентивирусов для лечения МПС [26]. Имеется опыт интрацеребрального введения вирусного вектора, содержащего человеческий лизосомный фермент, дефицит которого является причиной МПС IIIA. Показана эффективность такой терапии в течение 6 мес на 4 пациентах: у 2 из них отмечена стабилизация состояния, у 2 других — снижение степени атрофии коры головного мозга. Кроме того, имело место умеренное улучшение поведения, внимания и сна, а также прогрессирование когнитивных функций [27].

**Цель исследования:** изучить влияние ферментзаместительной терапии на соматическое состояние и психомоторное развитие детей с мукополисахаридозом I и II типа различной степени тяжести в динамике и оценить ее эффективность.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

В течение последних 5 лет в 3-м педиатрическом отделении СПбГПМУ наблюдались и получали ФЗТ 13 пациентов с МПС типов I и II. Всего в исследование включено 8 мальчиков, 5 девочек, из них с МПС типа I — 9 человек (4 мальчика и 5 девочек), с МПС II типа — 4 детей (все мальчики). Из детей с МПС типа I две девочки имели форму Гурлер–Шейе, остальные семь человек — тяжелую форму заболевания (синдром Гурлер). Из детей с МПС типа II — один пациент с легкой, остальные — с тяжелой формой заболевания. Краткая характеристика детей, получавших терапию, представлена в табл. 2.

### Методы исследования

Выполнен анализ эффективности терапии по нескольким критериям: данные объективных осмотров (размеры печени и селезенки), ультразвуковое исследование

печени и селезенки, ЭхоКГ с оценкой толщины миокарда межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, количественное определение экскреции ГАГ мочи, оценка суставного и внесуставного поражения по шкале JADI (индекс поражения при ювенильном артрите, Juvenile Arthritis Damage Index), оценка социального возраста и социального коэффициента по шкале Долла.

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов проведен при помощи пакета программ Microsoft Excel с расчетом критериев Фридмана и Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25–75%). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в табл. 3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Собственная активность фермента, как известно, является одним из критериев при постановке диагноза. Медиана нормализованной активности фермента в исследуемой группе детей составила 0,4% (0,02; 1,0) от верхней границы нормы. Медиана начала ФЗТ составила 6,0 (1,3; 6,8) лет. Эффективность терапии оценивали в двух точках: через 6 и 12 мес от ее начала. Полученные результаты сравнивали с исходными показателями до начала терапии. Достоверные различия получены по уровню ГАГ мочи, результатам объективной оценки размеров печени и селезенки через 6 и 12 мес лечения по сравнению с исходными данными (рис. 1). Применение ультразвукового исследования позволило обнаружить достоверную положительную динамику только по площади селезенки (рис. 2). Нами получено достоверное снижение показателя социального коэффициента на первом этапе терапии (первые 6 мес), далее различия носят незначительный характер (рис. 3). Существенной динамики суставного статуса (тугоподвижность суставов и контрактуры) на фоне терапии обнаружено не было, что связано, по-видимому, со стабилизацией процесса изменения суставов в структуре МПС. Не получено достоверных

**Таблица 2.** Характеристика детей, получавших ферментзаместительную терапию

Пациент	Диагноз	Возраст постановки диагноза, лет	Мутация
Мальчик В.Ю.	МПС II тяж.	4,08	G374G
Мальчик П.В.	МПС II тяж.	1,61	Неизв.
Мальчик К.И.	МПС II тяж.	1,3	Gly336Arg
Мальчик Т.П.	МПС II легк.	6,03	Неизв.
Девочка С.А	МПС I Гурлер	1,27	Q70X/Q70X
Девочка С.Л.	МПС I Гурлер	1,27	Q70X/Q70X
Мальчик Ч.И.	МПС I Гурлер	1,26	Q70X/Q70X
Мальчик И.А.	МПС I Гурлер	3,67	Неизв.
Мальчик П.Д.	МПС I Гурлер	0,86	Q70X/W47X
Девочка Т.М.	МПС I Гурлер-Шейе	1,22	Неизв./Q70X
Девочка Л.М.	МПС I Гурлер-Шейе	0,31	Q70X/delC683
Девочка У.А.	МПС I Гурлер	1,32	Q70X/Q70X
Мальчик К.Я.	МПС I Гурлер	1,6	Неизв.

