

Е.А. Николаева, А.Н. Семячкина

МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ II ТИПА: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ



Представлены современные сведения об одной из форм лизосомных болезней накопления – мукополисахаридозе II типа (МПС 2), наследующимся по X-сцепленному рецессивному типу. Заболевание обусловлено мутацией гена *IDS* (хромосомная локализация Xq28), что ведет к дефициту фермента идуронат-2-сульфатазы и нарушению катаболизма гликозаминогликанов. МПС 2 – мультисистемное заболевание с многообразными проявлениями со стороны опорно-двигательного аппарата, нервной системы, внутренних органов, зрения и слуха и др. Проблема своевременной диагностики заболевания стала особенно актуальной после появления методов патогенетического лечения. Ферментозаместительная терапия (в РФ зарегистрированы два препарата Элапраза® и Хантераза®) в настоящее время остается единственным патогномичным методом, существенно облегчающим состояние пациентов. Обсуждается эффективность этого вида лечения. Представлены возможности, ограничения и перспективы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и других способов лечения.

Ключевые слова: дети, лизосомные болезни, мукополисахаридоз II типа, ген *IDS*, идуронат-2-сульфатаза, диагностика, ферментозаместительная терапия, Элапраза®, Хантераза®.

Цит.: Е.А. Николаева, А.Н. Семячкина. Мукополисахаридоз II типа: клинико-генетическая характеристика и патогенетическая терапия. *Педиатрия*. 2019; 98 (2): 101–106.

Е.А. Nikolaeva, А.Н. Semyachkina

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE 2: CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS AND PATHOGENETIC THERAPY

Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The article presents modern information about a type of lysosomal storage diseases – mucopolysaccharidosis type 2, inherited in the X-linked recessive type. The disease is caused by *IDS* gene mutation (Xq28 chromosomal localization), which leads to enzyme iduronate-2-sulfatase deficiency and glycosaminoglycans catabolism disorder. Mucopolysaccharidosis type 2 is a multisystem disease with multiple manifestations in musculoskeletal system, nervous system, internal organs, vision, hearing, etc. The problem of timely diagnosis of the disease has become particularly relevant after the development of pathogenetic treatment methods. Enzyme replacement therapy (two drugs Elapraze® and Hunterase® are registered in the Russian Federation) is currently the only pathognomonic method that significantly alleviates patient's

Контактная информация:

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н.,
руководитель отдела клинической генетики
Обособленного структурного подразделения
«Научно-исследовательский клинический институт
педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412, г. Москва,
ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-03-12, E-mail: enikolaeva@pedklin.ru
Статья поступила 11.02.19,
принята к печати 22.03.19.

Contact Information:

Nikolaeva Ekaterina Aleksandrovna – MD., head
of Clinical Genetics Department of the Separate
Structural Division Clinical Research Institute of
Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov
Russian National Research Medical University
Address: Russia, 125412, Moscow,
Taldomskaya str., 2
Tel.: (495) 483-03-12, E-mail: enikolaeva@pedklin.ru
Received on Feb. 11, 2019,
submitted for publication on Mar. 22, 2019.

condition. The article discusses the effectiveness of this type of treatment. It presents possibilities, limitations and prospects of hematopoietic stem cells transplantation and other treatment methods.

Keywords: children, lysosomal diseases, mucopolysaccharidosis type 2, IDS gene, iduronate-2-sulfatase, diagnostics, enzyme replacement therapy, Elapraze®, Hunterase®.

Quote: E.A. Nikolaeva, A.N. Semyachkina. Mucopolysaccharidosis type 2: clinical and genetic characteristics and pathogenetic therapy. *Pediatrics*. 2019; 98 (2): 101–106.

Лизосомные болезни накопления привлекают все большее внимание специалистов клинической медицины в силу достаточной распространенности (1:7000 новорожденных), тяжести проявлений с резким ограничением продолжительности жизни и возможности патогенетической терапии, эффективность которой напрямую зависит от возраста назначения. Мукополисахаридоз II типа (МПС 2) представляет собой X-сцепленное рецессивное наследственное заболевание данной группы, обусловленное дефицитом лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы вследствие мутации гена *IDS* (хромосомная локализация Xq28). Заболевание впервые описано в 1917 г. С. Hunter, с тех пор были предприняты многочисленные исследования для изучения этой патологии, разработки способов диагностики и лечения.

