

Резолюция по итогам экспертного совета

2 декабря 2023 г. в Москве при поддержке компании «Нанолек» состоялся совет экспертов на тему «Современный подход к диагностике и терапии нейропатической формы мукополисахаридоза II типа», целью которого было:

- Определить способы диагностики, критерии эффективности и безопасности лечения пациентов с нейропатической формой мукополисахаридоза II типа (МПС II), включая место препарата идурсульфата бета для интравентрикулярного способа введения в терапии указанного заболевания.

ЗАДАЧИ

1. Предложить пути оптимизации подходов к лабораторной диагностике нейропатической формы МПС II.
2. Оценить клинические маркеры нейропатической формы МПС II.
3. Определить группы пациентов для назначения идурсульфата бета интравентрикулярным способом введения в лечении пациентов с нейропатической формой МПС II.
4. Установить критерии эффективности проводимой терапии в лечении пациентов с нейропатической формой МПС II.

В ЗАСЕДАНИИ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ ЭКСПЕРТЫ:

1. Васичкина Е.С., доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующая НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний, главный внештатный специалист детский кардиолог СЗФО Минздрава России
2. Вашакмадзе Н.Д., доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФGAOY BO PИMУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, председатель
3. Воронин С.В., кандидат медицинских наук, главный врач ФГБНУ «МГНЦ им. Н.П. Бочкова», заместитель председателя профильной комиссии по медицинской генетике Минздрава России, председатель
4. Захарова Е.Ю., доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «МГНЦ им. Н.П. Бочкова»
5. Каркашадзе Г.А., кандидат медицинских наук, руководитель отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, врач-невролог
6. Кисленко А.С., врач-гастроэнтеролог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», ассистент кафедры детских болезней с курсом неонатологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова

7. Коротеев А.Л., кандидат медицинских наук, главный врач СПб ГКУЗ МГЦ, главный внештатный специалист по медицинской генетике Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга
8. Кульпанович А.И., врач-генетик, научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ГУ РНПЦ «Мать и дитя», координатор ферментозаместительной терапии мукополисахаридозов и других орфанных заболеваний в Республике Беларусь
9. Мазурова Н.В., доктор психологических наук, директор Института психологии им. Л.С. Выготского РГГУ, профессор кафедры психологии семьи и детства, эксперт ВОЗ по проблемам семьи
10. Михайлова С.В., доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна, заведующая отделением медицинской генетики РДКБ ФGAOY BO PИMУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
11. Первунина Т.М., доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры педиатрии медицинского факультета СПбГУ, главный внештатный педиатр Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
12. Решиков Д.А., врач-нейрохирург высшей категории РДКБ ФGAOY BO PИMУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ, ТИП II

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II; синдром Хантера)

является редкой X-сцепленной лизосомной болезнью накопления, вызванной изменениями в структуре гена идуронатсульфатазы (IDS) [1]. Частота заболевания МПС II колеблется от 1 на 100 тыс. до 1 на 170 тыс. новорожденных мальчиков в мире. МПС II является наиболее распространенным МПС в регионах Восточной Азии: на его долю приходится 54% пациентов с МПС в Японии, 52% на Тайване, 50% в Южной Корее и 47,4% в Восточной Азии. В Европейских регионах заболеваемость составляет не более 7,6% пациентов с диагнозом МПС на примере эпидемиологических данных из Нидерландов в период с 1970 по 1996 г. и Португалии в период с 1982 по 2001 г. [2].

МПС II относится к группе лизосомных болезней накопления и обусловлен дефицитом лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы. Его дефицит вызывает патологическое накопление двух гликозаминогликанов (ГАГ) — гепарансульфата и дерматансульфата — и дисфункцию большинства органов, включая центральную нервную систему [1].

Различают нейропатическую и ненейропатическую формы. Примерно у 75% пациентов наблюдается нейропатическая форма МПС II [3].

Нейропатическая форма МПС II

Замедление развития когнитивных функций является одним из первых симптомов, указывающих на нейропатическую форму МПС II. Отклонение в неврологическом развитии у пациентов с МПС II начинается в среднем от 1,5 лет [4].