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика симптомов и лабораторных изменений у пациентов с мукополисахаридозом до начала и на фоне (через 6 и 12 мес) ферментзаместительной терапии

Параметры	До начала ФЗТ (Me, IQR)	Через 6 мес от начала ФЗТ (Me, IQR)	Через 12 мес и более после ФЗТ (Me, IQR)	Фридман ANOVA и критерий Кендалла, <i>p</i>	Критерий Вилкоксона, <i>p</i>
ФЗТ старт, возраст	5,94 (1,3; 6,8)	-	-	-	-
Активность фермента	1,14 (0,07; 3,5)	-	-	-	-
Активность фермента в нормах	0,004 (0,0002; 0,01)	-	-	-	-
ГАГ, превышение верхней границы нормы	12,3 (8,6; 21,6)	6,3 (5,1; 7,9)	4,4 (2,7; 5,8)	< 0,018	0,07* 0,04** 0,04***
Размеры печени из-под реберной дуги, см	3,75 (1,0; 8,0)	1,50 (0; 3,5)	0,50 (0; 2,0)	< 0,0002	0,008* 0,005** 0,003***
Размеры правой доли печени по данным УЗИ, см	10,64 (7,6; 12,5)	10,75 (10,0; 11,8)	11,88 (9,4; 12,0)	0,49	0,44* 0,91** 0,47***
Размеры левой доли печени по данным УЗИ, см	6,2 (5,3; 7,6)	5,29 (4,0; 6,3)	5,0 (4,5; 5,4)	0,55	0,31* 0,17** 0,13***
Размеры селезенки из под реберной дуги, см	1,0 (0,0; 2,0)	0 (0; 0,5)	0 (0; 0,5)	< 0,0037	0,027* 0,027**
Площадь селезенки, см <sup>2</sup>	40,2 (28,7; 47,3)	30,7 (21,1; 35,6)	26,2 (25,0; 33,7)	0,039	0,036* 0,028** 0,08***
Толщина межжелудочковой перегородки по данным УЗИ, см	7,9 (6,6; 8,4)	8,2 (7,3; 10,65)	8,8 (8,0; 9,8)	0,42	0,75* 0,046** 0,46***
Толщина задней стенки левого желудочка по данным УЗИ, см	6,9 (6,5; 9,4)	9,4 (7,1; 10,6)	8,7 (8,0; 9,8)	0,57	0,46* 0,75** 0,92***
Холестерин, ммоль/л	4,1 (3,4; 5,3)	4,4 (4,1; 5,0)	4,7 (4,0; 6,1)	0,76	0,46* 0,75** 0,29***
Са общий, ммоль/л	2,39 (2,3; 2,5)	2,33 (2,3; 2,4)	2,28 (2,2; 2,3)	0,74	0,89* 0,4** 0,75***
Социальный коэффициент, баллы	51,4 (15,7; 73,5)	28,6 (14,3; 82,3)	12,5 (9,6; 70,0)	< 0,001	0,85* 0,018** 0,12***
JAD1 поражение суставов, баллы	18,0 (3,0; 33,0)	20,0 (4,0; 33,0)	20,0 (16,0; 33,0)	0,76	1,0* 0,86** 0,42***
JAD1 экстраартикулярное поражение, баллы	3,5 (2,5; 4,0)	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	0,47	0,59* 1,0**

*Примечание.* \* — сравнение в 0 и 6 мес, \*\* — сравнение в 0 и 12 мес, \*\*\* — сравнение в 6 и 12 мес наблюдения. ФЗТ — ферментзаместительная терапия, ГАГ — гликозаминогликаны.

доказательств как положительной, так и отрицательной динамики по поражению миокарда (гипертрофической кардиомиопатии), ультразвуковых характеристик размеров долей печени.

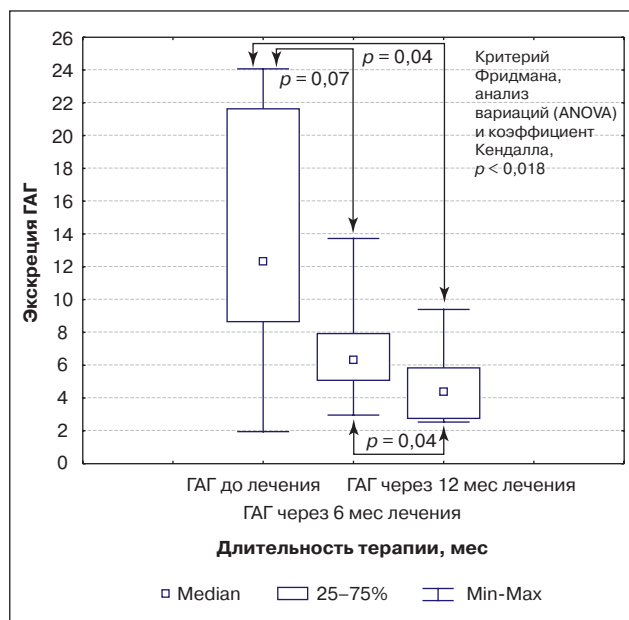
### ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в мире ФЗТ доступна для лечения МПС типа I — с 2003, для лечения МПС типа VI — с 2005, типа II — с 2007 г. В России ФЗТ в настоящее время