Распространенность и генетические данные. МПС 2 (синдром Хантера) в странах Европы встречается с частотой 1:77 000–1: 156 000 живых новорожденных [1], наследуется по X-сцепленному рецессивному типу, подавляющее большинство больных – мальчики. Отдельные случаи заболевания у девочек объясняются носительством мутантного гена в сочетании со структурными аномалиями хромосомы X, моносомией X или неслучайной X-инактивацией [2, 3].

Ген *IDS* имеет размер 28,3 кб и включает 9 экзонов, в которых идентифицировано около 300 мутаций [4]; более половины представляют собой точковые мутации, 25% – небольшие делеции, инсерции и мутации сайта сплайсинга, 20% – крупные перестройки, в т.ч. делеции всего гена. Нет убедительных данных о наличии часто встречающихся мутаций гена *IDS*. Не выявлено четких гено-фенотипических корреляций, однако показано, что крупные делеции гена ассоциированы с тяжестью болезни [5, 6]. Обращает внимание, что в 20% семей сибсы дискордантны по клиническим проявлениям [7].

Патогенез. Лизосомный фермент идуронат-2-сульфатаза принимает участие в катаболизме ряда гликозаминогликанов (ГАГ) – полисахаридных соединений, входящих в состав протеогликанов. ГАГ являются структурным элементом межклеточного матрикса, компонентом плазматических мембран клеток, участвуют в межклеточных взаимодействиях, играют важную роль в функционировании хрящевой ткани, роговицы и многих других тканей организма.

Идуронат-2-сульфатаза обеспечивает первый этап деградации преимущественно гепаран- и

дерматансульфатов, осуществляя гидролиз сульфатных групп [8]. Дефицит фермента приводит к чрезмерному накоплению указанных ГАГ в лизосомах клеток практически всех тканей, что обуславливает появление клинических признаков болезни.

Клиническая характеристика. МПС 2 – мультисистемное заболевание с многообразными проявлениями. В зависимости от тяжести клинической симптоматики выделяют тяжелую (60–75% случаев) и легкую формы болезни. Основным критерием разграничения служит наличие или отсутствие прогрессирующего поражения ЦНС. Ряд авторов указывает на континуум полиорганных симптомов МПС 2 от очень тяжелых до относительно легких фенотипов, отмечая, что и при легких формах постепенно происходит вовлечение ЦНС в патологический процесс [6, 9, 10].

Тяжелая форма отличается более ранней манифестацией (с 12–18 мес жизни), быстрым нарастанием выраженности клинических симптомов и заканчивается летально в возрасте 8–18 лет. При легкой форме первые признаки наблюдаются с 4 лет или позже, болезнь медленно прогрессирует, продолжительность жизни составляет около 40 лет (иногда больше) [9, 10]. Среди начальных признаков заболевания, на которые обращают внимание педиатры и родители детей: грубые черты лица, гиперактивность, расстройства сна и поведения, нарушение походки, ограничение подвижности суставов, скелетные деформации, пупочная и пахово-мошоночная грыжи, повторные вирусные инфекции (отит, ринит, назофарингит), снижение слуха [6]. Высказывалось мнение, что пациенты с тяжелой формой болезни имеют более высокие показатели массы тела при рождении, но эти сведения не получили подтверждения [11].

В развернутой стадии болезни для больных МПС 2 характерен Гурлер-подобный фенотип: грубые («гарголоидные») черты лица, запавшее переносье, выраженные надбровные дуги, толстые губы, макроглоссия, мелкие зубы, жесткие волосы, увеличение окружности головы, диспропорция скелета, короткая шея, деформации позвоночника и конечностей, укорочение и утолщение пальцев, тугоподвижность крупных и мелких суставов, пупочные и пахово-мошоночные грыжи, гипертрофия глоточной и небных миндалин, повторные отиты. Больные обычно отстают в росте. Типичны снижение слуха, дистрофия сетчатки, отек диска зрительного нерва, узелково-папулезные высыпания на

