

Ю.Г. Левина^{1, 2}, Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3},
Е.А. Вишнева^{1, 2}, М.С. Карасева¹, Н.В. Журкова^{1, 4}, К.Е. Эфендиева^{1, 2},
А.А. Алексеева¹, В.Г. Калугина¹, А.В. Зазьян⁵

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

⁴ Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

⁵ Детская городская больница № 1 г. Ростова-на-Дону, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Клинический случай лекарственной аллергии при применении ферментозаместительной терапии у пациента с мукополисахаридозом, тип II

Автор, ответственный за переписку:

Левина Юлия Григорьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом клинической иммунологии и аллергологии, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: julia.levina@mail.ru

Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной формой фермента идуронат-2-сульфатаза (препараты идурсульфазы или идурсульфаза бета) эффективна при лечении мукополисахаридоза, тип II (МПС II). Пациенты с синдромом Хантера нуждаются в пожизненной ферментозаместительной терапии, позволяющей восполнить дефицит эндогенного фермента. Однако на фоне ФЗТ могут возникать реакции гиперчувствительности, что значительно затрудняет проведение жизненно необходимой терапии. **Описание клинического случая.** В представленном сообщении описан клинический случай развития у ребенка реакции гиперчувствительности на фоне ФЗТ. Пациенту с подтвержденным диагнозом МПС II проводилась терапия препаратом идурсульфаза, затем в связи с аллергической реакцией препарат заменен на идурсульфузу бета. На фоне смены препарата побочные эффекты сохранялись без стойкого улучшения на фоне назначения глюкокортикостероидов (ГКС), антигистаминных препаратов и снижения скорости инфузии. В связи с жизненно необходимой потребностью в продолжении ФЗТ пациенту с лекарственной аллергией на препараты данной фармакотерапевтической группы была назначена комбинированная терапия циклоспорином и омализумабом и разработан персонализированный протокол введения препарата идурсульфаза бета с использованием метода десенсилизации. Подобный опыт впервые описан у пациента на территории Российской Федерации.

Заключение. Представленная разработанная персонализированная комбинированная терапия позволила предотвратить реакции гиперчувствительности при проведении ФЗТ у пациента с МПС II.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, тип II, синдром Хантера, ферментозаместительная терапия, идурсульфаза, идурсульфаза бета, лекарственная аллергия, крапивница, дети, клинический случай

Для цитирования: Левина Ю.Г., Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Карасева М.С., Журкова Н.В., Эфендиева К.Е., Алексеева А.А., Калугина В.Г., Зазьян А.В. Клинический случай лекарственной аллергии при применении ферментозаместительной терапии у пациента с мукополисахаридозом, тип II. *Педиатрическая фармакология.* 2022;19(3):250–257. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2438>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз, тип II (МПС II, синдром Хантера) — наследственная лизосомная болезнь накопления с X-сцепленным рецессивным типом наследования. МПС II характеризуется снижением активности лизосомного фермента идуронат-2-сульфатаза (I2S), вызванным мутацией в гене *IDS*. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах гликозаминогликанов (ГАГ), преимущественно гепарансульфата и дерматансульфата, и проявляется прогрессирующими психоневрологическими нарушениями, поражением паренхиматозных органов, сердечно-легочными расстройствами и костными деформациями [1]. МПС II встречается преимущественно у лиц мужского пола

с частотой заболеваемости 1 на 100 000 живорожденных детей [2]. Всем пациентам с МПС II после установления окончательного диагноза с целью замедления прогрессирования заболевания показана ферментозаместительная терапия. В Российской Федерации для этой цели разрешены и рекомендованы два препарата — идурсульфаза и идурсульфаза бета. ФЗТ позволяет улучшить состояние пациентов за счет снижения накопления ГАГ в организме, что значительно улучшает качество жизни и снижает смертность по причине данного заболевания [3].