Клинические маркеры нейропатической формы МПС II

Заподозрить нейропатическую форму МПС II на ранних этапах развития возможно на основании семейного анамнеза и ряда клинических критериев, таких как задержка или отставание психомоторного развития, поведенческие проблемы по типу гиперактивности, импульсивности, а также неспособность достичь контроля над сфинктером кишечника и мочевого пузыря. Кроме того, примерно у половины этих пациентов развивается персеверативное жевательное поведение (неконтролируемое повторение жевания), которому сопутствуют аномальная поза с открытым ртом, затруднение глотания, увеличение языка и гипертрофия десен [4]. Нередки проявления судорожного синдрома, пристальный взгляд, эпизоды миоклонии и тонико-клонических судорог. Тип припадков меняется по мере прогрессирования заболевания, на более позднем этапе возникают тонико-клонические судороги. У многих пациентов с МПС II развивается синдром обструктивного апноэ сна, наблюдаются уменьшение продолжительности парадоксальной фазы сна, ночные пробуждения, трудности с засыпанием или бессонница [5].

В последних клинических исследованиях, посвященных естественному течению нейропатической формы МПС II, обнаружены определенные предикторы и закономерности, позволяющие предположить ее развитие. Миссенс-мутации, даже если они выявлены у пациентов с нейропатической формой МПС II, будут демонстрировать меньшую степень снижения когнитивного развития, чем нонсенс-мутации, делеции и хромосомные перестройки [5]. Генотип *IDS* является сильным предиктором развития нейропатической формы. Отмечено, что генотипы *IDS p.Pro86Leu*, *p.Ser117del*, *p.Ser333Leu* потенциально связаны с развитием тяжелой нейропатической формы МПС II [6].

Лабораторная диагностика нейропатической формы МПС II

Основными методами диагностики МПС II являются биохимические и молекулярно-генетические методы исследования, а также количественный анализ ГАГ в моче [1]. Для того чтобы оценить динамику состояния пациентов с нейропатической формой МПС II на фоне интравентрикулярного введения ферментозаместительной терапии (ФЗТ), необходимы разработка и валидация методики количественного определения ГАГ в ликворе.

ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МПС II

ФЗТ является единственным патогенетическим методом лечения для пациентов с МПС II. В настоящее время для лечения детей с МПС II доступны два препарата — идурсульфаз (Элапраза, Шайер Хьюман Дженетик Терапис, Инк, США) и идурсульфаза бета (Хантераза, ООО «Нанолек», Российская Федерация), которые применяются путем еженедельной внутривенной инфузии. ФЗТ с идурсульфазой впервые одобрена в США в июле 2006 г., с идурсульфазой бета — в Республике Корея в январе 2012 г. В России идурсульфаза применяется с 2008 г., а идурсульфаза бета — с 2018 г. Эти два фермента имеют идентичные аминокислотные последовательности, полученные из гена *IDS* человека (NM_000202), но разные технологические процессы производства [7].

Патогенетическое лечение нейропатической формы МПС II

Ферментозаместительные препараты не проникают через гематоэнцефалический барьер. Доклинические

исследования показали, что идурсульфаза бета, введенная интрацеребровентрикулярно, быстро достигает паренхимы головного мозга [8]. На основании проведенных клинических исследований было доказано, что интравентрикулярное введение идурсульфазы бета является эффективной и безопасной терапией для пациентов с нейропатической формой МПС II [9].

Критерии эффективности интравентрикулярной ферментозаместительной терапии

Согласно исследованию фазы I/II (JMACCT CTR JMA-IIA00350), в котором оценивалась эффективность интрацеребровентрикулярного способа введения идурсульфазы бета у пациентов с МПС II, первичной конечной точкой являлось изменение концентрации уровня гепарансульфата в спинномозговой жидкости, а вторичной конечной точкой — изменение психологического возраста развития по Киотской шкале психологического развития (КШПР) [10]. КШПР применяется только в Японии и не валидирована в Российской Федерации, поэтому рекомендуется использовать валидированные методики оценки психологического развития детей с нейропатической формой МПС II. Рекомендуется также проводить оценку до начала терапии и каждые 6 мес после постановки на терапию.

Для пациентов в возрасте до 3 лет:

- шкала развития Мерилл-Палмер, пересмотренная (Merrill-Palmer-Revised Scale; MPR). Методика диагностирует 5 направлений: когнитивное развитие, степень владения речью и общение, уровень физической культуры, социально-эмоциональную и личную автономию, адаптивное поведение.

Для пациентов в возрасте старше 3 лет:

- международная шкала продуктивности Leiter-3 — современный тест невербального интеллекта и когнитивных функций у взрослых и детей от 3 лет и старше.