коже (особенно в области лопаток, наружных боковых поверхностей бедер и плеч), гепатоспленомегалия и сердечно-сосудистые нарушения: поражение клапанов сердца (у 60% больных), гипертрофия/дилатация левого желудочка (у 50%), сужение и/или окклюзия коронарных артерий, стеноз грудного и брюшного отделов аорты (у 30%), нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия (у 25%) [6, 12, 13]. При тяжелой форме наблюдаются выраженная умственная отсталость, эпилепсия, нарушения поведения (гиперактивность, агрессивность). На магнитно-резонансной томограмме определяются изменения белого вещества головного мозга, расширение периваскулярных пространств, компрессия спинного мозга вследствие утолщения оболочек и поперечной связки атланта [9]. Постепенно прогрессируют неврологические расстройства и формируются ортопедические осложнения, которые нарушают двигательную активность и нередко требуют оперативного вмешательства: тяжелый кифосколиоз и контрактуры суставов, карпальный туннельный синдром. Патогномоничны нарушения со стороны органов дыхания, такие как пневмонии, рестриктивные заболевания легких, обструкция верхних дыхательных путей, трахеобронхомаляция, апноэ во сне, нередко приводящее к остановке дыхания и внезапной смерти больного. Летальный исход может также наступить в результате хронической дыхательной или сердечной недостаточности [14].

Диагностика. Для диагностики используют биохимические и молекулярно-генетические методы: определение высокой почечной экскреции гепаран- и дерматансульфатов, низкой активности идуронат-2-сульфатазы в плазме крови (в т.ч. в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии), идентификация мутаций гена *IDS*. Диагноз не может устанавливаться только на основании повышенной экскреции ГАГ, это исследование используется на первом этапе диагностики для предварительного определения типа МПС (с учетом клинических данных). При выявлении низкого уровня идуронат-2-сульфатазы следует иметь в виду необходимость дифференцирования с множественной сульфатазной недостаточностью [10]. Молекулярно-генетический анализ требуется для верификации диагноза, медико-генетического консультирования членов семьи пробанда и планирования пренатальной диагностики.

Отсутствие настороженности и, по-видимому, недостаток знаний у практических врачей приводят к запоздалому выявлению МПС 2. Так, анализ истории болезни 77 пациентов показал, что первые признаки у них появились в возрасте 18 мес, а диагноз был установлен в возрасте 6 лет [15]. Для уточнения природы заболевания и назначения целенаправленного обследования обычно требуется вмешательство не менее трех клиницистов [6]. Чаще всего на консультацию к

генетику дети направляются ортопедами, окулистами, кардиологами и реже – педиатрами.

Лечение. На протяжении десятилетий разрабатывались способы оказания медицинской помощи больным МПС 2, направленные на повышение качества их жизни, снижение тяжести осложнений: лечение тонзиллита и аденоидита, иссечение грыж, улучшение функции желудочно-кишечного тракта, медикаментозная поддержка состояния печени, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, замена клапанов сердца, радиочастотная абляция при аритмии, СРАР (Continuous Positive Airway Pressure), вентиляция легких и кислородотерапия для предотвращения эпизодов гипоксии, устранение ортопедических нарушений, декомпрессия атланто-аксиального сочленения, антибактериальная и противовоспалительная терапия по показаниям, коррекция поведения и др.

Проблема своевременной диагностики заболевания стала особенно актуальной после появления методов патогенетического лечения: ферментозаместительной терапии (ФЗТ) и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Ферментозаместительная терапия. Принцип ФЗТ основан на восстановлении уровня энзиматической активности, достаточной для гидролиза накопленных ГАГ и для предотвращения их дальнейшего накопления в тканях. На территории Российской Федерации в 2008 г. и в 2018 г. соответственно зарегистрированы два препарата для лечения МПС 2 – идурсульфаз (торговое название – Элапраза®) и идурсульфаз-бета (торговое название – Хантераза®).

Препарат идурсульфазы (Элапраза®, Elaprase®, Shire Human Genetic Therapies, Lexington, MA) производится с применением технологий рекомбинантной ДНК на линии клеток человека. Элапраза вводится внутривенно 1 раз в неделю в дозе 0,5 мг/кг. В начале лечения введение осуществляют в течение 3 ч, при хорошей переносимости продолжительность процедуры сокращают до 1 ч. Лечение назначается пожизненно [9, 10, 16].