доступна для МПС типа I (2007), II (2008), VI (2009). Для МПС типа IV в 2014 г. разработан и зарегистрирован препарат, представляющий собой рекомбинантную форму N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы, доступный в настоящее время только за границей [28].

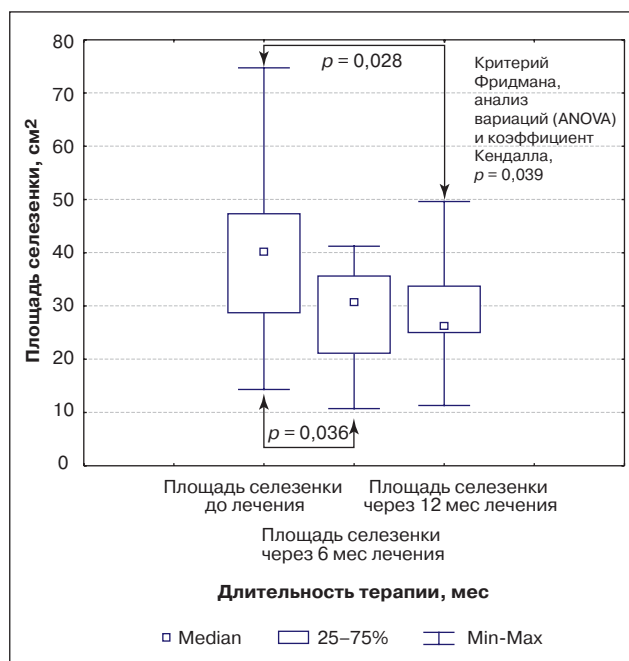
ФЗТ наиболее эффективна при легких и среднетяжелых формах МПС типов I и II, а также при МПС типа VI. Возраст постановки диагноза и начала ФЗТ имеет принципиальное значение, т.к. чем раньше начато лечение,

**Рис. 1.** Изменение экскреции гликозаминогликанов на фоне терапии (через 6 и 12 мес от начала лечения)



тем выше его эффективность и меньше риск развития необратимых изменений [19, 29]. В качестве критериев оценки эффективности ФЗТ были выбраны следующие параметры: объем движений в плечевых суставах, функция внешнего дыхания, уровень экскреции ГАГ с мочой [30]. Имеются данные о выработке антител к препаратам, используемым для ФЗТ при МПС. Антитела относятся к иммуноглобулинам класса G и, по данным одних исследователей, не являются причиной анафилактических или других серьезных инфузионных реакций [31]. В других исследованиях показано, что пациенты, имеющие антитела против экзогенно вводимого фермента, подвержены

**Рис. 2.** Изменение площади селезенки на фоне терапии (через 6 и 12 мес от начала лечения) по данным ультразвукового исследования



более высокому риску развития побочных инфузионных реакций [32]. Данные иммуноглобулины не носят нейтрализующего характера в отличие от антител, вырабатываемых к препарату для лечения болезни Помпе [19]. На примере антителообразования к ферментному препарату для лечения МПС типа VI было показано, что среднее время сероконверсии составляет 26 недель от момента начала терапии. Титр антител исследовали полуколичественным методом ELISA, в среднем он составил 1:1250–1:6250. Установлено, что титр нарастает в течение первого года терапии с последующим выходом на плато. Не было выявлено клинических признаков выраженного эффекта антителообразования на результаты ФЗТ [30]. В другом исследовании оценивали эффект антителообразования при лечении МПС типа II идуронат сульфатазой. Суммированы результаты ФЗТ на протяжении 2 лет у 63 пациентов. Выработка антител зафиксирована у 37% детей, при этом отмечено, что синтез антител к препарату не приводил ни к снижению показателей объема форсированного выдоха и теста шестиминутной ходьбы, ни к изменению размеров печени и селезенки.

