

Л.А. Осипова<sup>1</sup>, Л.М. Кузенкова<sup>1,2</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1,3</sup>, А.К. Геворкян<sup>1</sup>,  
Т.В. Подклетнова<sup>1</sup>, Н.А. Маянский<sup>1</sup>, Г.В. Ревуненков<sup>1</sup>, Н.Д. Вашакмадзе<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов: одноцентровое когортное исследование

## Контактная информация:

Осипова Лилия Александровна, врач-невролог консультативного отделения КДЦ НМИЦ здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: osipova\_la@nczd.ru

Статья поступила: 05.01.2018 г., принята к печати: 26.02.2018 г.

Имеются ограниченные данные об эффективности длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) у детей с мукополисахаридозами (МПС). **Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность длительной ФЗТ у детей с МПС I, II и VI типов. **Методы.** Проанализированы результаты ФЗТ препаратами ларонидаза, идурсульфата и галсульфаза у детей с МПС I, II и VI типов, госпитализированных в федеральный научно-исследовательский центр с января 2007 по ноябрь 2016 г. Эффективность терапии оценивали по уровню нормализованной экскреции гликозаминогликанов (ГАГ) с мочой (отношение концентрации ГАГ к креатинину мочи), пересчитанному в процентах (%) превышения верхней границы нормы для соответствующего возраста. Данные о проводимой терапии и ее результатах, включая нежелательные явления, извлечены из медицинских карт стационарных больных. **Результаты.** Результаты лечения (внутривенные инфузии, интервалы между введениями от 4 до 10 сут) изучены у 33 детей (из них 5 девочек) с МПС I ( $n = 4$ ; ларонидаза в дозе 0,58 мг/кг), II ( $n = 26$ ; идурсульфата в дозе 0,5 мг/кг) и VI ( $n = 3$ ; галсульфаза в дозе 1 мг/кг) типов. На фоне ФЗТ продолжительность (медиана) 27 (14; 41) мес отмечено снижение нормализованной экскреции ГАГ с мочой с 376% (172; 791) до 54% (0; 146) превышения верхней границы возрастной нормы ( $p < 0,001$ ). Снижение нормализованной экскреции ГАГ ниже верхней границы возрастной нормы установлено у 12/33 (36%) пациентов. Связанные с ФЗТ нежелательные явления определены у 12 больных, в 1 случае потребовалось двукратное временное прекращение терапии. Впервые описано развитие на фоне ФЗТ нефротического синдрома у 2 пациентов с тяжелой формой МПС II. **Заключение.** Длительная ФЗТ у детей с МПС I, II и VI типов характеризуется приемлемой эффективностью и безопасностью.

**Ключевые слова:** дети, мукополисахаридоз, ферментозаместительная терапия, ларонидаза, идурсульфата, галсульфаза, гликозаминогликаны.

**(Для цитирования:** Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Маянский Н.А., Ревуненков Г.В., Вашакмадзе Н.Д. Эффективность и безопасность ферментозаместительной терапии у детей с мукополисахаридозами I, II и VI типов: одноцентровое когортное исследование. *Вопросы современной педиатрии.* 2018; 17 (1): 76–84. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1858)

## ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — группа наследственных лизосомных болезней накопления, развивающихся вследствие функционального дефицита специфических ферментов — участников процесса катаболизма гликозаминогликанов (ГАГ). Последние являются компонентами экстраклеточного матрикса, присутствующего во всех тканях организма человека [1]. Частота встречаемости всех типов МПС варьирует в различных странах и регионах, составляя в среднем 1/25 000–52 000 новорожденных [1]. Для тяжелых форм МПС I, II, VII типов и МПС III типа характерно первичное поражение центральной нервной систе-

мы с регрессом когнитивных и двигательных функций, нарушениями поведения [2]. Выраженность и скорость прогрессирования клинических проявлений МПС со стороны различных систем и органов варьирует в значительной степени, отражая характерный для лизосомных болезней накопления клинический континуум. Причиной смерти пациентов с МПС в основном являются дыхательная и/или сердечная недостаточность [1–3].

В последние 15 лет для лечения экстраневральных проявлений МПС были зарегистрированы рекомбинантные ферментные препараты для специфического замещения дефектного белка [4]. Ферментозаместительная

терапия (ФЗТ) в настоящее время доступна для пациентов с МПС I (ларонидаза), II (идурсульфазы), IV (элосульфазы альфа, в России не зарегистрирована) и VI (галсульфазы) типов [4–6]. Пререгистрационные I/II [7–9] и II/III [10–12] фазы, а также открытые продолженные долгосрочные клинические исследования ФЗТ у больных с МПС I, II и VI типов [13–15] продемонстрировали уменьшение гепатоспленомегалии, улучшение/стабилизацию показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и показателей апноэ сна, повышение переносимости физических нагрузок, увеличение объема движений в суставах, уменьшение экскреции ГАГ с мочой, уменьшение выраженности болевого синдрома. Однако, за исключением I/II фазы рандомизированного двойного слепого исследования галсульфазы, включавшего только пациентов детского возраста (от 7 до 16 лет) [9], все выводы об эффективности и безопасности ФЗТ основаны на анализе данных смешанных групп пациентов, состоящих из детей в возрасте старше 5 лет и взрослых. Кроме того, во II/III фазу основного исследования [10] и в долгосрочное исследование ларонидазы [13], а также во все исследования идурсульфазы [8, 11, 14] были включены только пациенты с сохранными когнитивными функциями в связи с необходимостью выполнения тестов ФВД и 6-минутной ходьбы. Регистрационная информация о лечении пациентов с МПС II типа в возрасте до 5 лет отсутствует [16]. В связи с высокой стоимостью ФЗТ учреждениям здравоохранения, оказывающим помощь пациентам с МПС в различных странах, необходимо обеспечить точное определение и документирование эффекта лечения с целью оптимального распределения доступных ресурсов [17].

**Цель исследования:** изучить эффективность и безопасность длительной ферментозаместительной терапии у детей с МПС I, II и VI типов.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено одноцентровое когортное исследование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:*

- дети в возрасте до 18 лет с диагностированными МПС I, II и VI типов;
- наличие данных о динамике на фоне ФЗТ экскреции ГАГ с мочой;
- непрерывная ФЗТ (пропуск не более 3 инфузий подряд).

### Диагностические критерии

Диагноз МПС I типа устанавливали на основании подтвержденного дефицита альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах крови, МПС VI типа — дефицита N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазы в лейкоцитах крови, МПС II типа — дефицита идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах и/или плазме крови и результатов молекулярно-генетического метода исследования [2, 3].

### Условия проведения

В исследовании учитывали данные, полученные из медицинских карт стационарных больных с МПС I, II и VI типов, госпитализированных в отделение психоневрологии и психосоматической патологии и отделение восстановительного лечения для детей с болезнями сердечно-сосудистой системы Научного центра здоровья детей, НЦЗД (в настоящее время Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва) в период с января 2007 по ноябрь 2016 г.