Плацебо-контролируемые клинические исследования показали эффективность ФЗТ, что проявляется увеличением продолжительности жизни, уменьшением степени гепато- и спленомегалии, улучшением двигательной активности (тест 6-минутной ходьбы) и увеличением объема движений в суставах, улучшением эхокардиографических параметров и показателей функции легких. Благоприятным лабораторным признаком служит снижение экскреции ГАГ, что можно зарегистрировать уже через 2–3 недели лечения. Среди ранних клинических признаков, отмечаемых спустя несколько месяцев терапии – улучшение подвижности суставов и уменьшение размеров печени и селезенки [9]. В то же время существенно ограничивают возможную эффективность лечения неспособность препарата прео-

долететь гематоэнцефалический барьер, а также его позднее назначение. Так, анализ состояния большой когорты пациентов ($n=639$) установил, что на фоне терапии (в среднем в течение 4,5 лет) заболевание закончилось летально у 97 (15%) больных, лечение которых было начато в возрасте от 6 до 25 лет и продолжалось в среднем 27 мес [16].

При проведении ФЗТ могут отмечаться побочные явления, прежде всего связанные с инфузионным введением препарата: кожная сыпь, зуд, гипертермия, головная боль. Эти явления, как правило, нетяжелые, купируются назначением антигистаминных и жаропонижающих препаратов. По мере продолжительности лечения частота указанных явлений снижается. У 53 (49%) из 108 больных в процессе лечения выработались IgG-антитела к идурсульфазе, при этом у 6 пациентов были выявлены также IgM-антитела, а у одного больного и IgA-антитела. Следует заметить, что IgE-антител не было обнаружено ни в одном случае [10, 17].

Серьезные нежелательные явления наблюдаются редко и зарегистрированы у отдельных пациентов в виде эпизодов гипоксии, судорог (на фоне обструктивного синдрома, интеркуррентной инфекции). Зарегистрировано 4 случая летального исхода (бронхообструкция, остановка сердца), их связь с введением Элапразы не установлена.

С 2012 г. в Южной Корее для лечения пациентов с МПС 2 зарегистрирован и начал применяться другой препарат, созданный на основе идурсульфазы-бета (Хантераза®, Hunterase®, Green Cross Corporation, Республика Корея), полученной с использованием методов генной инженерии в клетках яичников китайского хомячка. Идурсульфазы-бета представляет собой рекомбинантный белок, вырабатываемый в среде без содержания сыворотки. Несмотря на имеющиеся небольшие различия в производстве и физико-химических свойствах (по массе гликопротеина, типу гликанов), идурсульфазы и идурсульфазы-бета признаны идентичными рекомбинантными гликопротеинами, соответствующими человеческой идуронат-2-сульфатазе [18].

Были проведены исследования эффективности и безопасности Хантеразы у пациентов в возрасте 6–35 лет ($n=31$) и детей младше 6 лет ($n=6$) продолжительностью 24 и 52 нед соответственно [19, 20]. Препарат вводился внутривенно 1 раз в неделю в дозе 0,5 и 1 мг/кг. Получены доказательства эффективности лечения при использовании указанных дозировок: снижение почечной экскреции ГАГ, улучшение показателя теста с 6-минутной ходьбой, увеличение массы и длины тела у детей младше 6 лет. Лечение хорошо переносилось. Большинство нежелательных явлений были нетяжелыми и признаны несвязанными с приемом препарата. Серьезное нежелательное явление (гастроэнтерит), не связанное с приемом препарата, зарегистрировано у одного ребенка младше 6 лет. В ходе лечения Хантеразой не отмечено новых случаев появления анти-идурсульфазы IgG-антител. В 2018 г. препарат полу-

чил регистрацию в РФ (Нанолек, ООО, РФ) и разрешен для применения в дозе 0,5 мг/кг 1 раз в неделю.

Клинические исследования эффективности и безопасности этого лекарственного средства продолжаются. Нет информации о сравнительном изучении клинических и фармакоэкономических показателей применения двух зарегистрированных препаратов ФЗТ. Приводится пример нежелательной реакции на введение Элапразы в виде генерализованной уртикарной сыпи у 11-летнего ребенка. Высыпания появились в течение 26-й инфузии препарата. Последующее длительное наблюдение показало, что, несмотря на снижение дозы и увеличение временного интервала между сеансами, введение Элапразы приводило к отеку лица, появлению эритематозной и уртикарной сыпи. Замена препарата на Хантеразу прошла успешно, отмечено снижение экскреции ГАГ. За период 20-месячного наблюдения и лечения был зарегистрирован один нетяжелый эпизод появления эритематозной сыпи [21].