Критерии включения в исследование фазы I/II (JMACCT CTR JMA-IIA00350): пациенты мужского пола в возрасте от 1,5 до < 15 лет с подтвержденным диагнозом тяжелого МПС II и значительной задержкой развития без предшествующей трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, получавшие лечение в течение ≥ 6 мес внутривенной формой идурсульфазы. Подтвержденный диагноз «нейропатическая форма МПС II» определялся как низкая активность идуронатсульфатазы, превышение уровня уроновой кислоты в моче, а также наличие генетических мутаций, наблюдаемых при нейропатической форме МПС II [10].

Анализ долгосрочной эффективности интрацеребровентрикулярного способа введения идурсульфазы бета у пациентов с МПС II (до 5 лет применения)

Интравентрикулярное введение идурсульфазы бета приводило к среднему снижению концентрации гепарансульфата в ликворе на 72,3% от исходного уровня. Во всех возрастных группах общий возраст психологического развития увеличился в среднем на 18,6 мес за 55 мес терапии по сравнению с группой контроля (внутривенная ФЗТ). При этом в группе контроля за тот же период наблюдения отмечался регресс психологического возраста пациентов в среднем на 5,8 мес. Общий возраст психологического развития у пациентов, начавших терапию ФЗТ интравентрикулярного способа введения в возрасте до 3 лет, увеличился на 29 мес за 55 мес терапии [9].

Безопасность интравентрикулярной ферментозаместительной терапии

В ходе клинического исследования были установлены следующие нежелательные явления: тошнота, рвота, крапивница, гиперактивность, лихорадка, повышение билирубина в крови. За время исследования не было случаев прекращения терапии вследствие нежелательных явлений. Результаты показывают, что интравентрикулярное введение идурсульфазы бета хорошо переносится и может быть эффективным в предотвращении и стабилизации нарушений развития у пациентов с нейропатической формой МПС II [9].

Резервуар Оммаи

Резервуар Оммаи является удобным и надежным портом для внутрижелудочкового введения препаратов. Интравентрикулярное введение имеет существенные преимущества: препарат распределяется в цереброспинальной жидкости более равномерно, его концентрация сохраняется длительное время. Резервуар Оммаи представляет собой катетер, находящийся в просвете бокового желудочка, который соединен с помпой, расположенной подкожно на голове больного. Помпу можно многократно пунктировать тонкой иглой, чтобы получать ликвор для анализа и вводить лекарственные препараты. Эта процедура практически безболезненна и не требует наркоза даже у самых маленьких пациентов [11]. В исследовании JMACST CTR JMA-IIA00350 не наблюдалось серьезных осложнений, связанных с установкой и использованием резервуара Оммаи [9].

Регистрация

26 апреля 2021 г. было получено регистрационное удостоверение от Агентства по фармацевтическим препаратам и медицинским изделиям Японии (PMPA) для идурсульфазы бета интравентрикулярного способа введения в виде инъекций 15 мг. 15 октября 2021 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) предоставило статус орфанного препарата (ODD) для идурсульфазы бета интравентрикулярного способа введения для лечения МПС II типа в Евросоюзе (EU/3/21/251).

Финансирование

В условиях того, что идурсульфаза бета интравентрикулярного способа введения не зарегистрирована на территории Российской Федерации, возможным источником финансирования для приобретения данного препарата может выступать фонд «Круг добра».

ПРИ ПОДВЕДЕНИИ ИТОГОВ ОБСУЖДЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПРОБЛЕМ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ХАНТЕРА УЧАСТНИКАМИ БЫЛА ВЫРАБОТАНА РЕЗОЛЮЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ СЛЕДУЮЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Нейропатическая форма МПС II устанавливается на основании клинических, биохимических и молекулярно-генетических исследований и является показанием к применению интравентрикулярной терапии препаратом идурсульфаза бета.
2. Рекомендованы разработка и валидация методики количественного определения ГАГ в ликворе у пациентов с нейропатической формой МПС II.
3. Согласованы критерии эффективности идурсульфазы бета для интравентрикулярного способа введения на основании оценки психологического развития

детей с МПС II (шкалы MPR, Leiter-3) и динамики уровня ГАГ в цереброспинальной жидкости. Данные оценки необходимо проводить раз в 6–12 мес.

4. Предложена группа пациентов с нейропатической формой МПС II для назначения идурсульфазы бета для интравентрикулярного способа введения:
 - 4.1. У пациентов до 6 лет, еженедельно получающих в/в идурсульфуазу или идурсульфуазу бета ≥ 3 мес.
 - 4.2. У пациентов старше 6 лет, еженедельно получающих в/в идурсульфуазу или идурсульфуазу бета ≥ 3 мес, на основании заключения трехстороннего федерального консилиума.
5. После получения регистрационного удостоверения препарат идурсульфаза бета для интравентрикулярного способа введения необходимо включить в клинические рекомендации для лечения пациентов с МПС II: «Мукополисахаридоз, тип II» — дети.
6. Учитывая международный опыт применения препарата и важность предоставления терапии для лечения нейропатической формы МПС II, эксперты сошлись на мнении о целесообразности включения идурсульфазы бета интравентрикулярного способа введения в перечень препаратов, поддерживаемых фондом «Круг добра».