### Исходы исследования

*Основной исход исследования:* уровень экскреции ГАГ с мочой.

Lilija A. Osipova<sup>1</sup>, Ludmila M. Kuzenkova<sup>1, 2</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 3</sup>, Anait K. Gevorkyan<sup>1</sup>, Tatiana V. Podkletnova<sup>1</sup>, Nikolay A. Mayanskiy<sup>1</sup>, Grigoriy V. Revunenkov<sup>1</sup>, Nato D. Vashakmadze<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Efficacy and Safety of Enzyme Replacement Therapy in Children with Mucopolysaccharidosis Type I, II, and VI: A Single-Center Cohort Study

**Background.** There are limited data on the efficacy of long-term enzyme replacement therapy (ERT) in children with mucopolysaccharidosis (MPS). **Objective.** Our aim was to study the efficacy and safety of long-term ERT in children with MPS type I, II, and VI. **Methods.** We analyzed the results of ERT with laronidase, idursulfase, and galsulfase in children with MPS type I, II, and VI admitted to the federal research center from January 2007 to November 2016. The response rate was assessed by the level of normalized urinary excretion of glycosaminoglycans (GAGs) (the ratio of GAGs concentration to urine creatinine) recalculated in percent (%) exceedance of the upper limit of normal for the corresponding age. Data on the administered therapy and its results, including adverse events, is extracted from the medical records of in-patients. **Results.** The results of treatment (intravenous infusions, intervals between administrations from 4 to 10 days) were studied in 33 children (5 of them were girls) with MPS type I ( $n = 4$ ; laronidase at a dose of 0.58 mg/kg), II ( $n = 26$ ; idursulfase at a dose of 0.5 mg/kg), and VI ( $n = 3$ ; galsulfase at a dose of 1 mg/kg). A decrease in the normalized urinary excretion of GAGs from 376% (172; 791) to 54% (0; 146) exceedance of the upper limit of normal for the age ( $p < 0.001$ ) was noted in the course of ERT lasting (median) 27 (14; 41) months. A decrease in the normalized GAGs excretion below the upper limit of normal for the age was established in 12/33 (36%) patients. ERT-associated adverse events were identified in 12 patients; one case required a two-fold therapy interruption. The development of nephrotic syndrome in the course of ERT in patients with severe MPS II was first described. **Conclusion.** Long-term ERT in children with MPS type I, II, and VI is characterized by acceptable efficacy and safety.

**Key words:** children, mucopolysaccharidosis, enzyme replacement therapy, laronidase, idursulfase, galsulfase, glycosaminoglycans.

(For citation: Osipova Lilija A., Kuzenkova Ludmila M., Namazova-Baranova Leyla S., Gevorkyan Anait K., Podkletnova Tatiana V., Mayanskiy Nikolay A., Revunenkov Grigoriy V., Vashakmadze Nato D. Efficacy and Safety of Enzyme Replacement Therapy in Children with Mucopolysaccharidosis Type I, II, and VI: A Single-Center Cohort Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2018; 17 (1): 76–84. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1858)

*Дополнительные исходы исследования:* наличие гипертрансаминаземии, гепато- и спленоомегалии, степень регургитации на клапанах сердца, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), связанные с инфузией ферментного препарата нежелательные явления.

#### Анализ в подгруппах

Дополнительный анализ исходов исследования проведен в подгруппах пациентов с МПС II типа, у которых ФЗТ была начата в возрасте до или после 60 мес жизни.

#### Методы регистрации исходов

Данные о результатах обследования детей (анализ мочи, крови, ультразвуковые исследования) и информация о нежелательных явлениях извлечены из медицинских карт стационарных больных.

**Экскреция ГАГ с мочой.** В качестве лабораторного маркера успешности терапии учитывался показатель экскреции ГАГ с мочой [7–9]. Определение ГАГ в моче проводилось в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии НЦЗД. Содержание ГАГ определялось в разовой утренней порции мочи количественным методом с использованием диметил-метиленового синего. Рассчитывали нормализованное содержание ГАГ как отношение абсолютной концентрации ГАГ к концентрации креатинина в образце мочи, выраженное в мг/ммоль креатинина. Так как в норме экскреция ГАГ с мочой снижается с возрастом [18], использовали выраженный в процентах (%) показатель превышения нормализованными значениями ГАГ у больных верхней границы нормы для соответствующего возраста:

- < 42 мг/ммоль креатинина для детей в возрасте 0–12 мес;
- < 25 мг/ммоль — в возрасте 1 года;
- < 19 мг/ммоль — в возрасте 2–3 лет;
- < 16 мг/ммоль — в возрасте 4–7 лет;
- < 13 мг/ммоль — в возрасте 8–14 лет;
- < 6 мг/ммоль — в возрасте  $\geq$  15 лет [18].

Например, если у ребенка в возрасте 6 мес нормализованное содержание ГАГ составляло 80 мг/ммоль креатинина, превышение верхней границы нормы (в%) рассчитывалось как  $(80 - 42)/42 \times 100\%$  и было равно 91%, где 42 — верхняя граница нормализованного значения экскреции ГАГ для соответствующего возраста.

**Трансаминазы.** Определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) выполнено в централизованной клинико-диагностической лаборатории НЦЗД. Из анализа исключали данные об активности АЛТ и АСТ в период острых инфекционных заболеваний, а также случаи впервые выявленного повышения активности трансаминаз (АЛТ > 40 Ед/л, АСТ > 42 Ед/л) на фоне введения антиэпилептической терапии. Активность трансаминаз изучали у пациентов с МПС I и II типа в связи с отсутствием динамических данных у детей с МПС VI типа. У каждого из пациентов, включенных в анализ динамики показателей трансаминаз, было проведено минимум по одному биохимическому анализу крови до (после госпитализации в НЦЗД, но до первой инфузии) и на фоне ФЗТ.

**Ультразвуковое исследование.** УЗИ органов брюшной полости и эхокардиография (ЭхоКГ) сердца выполнены в отделении ультразвуковой диагностики консультативно-диагностического центра и в отделении ультразвуковой диагностики НИИ педиатрии НЦЗД. Для целей исследования учитывали переднезадние и верхне-нижние размеры правой и левой долей печени, а также

длину и ширину селезенки [19, 20]. Из данных ЭхоКГ фиксировали показатели толщины МЖП и ЗСЛЖ в диастолу, а также степень регургитации на клапанах сердца (от 0-й до 4-й степени) [19, 21]. На основании полученных данных рассчитывали процент (%) превышения значениями толщины МЖП и ЗСЛЖ пациентов таковых у здоровых детей с соответствующим весом тела. В качестве верхней границы нормы для здоровых детей принимали значения выборочного среднего плюс одно стандартное отклонение (согласно [20]).