Проводятся изыскания по модификации ФЗТ путем создания специализированных форм существующих препаратов для интратекального введения.

Следует еще раз отметить, что созданные на сегодняшний день лекарственные средства для ФЗТ не проникают через гематоэнцефалический барьер и, уменьшая тяжесть экстраневральных проявлений заболевания, не корректируют неврологическую симптоматику и не предотвращают ее появление. Отмечается улучшение общего состояния пациентов, повышается качество их жизни. В то же время заболевание медленно прогрессирует и во многих случаях продолжительность жизни остается ограниченной. В терминальной стадии болезни приходится рассматривать вопрос о прекращении патогенетической терапии и переходе на паллиативные способы медицинской помощи. Однако, несмотря на то, что разработанная к настоящему времени ФЗТ полностью не решает проблемы лечения МПС 2, она остается единственным патогенетическим методом лечения, существенно облегчающим состояние пациента

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В последние годы усилилось внимание специалистов к проблеме ТГСК больным с синдромом Хантера. Особенно активно пропагандируют этот метод японские ученые, которые убеждены в том, что такое лечение направлено на стабилизацию неврологической симптоматики у больных, а в случае тяжелых форм способно предотвратить формирование грубых неврологических нарушений. Так, F. Kubaski и соавт. [22] проанализировали результаты наблюдения после ТГСК за 146 пациентами (27 собственных случаев и 119 – по данным литературных источников) в возрасте от 10 мес до 21,4 года. У большинства больных отмечалась положительная реакция, характеризующаяся улучшением соматических функций и увеличением

подвижности суставов, по сравнению с группой пациентов (n=51), получающих ФЗТ. Наряду с этим у больных, по данным МРТ, не регистрировались прогрессирующие изменения головного мозга, в отличие от лиц, находящихся на ФЗТ.

Следует заметить, что далеко не все эксперты придерживаются такой точки зрения. В настоящее время метод ТГСК нашел ограниченное применение в связи с высоким риском серьезных неблагоприятных эффектов, вплоть до летального исхода. Однако вполне вероятно, что вопрос о ТГСК может быть решен положительно для ребенка раннего возраста с «тяжелой» мутацией (например, с полной делецией гена *IDS*). При этом необходимо поставить в известность родителей о всех моментах пользы и риска предполагаемого оперативного вмешательства и заручиться их информированным согласием.

Ограничение синтеза субстрата. Данный метод лечения направлен на уменьшение синтеза ГАГ, накапливающихся в организме при МПС, для чего предложено использовать изофлавоноид генистеин (*genistein*). Это вещество относится к классу малых молекул и способно проникать в ЦНС. Генистеин имеет структурное сходство с 17β -эстрадиолом, препятствует активации тирозинкиназой рецептора EGF (*epidermal growth factor*), тем самым ингибируя сигнал, который приводит к транскрипции ферментов, ответственных за синтез ГАГ. На животных моделях продемонстрирована эффективность генистеина в виде снижения уровня ГАГ в тканях, в т.ч. в головном мозге. Получены первые сведения об эффективности препарата у больных МПС 2, не получавших ФЗТ [6, 23, 24].

Фармакологические шапероны и варианты генотерапии. Идея использования фармакологических шаперонов для лечения больных с синдромом Хантера появилась чуть более 10 лет назад. Для реализации этого предложения планировалось использование дельта-ненасыщенной 2-сульфоновой кислоты – N-сульфоглюкозамина (D2SO). Установлено, что D2SO способствует повышению активности фермента IDS в культуре клеток пациентов, однако эффект наблюдается только при отдельных мутациях гена *IDS* [25]. Наличие большого количества и широкого спектра мутаций, ответственных за формирование синдрома Хантера, существенно ограничивают возможность практического применения препарата D2SO для лечения больных.

Стратегия генной терапии МПС 2 в настоящее время направлена на введение генных конструкций с помощью векторов, созданных на базе адено- или лентивирусов, непосредственно в цереброспинальную жидкость. При таком способе введения показано увеличение активности фермента в ЦНС экспериментальных животных. Другой вариант генной терапии заключается в трансфекции здорового гена (или редактировании собственного мутантного гена, в частности с применением специфичных нуклеаз CRISPR/Cas9) в стволовые клетки пациента *in vitro* с последующей их трансплантацией в организм больного. Обсуждаются надежные пути возвращения клеток пациенту. Представленные методы пока не вышли на этап клинических испытаний.