Наши данные наблюдений за группой пациентов с МПС соответствуют опыту европейских коллег и данным зарубежной литературы. Терапия показала себя как эффективная и безопасная. Серьезных побочных реакций зарегистрировано не было. К сожалению, в настоящий момент в Российской Федерации отсутствует возможность определять антитела к ферментным препаратам, поэтому процессы антителообразования у наших пациентов пока не отслеживаются.

В современных условиях изменяются подходы к качеству медицинского обслуживания, особенно в педиатрической практике. Медицинская помощь детям в первую очередь должна отвечать критериям безопасности в сочетании с наибольшим уровнем комплаенса. В стра-

**Рис. 3.** Изменение социального коэффициента в баллах на фоне терапии (через 6 и 12 мес от начала лечения)





Мы помогаем пациентам  
в сложной ситуации  
изменить жизнь к лучшему



**РЕПЛАГАЛ®** (агалсидаза альфа):

Доказанная эффективность, переносимость и удобство при лечении болезни Фабри ферментом, выделенным из линии клеток человека.



**ЭЛАПРАЗА®** (идурсульфаз):

Первый и единственный препарат для ферментозаместительной терапии при синдроме Хантера (мукополисахаридозе II типа).



**ВПРИВ** (велаглюцераза альфа):

Препарат человеческого происхождения для ферментозаместительной терапии при болезни Гоше I типа у детей и взрослых.



**ФИРАЗИР** (икатибант):

Симптоматическое лечение острых приступов наследственного ангионевротического отека (обусловленного дефицитом ингибитора C1-эстеразы) у взрослых.

Информация предназначена для работников здравоохранения.  
Подробная информация о применении содержится в инструкциях.

000 «Шайер Рус», 121099, Москва, Смоленская пл., 3.  
Тел. +7 495 981 34 91, факс +7 495 937 82 00. [www.shire.com](http://www.shire.com)

**Рис. 4.** Устройство венозной порт-системы

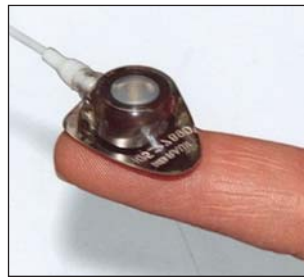


Примечание. 1 — силиконовая мембрана, 2 — внешний корпус, 3 — титановая камера, 4 — соединительная муфта, 5 — катетер, 6 — канюля порта.

**Рис. 5.** Варианты имплантации венозной порт-системы на грудной клетке



**Рис. 6.** Celsite Babyport



**Рис. 7.** Девочке с мукополисахаридозом проводят ферментзаместительную терапию через имплантированный венозный порт



нах Европы и Америки для проведения частых и длительных инфузий введены в эксплуатацию имплантируемые порт-системы. В Российской Федерации такие системы внедрены в практику с 1993 г. Основная идея установки порт-систем состоит в том, чтобы превратить любую (венозную, артериальную, перитонеальную, плевральную, спинальную) инфузию в простую подкожную инъекцию, которая наименее болезненна и наиболее проста в выполнении. Для уменьшения выраженности неприятных ощущений у детей при посещении стационара для проведения инфузии, а также для облегчения работы медицинского персонала нескольким детям