**Оценка нежелательных явлений.** Обусловленные инфузией нежелательные явления были определены как события, связанные со здоровьем пациентов и возникшие в день процедуры (на фоне инфузии или после ее окончания) или на следующие сутки, и, возможно или вероятно, связанные с введением препарата для ФЗТ [22]. Информация о нежелательных явлениях извлекалась из медицинских карт стационарных больных.

#### Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом НЦЗД (протокол № 11 совместного заседания Ученого совета и локального независимого этического комитета от 17 декабря 2013 г.).

#### Статистический анализ

##### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

##### Методы статистического анализа данных

Анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных показателей использовали значения медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения порядковых и количественных показателей двух связанных групп (пациенты с МПС в различные временные периоды) использовали критерий Вилкоксона. Сравнение частот бинарных признаков в двух связанных группах проводилось с использованием критерия МакНемара. Сравнение порядковых и количественных показателей двух независимых групп (дети с МПС II типа, у которых ФЗТ была начата в возрасте до или после 5 лет) проводили с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика выборки

В исследование включено 33 ребенка (из них 5 девочек) с подтвержденным диагнозом МПС I, II и VI типов:

- 2 — с МПС I, синдромом Гурлер (МПС IГ);
- 1 — с МПС I, синдромом Гурлер–Шейе (МПС IГ/Ш);
- 1 — с МПС I, синдромом Шейе (МПС IШ);
- 20 — с тяжелой формой МПС II;
- 6 — с легкой формой МПС II;
- 3 — с МПС VI.

Возраст первого поступления в НЦЗД варьировал от 3 мес до 16 лет 1 мес, медиана 4 года 1 мес (2 года 7 мес; 8 лет 1 мес). Продолжительность наблюдения за пациентами после первой госпитализации в НЦЗД составляла от 1 мес до 8 лет 9 мес, медиана 2 года 10 мес (1 год 7 мес; 5 лет 6 мес).

**Ферментозаместительная терапия.** Пациенты с МПС I типа получали ФЗТ препаратом ларонидаза в дозе 0,58 мг/кг массы тела еженедельно внутривенно, пациенты с МПС II — препаратом идурсульфаза в дозе 0,5 мг/кг еженедельно внутривенно, пациенты с МПС VI — препаратом галсульфаза в дозе 1 мг/кг еже-

недельно внутривенно. Допускались интервалы между введениями от 4 до 10 дней. Данные о премедикации для настоящего исследования не фиксировали. Возраст начала ФЗТ варьировал от 6 до 193 мес, медиана 69 (36; 103) мес. Медиана продолжительности непрерывной ФЗТ для всех пациентов на момент последнего наблюдения в НЦЗД ( $n = 33$ ) составляла 34 мес (18; 57) — от 2 нед (2 инфузий) до 93 мес.

### Основные результаты исследования

#### Экскреция ГАГ с мочой на фоне ФЗТ

Анализ динамики экскреции ГАГ (нормализованной по креатинину) с мочой на фоне ФЗТ выполнен у 33 детей (табл. 1). При продолжительности ФЗТ от 1 до 90 мес, медиана 27 мес (14; 41), было установлено статистически значимое снижение уровня экскреции ГАГ в общей группе больных: медиана разницы значений ГАГ до и на фоне ФЗТ составила 345% (95% доверительный интервал 275–614%). Снижение нормализованной экскреции ГАГ с мочой ниже верхней границы возрастной нормы установлено у 12/33 (36%) пациентов.

Среди пациентов с МПС II типа ФЗТ препаратом идурсульфаза в возрасте до 60 мес была начата у 14 детей (у 10 — с тяжелой формой, у 4 — с легкой формой), после 60 мес — у 12 пациентов (у 10 — с тяжелой формой, у 2 — с легкой формой). Из сравнительного анализа

динамики ГАГ на фоне ФЗТ было исключено 7 пациентов, у которых первое значение уровня экскреции ГАГ было получено после начала ФЗТ. На фоне сопоставимой по продолжительности ФЗТ в обеих подгруппах было достигнуто примерно одинаковое снижение экскреции ГАГ с мочой (табл. 2).

### Дополнительные результаты исследования

#### Динамика гипертрансаминаземии на фоне ФЗТ.

Активность АЛТ и АСТ до и на фоне ФЗТ была определена у 30 пациентов: у 2 с МПС IG, у 1 с МПС IG/Ш, у 1 с МПС IШ, у 20 с тяжелой формой МПС II, у 6 с легкой формой МПС II. Исходно гипертрансаминаземия по АЛТ была установлена у 20/30 (67%) больных, по АСТ — у 19/30 (63%). В результате ФЗТ, продолжительность которой составила от 2 нед до 93 мес, медиана 32 мес (18; 64), высокие значения АЛТ сохранились у 4/30 (13%) больных, высокие значения АСТ — также у 4/30 (13%). Появление новых случаев гипертрансаминаземии (т. е. у больных с исходно нормальной активностью трансаминаз) на фоне терапии не отмечено. Интересно, что у 2 пациентов (1 мальчика с МПС IG/Ш и 1 мальчика с МПС II) до начала ФЗТ на фоне повышенных АЛТ и АСТ по УЗИ отмечалось расширение вен печени, свидетельствующее о наличии в ней застойных явлений, возникших на фоне недостаточности кровообращения и, вероятно, частично обуславливающих

**Таблица 1.** Динамика показателей экскреции ГАГ с мочой у детей с МПС на фоне ФЗТ

**Table 1.** Dynamics of urinary GAGs excretion in children with MPS in the course of ERT

Показатели	Исходно*, $n = 33$	На фоне ФЗТ**, $n = 33$	$p$
Возраст на момент взятия образца мочи, мес мин–макс	57 (30; 95) 6–192	119 (63; 136) 13–208	0,001
Нормализованная экскреция ГАГ, %*** мин–макс	376 (172; 791) 21–1989	54 (0; 146) 0–440	0,001

*Примечание.* \* — точка, соответствующая времени первого взятия мочи для определения экскреции ГАГ (у 8 пациентов анализ мочи был выполнен после начала ФЗТ: у 4 пациентов с МПС II — после 1-й инфузии идурсульфазы, у 1 пациента с МПС II — после 1 мес терапии идурсульфазой, у 1 пациента с МПС II — после 3 мес ФЗТ, у 1 пациента с МПС II — после 5 мес ФЗТ, у 1 пациентки с МПС VI — после 6 мес ФЗТ); \*\* — через 27 мес (14; 41), мин — 1, макс — 90 мес ФЗТ; \*\*\* — величина превышения значениями ГАГ больных с МПС верхней границы нормы для соответствующего возраста (пример расчета см. раздел Методы). МПС — мукополисахаридоз, ФЗТ — ферментозаместительная терапия, ГАГ — гликозаминогликаны.