Заключение

Таким образом, МПС 2, входя в группу орфанных болезней, не является исключительно редким заболеванием и представляет важную проблему для педиатрии и клинической генетики. Считаем нужным подчеркнуть два главных вопроса, нуждающихся в первоочередном разрешении: своевременное установление диагноза до формирования тяжелой инвалидности и раннее назначение специфической терапии. Финансирование ФЗТ мукополисахаридоза II типа из Федерального бюджета существенно улучшает ситуацию с обеспечением больных орфанными препаратами и делает медицинскую помощь более доступной. Своевременное патогенетическое лечение, разработка и усовершенствование лекарственных средств высокой эффективности, наряду с пренатальной диагностикой – перспективные пути профилактики инвалидности и повышения качества жизни больных МПС 2.

Источник финансирования: исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2.

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

Nikolaeva E.A.  0000-0001-7146-7220

Semyachkina A.N.  0000-0002-4026-3791

Литература

1. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2005; 28 (6): 1011–1017. doi: 10.1007/s10545-005-0112-z.
2. Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr. Neurol.* 2005; 32 (4): 270–272.
3. Semyachkina AN, Voskoboeva EY, Nikolaeva EA, Baydakova GV. A case report of a female with a mild form of Hunter syndrome. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2018; 41 (Suppl. 1): E223.
4. Ricci V, Filocamo M, Regis S, Corsolini F, Stroppiano M, Di Duca M, Gatti R. Expression studies of two novel in cis-mutations identified in an intermediate case of Hunter syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2003; 120A: 84–87. doi: 10.1002/ajmg.a.10215
5. Wraith JE, Cooper A, Thornley M, Wilson PJ, Nelson PV, Morris CP, Hopwood JJ. The clinical phenotype of two patients with a complete deletion of the iduronate-2-sulphatase gene (mucopolysaccharidosis II–Hunter syndrome). *Hum. Genet.* 1991; 87: 205–206.
6. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Yabe H, Suzuki Y, Oriei KE, Oriei T, Tomatsu S. Presentation and Treatments for

Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin. Orphan. Drugs.* 2017; 5 (4): 295–307. doi: 10.1080/21678707.2017.1296761.

7. *Ficicioglu C, Giugliani R, Harmatz P, Mendelsohn NJ, Jegu V, Parini R.* Intrafamilial variability in the clinical manifestations of mucopolysaccharidosis type II: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Am. J. Med. Genet. A.* 2018; 176 (2): 301–310.

8. *Neufeld EF, Muenzer J.* The mucopolysaccharidoses: In: *The metabolic basis of inherited disease.* Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. McGraw-Hill, New York, 1989: 1565–1588.

9. *Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, Lund AM, Malm G, Van der Ploeg AT, Zeman J.* 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.

10. *Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, Guffon N, Guillén-Navarro E, Hensman P, Jones S, Kamin W, Kampmann C, Lampe C, Lavery CA, Teles EL, Link B, Lund AM, Malm G, Pitz S, Rothera M, Stewart C, Tyłki-Szymańska A, van der Ploeg A, Walker R, Zeman J, Wraith JE;* Hunter Syndrome Europea Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011; 6: 72. doi: 10.1186/1750-1172-6-72.

11. *Bodamer O, Scarpa M, Hung C, Pulles T, Giugliani R.* Birth weight in patients with mucopolysaccharidosis type II: Data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2017; 11: 62–64. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.02.004.

12. *Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, Ponder KP, Roberts WC, Rosenfeld HM, Giugliani R.* Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011; 34 (6): 1183–1197. doi: 10.1007/s10545-011-9359-8.

13. *Довгань М.И., Белозеров Ю.М., Семьякина А.Н.* Поражение сердца при мукополисахаридозах. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014; 59 (3): 22–31.

14. *Jones SA, Almássy Z, Beck M, Burt K, Clarke JT, Giugliani R, Hendriks C, Kroepfl T, Lavery L, Lin SP, Malm G, Ramaswami U, Tincheva R, Wraith JE;* HOS Investigators. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II—a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J. Inherit. Metab. Dis.* 2009; 32 (4): 534–543. doi: 10.1007/s10545-009-1119-7.