с МПС в Санкт-Петербурге также были установлены имплантируемые венозные порт-системы. Порт — это небольшая емкость, имеющая в основании титановую камеру, а в верхней части — силиконовую мембрану, через которую специальной иглой выполняются пункции для забора крови, введения препаратов и промывания устройства (рис. 4). В боковую часть порта подсоединяется катетер; другой его конец размещается в верхней полой вене над местом входа в правое предсердие (рис. 5). Порт является рентгеноконтрастным устройством, что обеспечивает простоту контроля расположения системы и не исключает возможности проведения магнитно-резонансных методов исследования. Данные системы пришли в практику из детской онкологии, где широко применяются для длительных и частых инфузий различных препаратов. В перерывах между инфузиями они не подвержены каким-либо внешним воздействиям, обеспечивают максимальный комфорт и качество жизни. В Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете порт-системы установлены 5 детям с МПС. У детей младшего возраста с массой тела до 15 кг установлена модель Celsite Babyport 4,5 french (рис. 6), у детей старшего возраста и массой 20–35 кг — Celsite port 6,5 french. Устройства просты в эксплуатации, не ограничивают ежедневную активность ребенка. За 2 года использования порт-систем не отмечено случаев тромбоза или инфицирования. Для минимизации болевых ощущений, связанных с пункцией порта, применяют аппликацию местного анестетика в месте прокола кожи. Также большим преимуществом является относительная свобода движений ребенка во время инфузии, т. к. игла надежно фиксируется к коже над портом (рис. 7).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФЗТ является эффективным методом лечения соматических изменений органов и тканей в структуре МПС. В ходе работы определены клинично-биохимические признаки, являющиеся маркерами доказательства эффективности влияния ФЗТ на соматическое состояние детей — это снижение экскреции ГАГ мочи, уменьшение размеров печени и селезенки. На фоне лечения отмечалась стабилизация процесса: не зарегистрировано признаков нарастания степени поражения сердца (гипертрофической кардиомиопатии), отсутствует достоверная положительная и/или отрицательная динамика. Такие же данные получены по поражению опорно-двигательного аппарата (суставов). На динамику показателей психомоторного развития ФЗТ влияния не оказывает. Заболевание продолжает прогрессировать, что выражается в снижении социального коэффициента в первые 6 мес лечения. Полученные данные можно объяснить невозможностью проникновения ферментных препаратов через гематоэнцефалический барьер. Однако, по субъективному мнению родителей, согласно результатам анкетирования, отмечено улучшение самочувствия, поведения, дыхания, прекращение ночных апноэ у детей.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tolar J., Grewal S.S., Bjoraker K.J., Whitley C.B., Shapiro E.G., Charnas L., Orchard P.J. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 531–535.
2. D'Aco K., Underhill L., Rangachari L., Arn P., Cox G.F., Giugliani R., Okuyama T., Wijburg F., Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171: 911–919.
3. Platt F.M., Neises G.R., Reinkensmeier G., Townsend M.J., Perry V.H., Proia R.L., Winchester B., Dwek R.A., Butters T.D. Prevention of lysosomal storage in Tay-Sachs mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *Science.* 1997; 276: 428–431.
4. Jeyakumar M., Butters T.D., Cortina-Borja M., Hunnam V., Proia R.L., Perry V.H., Dwek R.A., Platt F.M. Delayed symptom onset and increased life expectancy in Sandhoff disease mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *Proceed. Nat. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 6388–6393.
5. Andersson U., Smith D., Jeyakumar M., Butters T.D., Borja M.C., Dwek R.A., Platt F.M. Improved outcome of N-butyldeoxygalactonojirimycin-mediated substrate reduction therapy in a mouse model of Sandhoff disease. *Neurobiol. Dis.* 2004; 16: 506–515.
6. Cox T., Lachmann R., Hollak C., Aerts J., Van Weely S., Hrebicek M., Platt F., Butters T., Dwek R., Moyses C., Gow I., Elstein D., Zimran A. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet.* 2000; 355: 1481–1485.
7. Piotrowska E., Jakobkiewicz-Banecka J., Baranska S., Tylki-Szymanska A., Czartoryska B., Wegrzyn A., Wegrzyn G. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14 (7): 846–852.
8. Kingma S.P., Wagemans T., Lilst L., Wijburg F.A., van Vlies N. Genistein increases glycosaminoglycan levels in mucopolysaccharidosis type I cell models. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2014; in press.
9. Kim K.H., Dodsworth C., Paras A., Burton B.K. High dose genistein aglycone therapy is safe in patients with mucopolysaccharidoses involving the central nervous system. *Mol. Genet. Metab.* 2013; 109 (4): 382–385.