*Note.* \* — the time point corresponding to the time of the first urine sampling to determine GAGs excretion (in 8 patients, the urine analysis was performed after the onset of ERT: in 4 patients with MPS II — after the first infusion of idursulfase, in 1 patient with MPS II — after 1 month of idursulfase therapy, in 1 patient with MPS II — after 3 months of ERT, in 1 patient with MPS II — after 5 months of ERT, in 1 patient with MPS VI — after 6 months of ERT); \*\* — after 27 months (14; 41), min — 1, max — 90 months of ERT; \*\*\* — the exceedance of the upper limit of normal for the corresponding age by GAGs values of patients with MPS (for an example of calculation, see Methods). МПС (MPS) — mucopolysaccharidosis, ФЗТ (ERT) — enzyme replacement therapy, ГАГ (GAGs) — glycosaminoglycans.

**Таблица 2.** Показатели экскреции ГАГ у детей с МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте до и после 60 мес

**Table 2.** GAGs excretion rates in children with MPS II who started to receive ERT at the age under and above 60 months

Показатели	Начало ФЗТ		$p$
	До 60 мес, $n = 11^*$	После 60 мес, $n = 8^{**}$	
Возраст начала ФЗТ, мес	36 (28; 50)	99 (70; 149)	0,001
Продолжительность ФЗТ, мес	27 (8; 64)	29 (24; 41)	1,000
Нормализованная экскреция ГАГ (исходно), % <sup>#</sup>	398 (253; 791)	448 (209; 953)	0,934
Нормализованная экскреция ГАГ (на фоне ФЗТ), % <sup>##</sup>	94 (0; 146) <sup>§</sup>	22 (0; 203) <sup>§§</sup>	0,837

*Примечание.* \* — из них 8 пациентов с тяжелой формой, 3 — с легкой формой, \*\* — из них 7 пациентов с тяжелой формой, 1 — с легкой формой; <sup>#</sup> — точка, соответствующая времени первого взятия мочи для определения экскреции ГАГ, <sup>##</sup> — через указанный для показателя «продолжительность ФЗТ» период; <sup>§</sup> —  $p = 0,003$ , <sup>§§</sup> —  $p = 0,05$  в сравнении с исходным значением показателя. МПС — мукополисахаридоз, ФЗТ — ферментозаместительная терапия, ГАГ — гликозаминогликаны.

*Note.* \* — 8 patients of them with a severe form, 3 — with a mild form, \*\* — 7 patients of them with a severe form, 1 — with a mild form; <sup>#</sup> — the time point corresponding to the time of the first urine sampling to determine GAGs excretion, <sup>##</sup> — after the period specified for the Duration of ERT indicator; <sup>§</sup> —  $p = 0.003$ , <sup>§§</sup> —  $p = 0.05$  as compared to the initial value of the indicator. МПС (MPS) — mucopolysaccharidosis, ФЗТ (ERT) — enzyme replacement therapy, ГАГ (GAGs) — glycosaminoglycans.

гипертрансаминаземию. На фоне ФЭТ у обоих пациентов отмечалась нормализация размера печеночных вен и показателей трансаминаз. У остальных пациентов гипертрансаминаземия не сопровождалась застойными явлениями по данным УЗИ печени.

**Динамика размеров печени и селезенки на фоне ФЭТ.** Анализ динамики гепато- и спленомегалии до и на фоне ФЭТ, продолжительность которой к моменту последнего обследования составляла от 4 до 75 мес, медиана 32 мес (17; 44), проведен у 27 пациентов: у 1 с МПС IШ, у 19 с тяжелой формой МПС II, у 5 с легкой формой МПС II, у 2 с МПС VI. Возраст начала терапии варьировал от 6 до 176 мес, медиана 54 мес (35; 95). Исходно гепатомегалия имела место у 25/27 (93%) больных. На фоне ФЭТ у 11/27 (41%) детей отмечалась нормализация размеров печени, у 14/27 (52%) гепатомегалия сохранялась, у 2/27 (7%) гепатомегалия впервые появилась на фоне ФЭТ (в сравнении с исходным показателем  $p = 0,027$ ). Спленомегалия исходно была выявлена у 21 (78%) из 27 больных; на фоне ФЭТ у 9/27 (33%) пациентов отмечалась нормализация размеров селезенки, у 12/27 (44%) — сохранение спленомегалии, у 6/27 (22%) — сохранение нормальных размеров селезенки; новых случаев спленомегалии не зафиксировано ( $p = 0,008$ ).

Из 14 пациентов с МПС II (10 — с тяжелой, 4 — с легкой формой), начавших ФЭТ в возрасте до 60 мес, медиана 35 мес (20; 46), мин — 6 мес, макс — 54 мес, до начала терапии гепатомегалия была у 12 детей, спленомегалия — у 11. На фоне ФЭТ, продолжительность которой составила от 4 до 75 мес, медиана 27 мес (7; 61), гепатомегалия определялась у 11 больных (у 2 — впервые зафиксированное увеличение размеров печени), спленомегалия сохранялась у 6.

Из 10 пациентов с МПС II (9 — с тяжелой, 1 — с легкой формой), начавших ФЭТ в возрасте после 60 мес, медиана 93 мес (70; 119), мин — 65 мес, макс — 176 мес, до начала терапии гепатомегалия была у всех, спленомегалия — у 9. На фоне ФЭТ, продолжительность которой составила от 4 до 70 мес, медиана 33 мес (21; 44), гепатомегалия сохранялась у 4, спленомегалия — у 5.

**Динамика ЭхоКГ-характеристик на фоне ФЭТ.** Анализ данных ЭхоКГ исследования выполнен у 31 больного: у 1 с МПС IГ/Ш, у 1 с МПС IШ, у 20 с тяжелой формой МПС II, у 6 с легкой формой МПС II, у 3 с МПС VI. Установлено, что на фоне ФЭТ, медиана продолжитель-

ности которой составила 32 мес (18; 44), изменений регургитации на клапанах сердца (кроме аортального клапана), а также изменений толщины МЖП и ЗСЛЖ не происходило (табл. 3).

**Показатели ЭхоКГ у пациентов с МПС II, начавших ФЭТ до 60 мес и после 60 мес.** В группе пациентов, начавших ФЭТ в возрасте старше 60 мес, статистически значимых изменений регургитации ни на одном из клапанов сердца на фоне ФЭТ не произошло. У пациентов, начавших ФЭТ в возрасте до 60 мес, статистически значимое нарастание регургитации отмечено на аортальном клапане (табл. 4). Статистически значимое уменьшение толщины МЖП отмечено только в группе пациентов, начавших терапию в возрасте старше 60 мес, что обусловлено наличием гипертрофии МЖП до начала ФЭТ у 8 пациентов в данной группе. Толщина ЗСЛЖ у больных в сравниваемых группах не различалась не только исходно, но и на фоне ФЭТ. Статистически значимых различий в динамике степени регургитации на клапанах сердца и толщины МЖП и ЗСЛЖ между пациентами с МПС II, начавшими терапию до и после 60 мес, не отмечено (см. табл. 4).