15. *Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MB, Correia P, Horovitz D, Santos ES, Monlleo IL, Fett-Conte AC, Sobrinho RP, Norato DY, Paula AC, Kim CA, Duarte AR, Boy R, Valadares E, De Michelena M, Mabe P, Martinhago CD, Pina-Neto JM, Kok F, Leistner-Segal S, Burin MG, Giugliani R.* A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr.* 2007; 96 (455): 63–70.

16. *Muenzer J, Giugliani R, Scarpa M, Tyłki-Szymańska A, Jegu V, Beck M.* Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS). *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12: 161. doi: 10.1186/s13023-017-0712-3.

17. *Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CLM, Vellodi A, Martin R, Ramaswami U, Gucsavas-Calikoglu M, Vijayaraghavan S, Wendt S, Puga AC, Ulbrich B, Shinawi M, Cleary M, Piper D, Conway AM, Kimura A.* 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.

18. *Kim C, Seo J, Chung Y, Ji HJ, Lee J, Sohn J, Lee B, Jo EC.* 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.

19. *Sohn YB, Cho SY, Park SW, Kim SJ, Ko AR, Kwon EK, Han SJ, Jin DK.* Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 18 (8): 42. doi: 10.1186/1750-1172-8-42.

20. *Sohn YB, Cho SY, Lee J, Kwun Y, Huh R, Jin D-K.* Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6 years with Hunter syndrome. *Mol. Genet. Metab.* 2015; 114 (2): 156–160. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.009.

21. *Ngu LH, Ong Peitee W, Leong HY, Chew HB.* Case report of treatment experience with idursulfase beta (Hunterase) in an adolescent patient with MPS II. *Mol. Genet. Metab. Rep.* 2017; 12: 28–32. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.002.

22. *Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, Seto T, Hamazaki T, Mason RW, Xie L, Onsten TGH, Leistner-Segal S, Giugliani R, Düng VC, Ngoc CTB, Yamaguchi S, Montaña AM, Orii KE, Fukao T, Shintaku H, Orii T, Tomatsu S.* Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2017; 23 (10): 1795–1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020.

23. *Marucha J, Tyłki-Szymańska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Piotrowska E, Kloska A, Czartoryska B, Węgrzyn G.* Improvement in the range of joint motion in seven patients with mucopolysaccharidosis type II during experimental gene expression-targeted isoflavone therapy (GET IT) Am. *J. Med. Genet. A.* 2011; 155A (9): 2257–2262. doi: 10.1002/ajmg.a.34146.

24. *Fecarotta S, Gasperini S, Parenti G.* New treatments for the mucopolysaccharidoses: from pathophysiology to therapy. *Ital. J. Pediatr.* 2018; 44 (Suppl. 2): 124. doi: 10.1186/s13052-018-0564-z.

25. *Hoshina H, Shimada Y, Higuchi T, Kobayashi H, Ida H, Ohashi T.* Chaperone effect of sulfated disaccharide from heparin on mutant iduronate-2-sulfatase in mucopolysaccharidosis type II. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123 (2): 118–122. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.12.428.

РЕФЕРАТЫ

СИНДРОМ НЕОНАТАЛЬНОЙ АБСТИНЕНЦИИ В СВЯЗИ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ МАТЕРЯМИ ЛИСТЬЕВ КРАТОМА

Синдром неонатальной абстиненции (СНА) чаще всего связан с употреблением опиоидов матерью во время беременности. Неопиоидные альтернативы для лечения опиоидной зависимости очень востребованы в ситуации опиоидной эпидемии. Листья kratoma – легально широко доступное растительное средство, не классифицированное как опиоид. Несмотря на то, что Управление по контролю за продуктами и лекарствами США недавно решило эту проблему, kratom продолжает продаваться как неопиоидное

средство для отказа от опиоидов. В США уровень его употребления растет. В данной статье описывается клинический случай младенца, рожденного матерью, которая ежедневно употребляла чай из листьев kratoma для самостоятельного лечения опиоидной зависимости. Педиатры и родители должны знать о риске развития СНА из-за употребления kratoma во время беременности.

Whitney B. Eldridge, Cherie Foster, Lance Wyble. *The Journal of Pediatrics.* 2018; 142/6.