ПРЕДСЕДАТЕЛИ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

Вашакмадзе Н.Д., доктор медицинских наук, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Воронин С.В., кандидат медицинских наук, главный врач ФГБНУ «МГНЦ им. Н.П. Бочкова», заместитель председателя профильной комиссии по медицинской генетике Минздрава России

ЧЛЕНЫ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА

Васичкина Е.С., доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующая НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний, главный внештатный специалист детский кардиолог СЗФО Минздрава России

Захарова Е.Ю., доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «МГНЦ им. Н.П. Бочкова»

Каркашадзе Г.А., кандидат медицинских наук, руководитель отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, врач-невролог

Кисленко А.С., врач-гастроэнтеролог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», ассистент кафедры детских болезней с курсом неонатологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова

Коротеев А.Л., кандидат медицинских наук, главный врач СПб ГКУЗ МГЦ, главный внештатный специалист по медицинской генетике Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга

Кульпанович А.И., врач-генетик, научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ГУ РНПЦ «Мать и дитя», координатор ферментозаместительной терапии мукополисахаридозов и других орфанных заболеваний в Республике Беларусь

Мазурова Н.В., доктор психологических наук, директор Института психологии им. Л.С. Выготского РГГУ, профессор кафедры психологии семьи и детства, эксперт ВОЗ по проблемам семьи

Михайлова С.В., доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики им. акад. Л.О. Бадаляна, заведующая отделением медицинской генетики РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Первунина Т.М., доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры педиатрии медицинского факультета СПбГУ, главный внештатный педиатр Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Решиков Д.А., врач-нейрохирург высшей категории РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Martin R, Beck M, Eng C, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008;121(2):e377–e386. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-135>
2. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, et al. Presentation and treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017;5(4):295–307. doi: <https://doi.org/10.1080/21678707.2017.1296761>
3. Носко А.С., Зыков В.П., Новикова Е.Б. Алгоритм дифференциальной диагностики неврологических нарушений у пациентов с синдромом Хантера // *Поликлиника*. — 2022. — № 1. — С. 20–23. [Nosko AS, Zykov VP, Novikova EB. Algorithm of differential diagnosis of neurological disorders in patients with Hunter syndrome. *Poliklinika*. 2022;(1):20–23. (In Russ).]
4. Holt J, Poe MD, Escolar ML. Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II. *J Pediatr*. 2011;159(2):320–326.e2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.03.019>
5. Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations — Neurological signs and symptoms. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.08.009>
6. Vollebregt AAM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, et al. Genotype-phenotype relationship in mucopolysaccharidosis II: predictive power of IDS variants for the neuronopathic phenotype. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59(10):1063–1070. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.13467>
7. Kim C, Seo J, Chung Y, et al. Comparative study of idursulfase beta and idursulfase in vitro and in vivo. *J Hum Genet*. 2017;62(2):167–174. doi: [10.1038/jhg.2016.133](https://doi.org/10.1038/jhg.2016.133)
8. Calias P, Papisov M, Pan J, et al. CNS penetration of intrathecal-lumbar idursulfase in the monkey, dog and mouse: implications for neurological outcomes of lysosomal storage disorder. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e30341. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030341>
9. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, et al. Intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II: Final report of 5-year results from a Japanese open-label phase 1/2 study. *Mol Genet Metab*. 2023;140(4):107709. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107709>
10. Seo JH, Kosuga M, Hamazaki T, et al. Impact of intracerebroventricular enzyme replacement therapy in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2021;21:67–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.02.018>
11. Озеров С.С., Мельников А.В., Самарин А.Е. и др. Резервуар Оммая для проведения интравентрикулярной химиотерапии у детей с нейроонкологическими и онкогематологическими заболеваниями: история создания, техника постановки и опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 4. — С. 5–9. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-4-5-9> [Ozerov SS, Melnikov AV, Samarin AE, et al. Ommaya reservoir for intraventricular chemotherapy of children with neuro-oncological and oncohematological diseases: Design history, implantation technology, and experience gained at the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2015;14(4):5–9. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2015-14-4-5-9>]