#### Нежелательные явления

Связанные с инфузией нежелательные явления отмечались у 12/33 (36%) пациентов, получавших ФЭТ ларонидазой, идурсульфазой или галсульфазой. Среди нежелательных явлений, связанных с инфузией, были судороги (у 3), тремор (у 3), эмоциональное возбуждение (у 3), повышение артериального давления (у 3), тахикардия (у 1), повышение температуры тела (у 11), озноб (у 3), бронхоспазм (у 1), кашель (у 1), одышка (у 2), гиперемия лица (у 5), отек лица (у 3), онемение языка (у 1), конъюнктивит (у 1), крапивница (у 3), сыпь (у 10), кожный зуд (у 2), рвота (у 1), диарея (у 1). Все нежелательные явления, связанные с инфузией, были купированы ее приостановлением или полным прекращением, введением антигистаминных препаратов и/или глюкокортикостероидов, а также проведением другой посиндромной терапии по показаниям (парентеральными противосудорожными препаратами при судорогах, бронхолитиками и ингаляционными глюкокортикостероидами при бронхоспазме, сорбентами при диарее и т. д.). Лишь у 1 пациента с тяжелой формой МПС II нежелательные явления, связанные с инфузией, потребовали двукратного приостановления терапии на срок 9 и 19 нед соответственно.

**Таблица 3.** Динамика ЭхоКГ-показателей на фоне ФЭТ у детей с МПС I, II и VI типов  
**Table 3.** Dynamics of EchoCG indices in the course of ERT in children with MPS type I, II and VI

Показатели	До начала ФЭТ*, n = 31	На фоне ФЭТ**, n = 31	p
Регургитация, степень			
• на аортальном клапане	0 (0; 1)	1 (0; 2)	0,005
• на клапане легочной артерии	0 (0; 1)	0 (0; 0)	0,638
• на митральном клапане	1 (1; 2)	2 (1; 2)	0,179
• на трикуспидальном клапане	1 (0; 1)	0 (0; 1)	0,616
Толщина МЖП, % <sup>#</sup>	1 (0; 27)	8 (0; 15)	0,657
Толщина ЗСЛЖ, % <sup>#</sup>	0 (0; 17)	9 (0; 20)	0,269

**Примечание.** \* — у 4 пациентов первое обследование было проведено после начала ФЭТ (у 1 пациента с МПС II после 1 мес ФЭТ, у 1 пациента с МПС IГ/Ш и 1 пациента с МПС II после 2 мес, у 1 пациентки с МПС VI после 4 мес ФЭТ); \*\* — медиана продолжительности ФЭТ 32 мес (18; 44), мин — 4 мес, макс — 91 мес; <sup>#</sup> — превышение верхней границы нормы по весу (в %). МПС — мукополисахаридоз, ФЭТ — ферментозаместительная терапия, ЭхоКГ — эхокардиография, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка.

**Note.** \* — in 4 patients, the first examination was performed after the onset of ERT (in 1 patient with MPS II after 1 month of ERT, in 1 patient with MPS I/II, and 1 patient with MPS II after 2 months, in 1 patient with MPS VI after 4 months of ERT); \*\* — median ERT duration of 32 months (18; 44), min — 4 months, max — 91 months; <sup>#</sup> — exceedance of the upper limit of normal by weight (in %). MPS (MPS) — mucopolysaccharidosis, ФЭТ (ERT) — enzyme replacement therapy, ЭхоКГ (EchoCG) — echocardiography, МЖП (IVS) — interventricular septum, ЗСЛЖ (PLWV) — posterior left ventricular wall.

**Таблица 4.** Сравнение динамики регургитации на клапанах сердца и динамики толщины МЖП и ЗСЛЖ у пациентов с МПС II, начавших получать ФЗТ в возрасте до и после 60 мес

**Table 4.** Comparison of the regurgitation dynamics on heart valves and the dynamics of IVS and PLVW thickness in patients with MPS II who started to receive ERT at the age under and above 60 months

Показатели	Начало ФЗТ		p
	До 60 мес, n = 14	После 60 мес, n = 10	
Возраст начала ФЗТ, мес мин–макс	35 (20; 46) 6–54	93 (70; 119) 65–176	0,001
Продолжительность ФЗТ, мес мин–макс	27 (7; 61) 4–75	35 (21; 44) 4–91	0,845
Регургитация на аортальном клапане:			
• до начала ФЗТ	0 (0; 0)	0,5 (0; 2)	0,043
• на фоне ФЗТ	0 (0; 1)*	1 (1; 2)	0,033
• изменение	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,977
Регургитация на клапане легочной артерии			
• до начала ФЗТ	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0,977
• на фоне ФЗТ	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0,364
• изменение	0 (-1; 0)	0 (-1; 1)	0,558
Регургитация на митральном клапане			
• до начала ФЗТ	1 (0; 1)	2 (1; 2)	0,208
• на фоне ФЗТ	1,5 (1; 2)	2 (1; 2)	0,306
• изменение	0 (0; 1)	0 (-1; 1)	0,930
Регургитация на трикуспидальном клапане			
• до начала ФЗТ	0 (0; 1)	1 (0; 2)	0,640
• на фоне ФЗТ	0 (0; 1)	1 (0; 2)	0,033
• изменение	0 (-1; 0)	0 (-1; 1)	0,292
Толщина МЖП:			
• до начала ФЗТ	0 (0; 1)	37 (19; 38)	0,004
• на фоне ФЗТ	2 (0; 15)	6 (0; 11)**	0,953
• изменение	2 (0; 15)	-25 (-31; 0)	0,011
Толщина ЗСЛЖ:			
• до начала ФЗТ	0 (0; 2)	9 (0; 48)	0,169
• на фоне ФЗТ	2 (0; 11)	9 (0; 17)	0,396
• изменение	2 (-2; 11)	0 (-14; 9)	0,362

*Примечание.* В группе больных, у которых ФЗТ была начата в возрасте до 60 мес, было 10 пациентов с тяжелой формой, 4 — с легкой формой МПС II; в группе больных, у которых ФЗТ была начата в возрасте старше 60 мес, было 9 пациентов с тяжелой и 1 с легкой формой МПС II. Значения размеров МЖП и ЗСЛЖ рассчитаны в % превышения верхней границы нормы по весу. \* —  $p = 0,043$ ; \*\* —  $p = 0,024$  в сравнении с исходным значением показателя. МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МПС — мукополисахаридоз, ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

*Note.* In the group of patients who started ERT at the age under 60 months, there were 10 patients with a severe form and 4 with a mild form of MPS II; in the group of patients who started ERT at the age above 60 months, there were 9 patients with a severe form and 1 with a mild form of MPS II. Values of IVS and PLVW sizes are calculated as % exceedance of the upper limit of normal by weight. \* —  $p = 0.043$ ; \*\* —  $p = 0.024$  as compared to the initial value of the indicator. МЖП (IVS) — interventricular septum, ЗСЛЖ (PLVW) — posterior left ventricular wall, МПС (MPS) — mucopolysaccharidosis, ФЗТ (ERT) — enzyme replacement therapy.