В Российской Федерации с 2008 г. применяется препарат идурсульфаза (Элапраза, Shire Human Genetic Therapies, США) — очищенная рекомбинантная фор-

ма фермента идуронат-2-сульфатазы, производимая на клеточной линии человека, способная обеспечить профиль гликозилирования, аналогичный природному ферменту. По данным ряда исследований, регулярное проведение ФЗТ пациентам с МПС II демонстрирует повышение продолжительности и качества жизни [4, 5]. Наиболее частые побочные реакции, связанные с проводимой терапией, включают головную боль, лихорадку, кожные высыпания и повышение артериального давления, у части пациентов в период проведения инфузий отмечается развитие реакций гиперчувствительности [6]. Нежелательные реакции на препарат идурсульфазы в первые 24 ч внутривенного введения, такие как сыпь, крапивница, ангиоотек, бронхоспазм, ринит, анафилаксия, в зарубежной литературе описаны у 30% пациентов с МПС II [7]. В ряде исследований описаны тяжелые побочные явления, IgE-опосредованные аллергические реакции, включая анафилаксию [8–10], как правило, впервые развивающиеся через 4–8 нед от начала инфузионной терапии [11]. Истинная IgE-опосредованная анафилактическая реакция наблюдается не так часто и ожидается преимущественно в начале проведения внутривенной инфузии. Чаще проявляется в виде гиперемии, сыпи, отека мягких тканей (губ, языка, язычка), бронхообструкции, стридора, снижения объема форсированного выдоха, гипоксии, снижения артериального давления, синкопе, недержания мочи, гастроинтестинальной симптоматики (абдоминальные боли, рвота). Не-IgE-опосредованная анафилаксия может быть иммунологической или неиммунологической. Наиболее важные не-IgE-опосредованные иммунологические механизмы могут включать активацию системы комплемента (анафилактоксины C3a и C5a) [12] и IgG-опосредованную анафилаксию [13–16].

Из-за риска возникновения аллергических реакций в ответ на инфузию пациентам назначается премедикация антигистаминными препаратами, иногда в сочетании с ГКС и жаропонижающими препаратами, непосредственно перед инфузией. При возникновении нежелательной реакции инфузию нужно остановить до разрешения симптомов и затем продолжить со скоростью, уменьшенной вдвое. При развитии анафилактической реакции инфузию следует немедленно прекратить, начать соответствующее лечение и наблюдение. Следует придерживаться современных стандартов неотложной терапии. Тяжелые или опасные для жизни реакции гиперчувствительности в случаях, когда состояние пациентов не поддается контролю, являются противопоказанием для повторного применения ФЗТ [1, 7, 13].

С 2018 г. на территории Российской Федерации для лечения пациентов с синдромом Хантера доступен еще один препарат для ФЗТ — идурсульфазы бета (Хантераза, Green Cross Corporation, Республика Корея). Альтернативный препарат в арсенале врачей получают из рекомбинантных клеток яичников китайского хомячка (СНО), в которые перенесена плаزمиды, кодирующая белок из 550 аминокислот человеческой идуронат-2-сульфатазы, включая сигнальную последовательность из 25 аминокислот. Этот препарат показан для пациентов старше 6 лет [17, 18]. В ряде случаев, когда побочные эффекты ФЗТ в виде аллергических реакций при применении препарата идурсульфазы не поддаются контролю и значительно осложняют лечение, целесообразным выходом становится переключение на препарат идурсульфазы бета [19, 20].

Помимо перехода на альтернативный препарат как возможности продолжить ФЗТ на фоне реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам,

Julia G. Levina^{1, 2}, Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Mariya S. Karaseva¹, Natalia V. Zhurkova^{1, 4}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Anna A. Alekseeva¹, Vera G. Kalugina¹, Artur V. Zaz'yan⁵

¹ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Belgorod National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Medical Genetic Research Center named after N.P. Bochkov, Moscow, Russian Federation

⁵ Children's City Hospital № 1, Rostov-on-Don, Russian Federation

Clinical Case of Drug Allergy to Enzyme Replacement Therapy in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type II

Background. Enzyme replacement therapy (ERT) with iduronate-2-sulfatase recombinant forms (idursulfase and idursulfase beta) is effective for the management of mucopolysaccharidosis type II (MPS II). Patients with Hunter syndrome require lifelong ERT that can negate endogenous enzyme deficiency. However, hypersensitivity reactions may occur during ERT, and they significantly complicate the implementation of vital therapy. **Clinical case description.** This article describes clinical case of a child with hypersensitivity reaction to ERT. The patient with confirmed diagnosis of MPS II was administrated with idursulfase. Then, the drug was replaced with idursulfase beta due to the allergic reaction. Thus, even after the drug change, side effects maintained without sustained improvement with underlying glucocorticosteroids (GCS), antihistamines and with decreased infusion rate. Concerning the vital need to continue ERT, this patient with drug allergy to this pharmacotherapeutic group was further administered with combined therapy of cyclosporine and omalizumab. Personalised protocol for the administration of idursulfase beta with desensitization was developed. Such experience was firstly described in Russian patient. **Conclusion.** The presented personalised combination therapy made it possible to prevent hypersensitivity reactions during ERT in the patient with MPS II.