10. Di Ferrante N., Nichols B.L., Knudson A.G., McCredie K.B., Singh J., Donnelly P.V. Mucopolysaccharide-storage diseases: corrective activity of normal human serum and lymphocyte extracts. *Birth Defects. Orig. Article Ser.* 1973; 9: 31–40.
11. Fratantoni J.C., Hall C.W., Neufeld E.F. Hurler and Hunter syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts. *Science.* 1968; 162: 570–572.
12. Wiesmann U.N., Rossi E.E., Herschkowitz N.N. Treatment of metachromatic leukodystrophy in fibroblasts by enzyme replacement. *New Engl. J. Med.* 1971; 284: 672–673.
13. Kihara H., Porter M.T., Fluharty A.L. Enzyme replacement in cultured fibroblasts from metachromatic leukodystrophy. *Birth Defects. Orig. Article Ser.* 1973; 9: 19–26.
14. Church H., Tylee K., Cooper A., Thornley M., Mercer J., Wraith E., Carr T., O'Meara A., Wynn R.F. Biochemical monitoring after haemopoietic stem cell transplant for Hurler syndrome (MPSIH): implications for functional outcome after transplant in metabolic disease. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39: 207–210.
15. Souillet G., Guffon N., Maire I., Pujol M., Taylor P., Sevin F., Bleyzac N., Mulier C., Durin A., Kebaili K., Galambrun C., Bertrand Y., Froissart R., Dorche C., Gebuhrer L., Garin C., Berard J., Guibaud P. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 1105–1117.
16. Vellodi A., Young E.P., Cooper A., Wraith J.E., Winchester B., Meaney C., Ramaswami U., Will A. bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch. Dis. Childhood.* 1997; 76: 92–99.
17. Peters C., Shapiro E.G., Anderson J., Henslee-Downey P.J., Klemperer M.R., Cowan M.J., Saunders E.F., deAlarcon P.A., Twist C., Nachman J.B., Hale G.A., Harris R.E., Rozans M.K., Kurtzberg J., Grayson G.H., Williams T.E., Lenarsky C., Wagner J.E., Krivit W. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood.* 1998; 91: 2601–2608.
18. Vellodi A., Young E., Cooper A., Lidchi V., Winchester B., Wraith J.E. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1999; 22 (5): 638–648.
19. Valayannopoulos V., Wijburg F.A. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50 (Suppl. 5): 49–59.
20. O'Brien J.S., Miller A.L., Loverde A.W., Veath M.L. Sanfilippo disease type B: enzyme replacement and metabolic correction in cultured fibroblasts. *Science.* 1973; 181: 753–755.
21. Desnick R.J., Schuchman E.H. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annu Rev. Genomics Hum. Genet.* 2012; 13: 307–335. Doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163739.
22. Vera M., Le S., Kan S.H., Garban H., Naylor D., Mlikotic A., Kaitila I., Harmatz P., Chen A., Dickson P. Immune response to intrathecal enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I patients. *Pediatr. Res.* 2013; 74 (6): 712–720.
23. Ehler K., Frosch M., Fehse N., Zander A., Roth J., Vormoor J. Farber disease: clinical presentation, pathogenesis and a new approach to treatment. *Pediatr. Rheum. Online J.* 2007; 5: 15.
24. Simonaro C., Froberg M., Ge Y., Menq F., Schuchman E. A 63: treatment of arthritis in animal models of the mucopolysaccharidoses using a novel anti-inflammatory drug, pentosan polysulfate. *Arthritis Rheum.* 2014; 66 (Suppl. 11): 93.
25. Ortolano S., Vieitez I., Navarro C., Spuch C. Treatment of lysosomal storage diseases: recent patents and future strategies. *Rec. Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.* 2014; 8 (1): 9–25.
26. Baldo G., Giugliani R., Matte U. Gene delivery strategies for the treatment of mucopolysaccharidoses. *Exp. Opin. Deliv.* 2014; 11 (3): 449–59.
27. Tardieu M., Zerah M., Husson B., de Bournonville S., Deiva K., Adamsbaum C., Vincent F., Hocquemiller M., Broissand C., Furlan V., Ballabio A., Fraldi A., Crystal R., Baugnon T., Roujeau T., Heard J.M., Danos O. Intracerebrae administration of AAVrh 10 carrying human SGSH and SUMF1 cDNAs in children with MPS IIIA disease: results of a phase I/II trial. *Hum. Gene Ther.* 2014; in press.
28. Sanford M., Lo J.H. Esosulfase alfa: first global approval. *Drugs.* 2014; in press.
29. Kornfeld S. Lysosomal enzyme targeting. *Biochem. Soc. Trans.* 1990; 18 (3): 367–374.
30. Brands M.M., Hoogveen-Westerveld M., Kroos M.A., Nobel W., Ruijter G.J., Ozkan L., Plug I., Grinberg D., Vilageliu L., Halley D.J., van der Ploeg Ans T., Reuser A.J. Mucopolysaccharidosis type VI phenotypes-genotypes and antibody response to galsulfase. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2013; 8: 51.
31. Barbier A.J., Bielefeld B., Whiteman D.A., Natarajan M., Pano A., Amato D.A. The relationship between anti-idursulfatase antibody status and safety and efficacy outcomes in attenuated mucopolysaccharidosis II patients aged 5 years and older treated with intravenous idursulfase. *Mol. Genet. Metab.* 2013; 110 (3): 303–310.
32. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50 (Suppl. 5): 4–12.