Во время ФЗТ, кроме нежелательных явлений, которые могли быть отнесены к течению основного заболевания, у 2 пациентов с тяжелой формой МПС II, начавших лечение в возрасте 34 и 27 мес соответственно, через 14 и 15 мес от начала терапии идурсульфазой возникли лабораторные изменения в виде макро- и микрогематурии, протеинурии, гипоальбуминемии, гипопроteinемии. У первого пациента также имело место повышение артериального давления. Следует отметить, что оба пациента испытывали повторные нежелательные явления, связанные с инфузией, требующие назначения глюкокортикостероидов. У первого пациента в связи с нежелательными явлениями, связанными с инфузией, ФЗТ прерывалась дважды на сроки 10 и 19 нед. Обоим пациентам в связи с возникшими проявлениями нефротического синдрома и гематурией были назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; у первого пациента в связи с сопутствующими нежелательными явлениями, связанными с инфузией, ФЗТ была приостановлена, второму пациенту был назначен преднизолон.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Длительно проводимая ФЗТ у детей с МПС I, II и VI типов приводит к снижению нагрузки ГАГ, обратному развитию органомегалии, нивелированию синдрома цитолиза, стабилизации регургитации на клапанах сердца и стабилизации толщины миокарда. Регургитация на аортальном клапане у детей с МПС на фоне проводимой ФЗТ нарастает. Впервые описано развитие на фоне ФЗТ нефротического синдрома у 2 пациентов с тяжелой формой МПС II.

### Обсуждение основного результата исследования

Описанное в настоящем исследовании динамическое снижение уровня ГАГ на фоне ФЗТ (продолжительностью до 90 мес) у детей с МПС I, II и VI подчеркивает эффективность длительно проводимой терапии, направленной на снижение нагрузки патологическим субстратом, и представляет наиболее длительное наблюдение данного параметра у детей с МПС в настоящее время. На длительный эффект ФЗТ в отношении снижения экскреции ГАГ ранее указывали R. Parini и соавт., описавшие

динамику проявлений у 17 пациентов (дети и взрослые) с МПС II на фоне длительной (в среднем около 8 лет) ФЗТ [23]. Следует отметить, что в настоящем исследовании более половины пациентов составляли дети с нейропатическими формами МПС, что свидетельствует об эффективности ФЗТ в отношении снижения уровня патологического субстрата у пациентов детского возраста с МПС и прогрессирующим поражением ЦНС. Настоящие данные соответствуют данным С. Lampe и соавт. о снижении экскреции ГАГ в смешанной по возрасту группе пациентов с тяжелой формой МПС II на фоне ФЗТ [24].

Вместе с тем уровень ГАГ достиг нормальных значений лишь у 36% пациентов, что свидетельствует о сохранении резидуальной активности заболевания на фоне ФЗТ. Отсутствие нормализации показателя ГАГ в моче на фоне ФЗТ у пациентов с МПС показано R. Giugliani и соавт. после 53 нед терапии у 27 пациентов с МПС II, начавших ФЗТ в возрасте 1,4–7,5 лет [25]. Результаты открытого исследования ларонидазы также продемонстрировали отсутствие нормализации показателя экскреции ГАГ через 3,5 года терапии у 72% пациентов [9]. M. Kilic и соавт. указывают, что у 6 пациентов с тяжелой формой МПС VI, начавших ФЗТ в возрасте от 33 до 154 мес, ни после 6, ни после 12 мес терапии уровни ГАГ не достигли нормальных значений [26].

Данные о нарушении функции печени при МПС в литературе противоречивы и немногочисленны. Так, о повышении ферментов печени у пациентов с МПС сообщают лишь единичные публикации: на данные изменения указывали Г. Дворяковская и соавт., P. Krawiec и соавт. [27, 28]. В то же время J. Wraith и соавт. (2008) утверждают, что у пациентов с МПС II отложение ГАГ в печени не приводит к нарушению функции органа [29]. Динамика показателей трансаминаз на фоне ФЗТ у пациентов с МПС ранее в литературе не описана. Факт положительного влияния ФЗТ на показатели ферментов печени чрезвычайно важен для пациентов с данными лизосомными болезнями накопления в отношении безопасности назначения сопутствующей симптоматической медикаментозной терапии с потенциальным гепатотоксическим действием, в том числе противосудорожной терапии.

Несмотря на полученные в настоящем исследовании статистически значимые показатели нормализации размеров печени и селезенки у детей с МПС на фоне ФЗТ, сохраняющиеся гепатомегалия (у 59%) и спленомегалия (у 44%) свидетельствуют о невозможности достижения обратного развития органомегалии у всех пациентов. По нашему мнению, объяснением этому может быть факт преобладания пациентов с тяжелыми формами болезни. Предположение о генезе подобного ответа на терапию поддерживается данными литературы. Так, нормализация размеров печени описана у пациентов с более мягким в рамках непрерывного клинического континуума фенотипом [11, 12, 30]. В группах пациентов, большинство из которых относилось к более тяжелому течению заболевания, положительное влияние ФЗТ на размеры паренхиматозных органов выражено в меньшей степени [31–33].

Описания динамики патологических проявлений со стороны сердца на фоне ФЗТ у пациентов с МПС в литературе включают малое количество пациентов, в большинстве случаев основаны на наблюдении смешанных групп, состоящих из пациентов детского и взрослого возраста, и в основном не содержат статистического подтверждения полученных результатов. Данные о динамике изменений со стороны сердца на фоне длительной ФЗТ у пациентов детского возраста с МПС II в литературе имеют место в двух публикациях [33, 34].

#### **Развитие на фоне ФЗТ нефротического синдрома.**

Изменения в лабораторных данных, соответствующие нефротическому синдрому, у пациентов с МПС II на фоне ФЗТ описаны впервые. В литературе имеют место единичные описания аллоиммунной нефропатии на фоне проведения ФЗТ при других лизосомных болезнях накопления. Обратимый нефротический синдром описан у пациента с болезнью Помпе во время высокодозной экспериментальной ФЗТ рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой. Патогенетической основой данного состояния у пациента являлась подтвержденная гистологически мембранозная нефропатия с отложением в гломерулах иммунных комплексов с рекомбинантной человеческой кислой альфа-глюкозидазой [35]. Мембранозная нефропатия с положительным окрашиванием на антитела к агалсидазе, клинически проявляющаяся протеинурией, липидурией и периферическими отеками, описана у пациента с болезнью Фабри на фоне ФЗТ [36]. Развитие резистентного к стероидной терапии нефротического синдрома, артериальной гипертензии и микрогематурии на фоне аллоиммунной мембранозной нефропатии с отложением иммунных комплексов, включающих рекомбинантную человеческую арилсульфатазу В, описано у пациента с МПС VI через 19 мес после начала ФЗТ и через 1 нед после ортопедической операции [37]. Нельзя исключить, что лабораторные и клинические проявления у описанных нами пациентов также свидетельствуют об аллоиммунном поражении почек на фоне введения чужеродного рекомбинантного белка.