Keywords: mucopolysaccharidosis type II, Hunter syndrome, enzyme replacement therapy, idursulfase, idursulfase beta, drug allergy, urticaria, children, clinical case

For citation: Levina Julia G., Vashakmadze Nato D., Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Karaseva Mariya S., Zhurkova Natalia V., Efendieva Kamilla E., Alekseeva Anna A., Kalugina Vera G., Zaz'yan Artur V. Clinical Case of Drug Allergy to Enzyme Replacement Therapy in a Patient with Mucopolysaccharidosis Type II. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2022;19(3):250–257. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2438>

в литературе представлены протоколы десенситизации [21]. Лекарственная десенситизация — процедура, которая может проводиться врачом аллергологом-иммунологом в стационаре при необходимости применения лекарственного средства по абсолютным показаниям, при подтвержденном аллергическом механизме реакции и осуществляется путем введения постепенно возрастающих доз препарата в течение короткого периода времени (от нескольких часов до нескольких дней) до тех пор, пока не выработается толерантность к терапевтической дозе. Ранее были описаны клинические случаи успешной десенситизации у детей, в том числе к идурсульфазе по оригинальному протоколу у ребенка в возрасте 10 лет с реакцией гиперчувствительности на препарат, проявившейся в виде крапивницы во время 6-го введения [22, 23].

Учитывая необходимость проведения ФЗТ пациентам с МПС II по жизненным показаниям и высокую вероятность развития аллергических реакций на фоне проводимых инфузий, перед лечением врачом встает дилемма при выборе терапевтической тактики. Подобные ситуации требуют разработки нового терапевтического подхода с максимальным сохранением ФЗТ и минимизацией рисков развития побочных явлений, угрожающих жизни пациента.

Ниже представлен опыт проведения ФЗТ мальчику 7 лет с диагнозом МПС II с выраженными аллергическими реакциями на патогенетическую терапию, что потребовало смены ферментного препарата, а также разработки специального персонализированного подхода к ведению пациента. Подобный опыт впервые описан у пациента на территории Российской Федерации.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ребенок Б., от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, угрозы прерывания на 4–5-й нед, гестоза на 36–37-й нед (артериальная гипертензия), от первых самостоятельных родов на 39–40-й нед. Масса тела при рождении — 3250 г, длина тела — 50 см. У ребенка отмечались меконияльная аспирация, асфиксия при родах. Оценка по шкале APGAR — 6/7 баллов. В возрасте 6 дней был переведен в отделение патологии новорожденных, где находился в течение 2 нед с диагнозом: «Перинатальное поражение центральной нервной системы, церебральная ишемия II ст., синдром мышечной дисфункции, перинатальная асфиксия, неонатальная желтуха неуточненной этиологии».

Раннее развитие с задержкой: сел в 8,5 мес, самостоятельно ходит с 18 мес, первые зубы появились в 8 мес.

В семейном анамнезе наследственность не отягощена, со слов родителей, МПС в роду не диагностировался. Наследственность по аллергическим болезням отягощена: у двоюродной бабушки по линии матери поллиноз (сенсibilизация к лебеду).

С раннего возраста ребенок наблюдался у специалистов по месту жительства с задержкой психомоторного развития, эквино-вальгусной деформацией правой стопы, параумбиликальной грыжей. В возрасте 1 года 3 мес стали обращать на себя внимание грубые черты лица. Генетиком был заподозрен мукополисахаридоз. Было проведено обследование: электрофорез ГАГ — выявлена повышенная экскреция хондроитансульфата, гепарансульфата и дерматансульфата с мочой; энзимодиагностика — выявлено резкое снижение активности фермента идуронатсульфатазы в плазме (5,1 нмоль/ч/мл). Проведен ДНК-анализ гена *IDS* — обна-

ружена инверсия гена (*IDS* / псевдоген *IDS2*: экзон 3 и интрон 7). На основании проведенных клинико-лабораторных исследований ребенку был установлен диагноз МПС II в возрасте 2 лет 4 мес. Примерно с этого возраста ребенок начал получать ФЗТ препаратом идурсульфазы в дозе 0,5 мг/кг/введение 1 раз в неделю. Реакции на первое введение не отмечались.