#### **Влияние сроков начала ФЗТ на течение МПС.**

В нашем исследовании различия между снижением уровня ГАГ в моче на фоне длительно проводимой ФЗТ у детей с МПС II, начавших получать ФЗТ до и после 60 мес, не обнаружено. Кроме того, факт выраженного снижения уровня ГАГ в моче в группе детей в возрасте до 5 лет, для которых в настоящее время идурсульфаз не зарегистрирована к применению, является чрезвычайно важным в свете доказательства эффекта терапии на снижение нагрузки патологическим субстратом у пациентов в возрасте до 5 лет. Данные Международного регистра больных с синдромом Хантера (Hunter Outcome Survey) также свидетельствуют о снижении уровня экскреции ГАГ с мочой на фоне 6 мес ФЗТ как у пациентов, начавших получать терапию после 6 лет, так и до 6 лет [31].

В настоящем исследовании показано положительное влияние ФЗТ на миокард левого желудочка в виде стабилизации толщины МЖП и ЗСЛЖ в группах пациентов с различными типами МПС, стабилизации толщины ЗСЛЖ у пациентов с МПС II различного возраста, а также в виде обратного развития гипертрофии МЖП у пациентов с МПС II, начавших ФЗТ после 60 мес, и стабилизации нормальной толщины МЖП у пациентов с МПС II, начавших ФЗТ до 60 мес. Описанное нами уменьшение гипертрофии МЖП у детей с МПС II, начавших терапию после 60 мес, сходно с ранее описанными данными о положительном влиянии ФЗТ на гипертрофию миокарда у пациентов с МПС I, II и VI, что соответствует концепции возможности обратного развития отложений ГАГ в миокарде [34, 38, 39].

Отсутствие статистически значимой динамики регургитации на клапане легочной артерии, митральном и трикуспидальном клапане у пациентов с МПС II, начавших терапию до 5 лет, а также на всех клапанах сердца у пациентов с МПС II, начавших ФЗТ после 5 лет, демонстрирует стабилизацию данных структур на фоне ФЗТ, что подтверждается данными литературы [38, 40]. С другой стороны, данная особенность может быть обусловлена недостаточным периодом наблюдения в нашем исследовании и в данных литературы.

В свете последнего предположения стоит учитывать достигающее статистической значимости нарастание регургитации на аортальном клапане на фоне ФЗТ в группе пациентов с различными типами МПС и у пациентов с МПС II, начавших ФЗТ до 5 лет. Нарастание регургитации на митральном и/или аортальном клапанах у детей и взрослых с МПС I, II и VI на фоне ФЗТ описано и, по мнению некоторых авторов, может быть объяснено бедностью васкуляризации клапанных структур [34, 39, 40].

Данные о положительной динамике в отношении экскреции ГАГ и стабилизации показателей ЭхоКГ (за исключением регургитации на аортальном клапане) у пациентов с МПС II, начавших ФЗТ до 5 лет, дополняют имеющиеся в литературе немногочисленные результаты по эффективности лечения пациентов данной группы, что является чрезвычайно важным в свете отсутствия до настоящего времени регистрационной информации о лечении пациентов данного возраста [23, 26, 33].

#### Ограничения исследования

Ограничением исследования являются его ретроспективный характер и малое число пациентов, включенных в анализ различных показателей. Учитывая редкость описываемой патологии, в сравнительный динамический анализ лабораторных и инструментальных показателей были включены пациенты с различными типами МПС, что не позволяет оценить эффективность препаратов для ФЗТ изолированно для каждого типа МПС. В связи с невозможностью вычисления объемов печени и селезенки на основании данных УЗИ не был проведен точный анализ изменения размеров данных органов на фоне ФЗТ, и суждение о динамике размеров паренхиматозных органов основано на использовании качественного бинарного признака, что могло привести к недооценке положительного влияния терапии. Большая доля пациентов с тяжелым фенотипом, включенных в исследование, не позволила провести исследования показателей выносливости и функции внешнего дыхания, являющихся важным отражением эффективности ФЗТ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании на фоне длительной ФЗТ в группе детей с различными типами МПС, большинство из которых имели тяжелый фенотип, и в группе пациентов с МПС II, начавших получать ФЗТ до 5 лет, продемонстрированы снижение экскреции ГАГ с мочой, предотвращение гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, стабилизация регургитации на клапанах сердца, кроме аортального (отмечено нарастание регургитации). У детей с МПС II, начавших получать ФЗТ после 5 лет, отмечено уменьшение гипертрофии МЖП, в группе детей с различными типами МПС наблюдалась нормализация ферментов

печени и разрешение гепато- и спленомегалии. Таким образом, подтверждена эффективность длительной ФЗТ у детей с МПС, в том числе с нейронопатическими формами, а также у детей с МПС II, начавшими терапию до 5 лет. Прогрессирование регургитации на аортальном клапане на фоне ФЗТ указывает на необходимость назначения препаратов с кардиопротекторным действием. Выявленные у 2 пациентов лабораторные признаки нефротического синдрома диктуют необходимость контроля показателей биохимического анализа крови и общего анализа мочи у всех пациентов с МПС, получающих ФЗТ.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### FINANCING SOURCE

Not specified.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

**Л. С. Намазова-Баранова** — конфликт интересов доступен по ссылке <http://pf.spr-journal.ru/jour/manager/files/НамазоваКонфинт.pdf>

**Н. А. Маянский** — получение исследовательских грантов, а также гонораров за выступление в качестве спикера от фармацевтических компаний Pfizer и GlaxoSmithKline.

**Л. М. Кузенкова, А. К. Геворкян, Т. В. Подклетнова, Н. Д. Вашакмадзе** читают лекции для компаний «Санofi Джензайм», «Шайер», «Биомарин».

**Л. А. Осипова** подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### CONFLICT OF INTERESTS

**Leyla S. Namazova-Baranova** — conflict of interests is available at <http://pf.spr-journal.ru/jour/manager/files/НамазоваКонфинт.pdf>

**Nikolay A. Mayanskiy** — receiving research grants as well as speaker fees from pharmaceutical companies Pfizer and GlaxoSmithKline.

**Ludmila M. Kuzenkova, Anait K. Gevorkyan, Tatiana V. Podkletnova, Nato D. Vashakmadze** give lectures for Sanofi Genzyme, Shayer, and BioMarin.

**Liliia A. Osipova** confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

#### ORCID

**Л. А. Осипова** <https://orcid.org/0000-0002-6545-4121>

**Л. М. Кузенкова** <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>

**Л. С. Намазова-Баранова** <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Н. А. Маянский** <https://orcid.org/0000-0001-8077-5313>

**Н. Д. Вашакмадзе** <https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Braunlin EA. *Cardiac involvement in the mucopolysaccharide disorders*. In: Moller JH, Hoffman JI, editors. *Pediatric cardiovascular medicine*. 2nd ed. NY: Wiley-Blackwell; 2012. pp. 982–991.
- Neufeld E, Muenzer J. *The mucopolysaccharidoses*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. NY: McGraw-Hill; 2001. pp. 3421–3452.
- Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:5. doi: 10.1186/1750-1172-5-5.
- Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010;33(4):589–604. doi: 10.1590/S1415-47572010005000093.

- Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, et al. Morquio A syndrome: diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev Per*. 2014;12 Suppl 1:141–151.
- Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. (In Russ).] Доступно по: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. Ссылка активна на 10.02.2018.
- Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344(3):182–188. doi: 10.1056/Nejm200101183440304.
- Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, McCandless SE, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007;90(3):329–337. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001.



9. Harmatz P, Kramer W, Hopwood J, et al. Pharmacokinetic profile of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a phase I/II study. *Acta Paediatr.* 2005;94(0):61–68. doi: 10.1080/08035320510028139.
10. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Laronidase). *J Pediatr.* 2004;144(5):581–588. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.01.046.
11. 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.
12. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): Results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics.* 2005;115(6):e681–e689. doi: 10.1542/peds.2004-1023.
13. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 2009;123(1):229–240. doi: 10.1542/peds.2007-3847.
14. 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.
15. Harmatz P, Giugliani R, Schwarz I, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr.* 2006;148(4):533–539. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.014.
16. *Elaprased (idursulfase) solution for intravenous infusion.* Cambridge: Shire Human Genetic Therapies; 2011.
17. Mehta A, Winchester B. *Lysosomal Storage Disease: A Practical Guide.* NY: Wiley-Blackwell; 2012.
18. Маянский Н.А., Блинова Т.А., Подклетнова Т.В., и др. Количественное определение гликозаминогликанов в моче у референсных индивидов и пациентов с мукополисахаридозом с помощью диметилметиленового синего // *Вопросы диагностики в педиатрии.* — 2013. — Т. 5. — № 1 — С. 21–26. [Mayansky NA, Blinova TA, Podkletnova TV, et al. Quantative determination of urinary glycosaminoglycans in reference individuals and patients with mucopolysaccharidoses by the dimethylmethylen blue assay. *Pediatric diagnostics.* 2013;5(1):21–26. (In Russ).]
19. *Детская ультразвуковая диагностика / Под общей ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина.* — М.: Видар-М; 2001. [*Detskaya ul'trazvukovaya diagnostika.* Ed by M.I. Pykov, K.V. Vatolin. Moscow: Izdatel'skii dom Vidar-M; 2001. (In Russ).]
20. *Ультразвуковая диагностика в неонатологии и педиатрии: дифференциально-диагностические критерии. Практическое руководство / Под ред. И.В. Дворяковского, Г.М. Дворяковской.* — М.: Атмосфера; 2012. — 172 с. [*Ul'trazvukovaya diagnostika v neonatologii i pediatrii: differentsial'no-diagnosticheskie kriterii. Prakticheskoe rukovodstvo.* Ed by I.V. Dvoryakovskii, G.M. Dvoryakovskaya. Moscow: Atmosfera; 2012. 172 p. (In Russ).]
21. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. *Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография.* — М.: Видар-М; 2008. [Rybakova MK, Alekhin MN, Mit'kov VV. *Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoi diagnostike. Ekho-kardiografiya.* Moscow: Vidar-M; 2008. (In Russ).]
22. Pano A, Barbier AJ, Bielefeld B, et al. Immunogenicity of idursulfase and clinical outcomes in very young patients (16 months to 7.5 years) with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):50. doi: 10.1186/s13023-015-0265-2.
23. Parini R, Rigoldi M, Tedesco L, et al. Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: up to 9 years experience with 17 patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;3:65–74. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.03.011.
24. Lampe C, Bosserhoff AK, Burton BK, et al. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(5):823–829. doi: 10.1007/s10545-014-9686-7.
25. Giugliani R, Hwu WL, Tytki-Szymanska A, et al. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4–7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2014;16(6):435–441. doi: 10.1038/gim.2013.162.
26. Kilic M, Dursun A, Coskun T, et al. Genotypic-phenotypic features and enzyme replacement therapy outcome in patients with mucopolysaccharidosis VI from Turkey. *Am J Med Genet A.* 2017;173(11):2954–2967. doi: 10.1002/ajmg.a.38459.
27. Дворяковская Г.М., Журкова Н.В., Сильнова И.В., и др. Ультразвуковая диагностика в оценке состояния внутренних органов у детей с мукополисахаридозами // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* — 2010. — № 3 — С. 34–42. [Dvoryakovskaya GM, Zhurkova NV, Sil'nova IV, et al. Ultrasound assessment of internal organs in children with mucopolysaccharidosis. *Ultrasound & functional diagnostics.* 2010; (3):34–42. (In Russ).]
28. Krawiec P, Pac-Kozuchowska E, Melges B, et al. From hypertransaminasemia to mucopolysaccharidosis IIIA. *Ital J Pediatr.* 2014;40:97. doi: 10.1186/s13052-014-0097-z.
29. 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.
30. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab.* 2007;90(2):171–180. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.08.007.
31. Muenzer J, Beck M, Giugliani R, et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med.* 2011;13(2):102–109. doi: 10.1097/GIM.0b013e318206786f.
32. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Laronidase). *Pediatrics.* 2007;120(1):e37–e46. doi: 10.1542/peds.2006-2156.
33. Tomanin R, Zanetti A, D'Avanzo F, et al. Clinical efficacy of enzyme replacement therapy in paediatric Hunter patients, an independent study of 3.5 years. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1). doi: 10.1186/s13023-014-0129-1.
34. Brands MM, Frohn-Mulder IM, Hagemans ML, et al. Mucopolysaccharidosis: Cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):227–234. doi: 10.1007/s10545-011-9444-z.
35. Hunley TE, Corzo D, Dudek M, et al. Nephrotic syndrome complicating alpha-glucosidase replacement therapy for Pompe disease. *Pediatrics.* 2004;114(4):e532–e535. doi: 10.1542/peds.2003-0988-L.
36. asn-online.org [Internet]. Lathara Z, Ambruzs JM, Cohen EP. Alloimmune membranous nephropathy in Fabry Disease. *Kidney Week 2015. Abstract Supplement [cited 2017 Oct 12].* Available from: <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/archives/>.
37. Debiec H, Valayannopoulos V, Boyer O, et al. Allo-immune membranous nephropathy and recombinant aryl sulfatase replacement therapy: a need for tolerance induction therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(4):675–680. doi: 10.1681/Asn.2013030290.
38. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, et al. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA, and VI. *Mol Genet Metab.* 2016;117(4):431–437. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.02.003.
39. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol.* 2006;98(3):416–418. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.02.047.
40. Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme (R)) therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):385–394. doi: 10.1007/s10545-012-9481-2.