Впервые нежелательная реакция в виде уртикарий на коже верхних конечностей при инфузии идурсульфазы у пациента Б. развилась в возрасте 5 лет 11 мес, проявления были купированы парентеральным введением хлоропирамина и преднизолона. При последующих введениях ФЗТ кожные проявления однократно разрешались при введении антигистаминного препарата и преднизолона. После проведенного консилиума в возрасте 6 лет 4 мес был назначен метилпреднизолон из расчета 1 мг/кг/сут в течение 1 мес, рекомендовано приостановить ФЗТ на этот промежуток времени.

Далее, со слов матери, на фоне временной отмены ФЗТ при приеме метилпреднизолона у ребенка периодически возникала гиперемия кожи туловища, конечностей, купирующаяся самостоятельно, отмечались нарушения ночного сна — практически полное его отсутствие, выраженное беспокойство, повышенный аппетит. При возобновлении ФЗТ у ребенка снова возникли уртикарные высыпания, в связи с чем было рекомендовано провести замену лекарственного препарата ФЗТ: отменить идурсульфазу и инициировать введение идурсульфазы бета. Однако во время инфузии идурсульфазы бета, проведенной на фоне премедикации антигистаминным препаратом и ГКС, на скорости 40 мл/ч (введено 7 мг идурсульфазы бета) у ребенка появилась уртикарная сыпь на коже сгибательной поверхности левого локтевого сустава, сопровождавшаяся зудом. Инфузия была прекращена, решено временно прервать ФЗТ. С момента отмены ФЗТ была отмечена выраженная отрицательная динамика состояния пациента: уменьшение объема движения в суставах, нарушение походки, выраженный регресс психоречевого развития и крайне высокая утомляемость.

В возрасте 6 лет 9 мес в ноябре 2020 г. родители ребенка Б. впервые обратились в НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН. По результатам проведенного мультидисциплинарного консилиума и врачебной комиссии, учитывая развитие у пациента нежелательных явлений средней тяжести — аллергической реакции в виде крапивницы и бронхиальной обструкции на введение препарата ФЗТ, с целью предотвращения повторных реакций, предположительно аутоиммунного характера, была рекомендована комбинированная терапия:

- циклоспорин в дозе 2,5 мг/кг/сут ежедневно;
- омализумаб в дозе 300 мг/мес подкожно.

Данные препараты входят в протокол лечения пациентов с хронической крапивницей, однако имеют ограничения по возрасту применения, применение циклоспорина при хронической крапивнице проводится по незарегистрированным показаниям.

Учитывая необходимость продолжения ФЗТ у ребенка с МПС II по жизненным показаниям, отрицательную динамику в состоянии на фоне отмены ФЗТ, проведение курса данного комбинированного лечения рекомендовано на срок до 6 мес с последующим возобновлением ФЗТ.

На фоне комбинированной терапии ребенка не беспокоили высыпания, наблюдавшиеся ранее даже в межинфузионный период.

В возрасте 7 лет 2 мес ребенок был госпитализирован для возобновления ФЭТ препаратом идурсульфазы бета. На фоне введения ФЭТ на скорости 24 мл/ч с премедикацией препаратами хлоропирамин 1 мл в/в и дексаметазон 4 мг в/в после введения 2/3 дозы препарата ФЭТ у ребенка снова появилась аллергическая реакция в виде кашля, уртикарной сыпи, местами сливной, разлитой гиперемии в области левого локтевого сгиба, задней поверхности левой голени. При пальпации кожные покровы в области сыпи были горячие на ощупь. Инфузия препарата была остановлена, ребенку введен в/в струйно дексаметазон 4 мг, *per os* цетиризин 10 мг, после чего в течение 1 ч были отмечены полное угасание участков гиперемии на лице, купирование кашля, уртикарий, гиперемии в области локтевого сгиба. Далее симптомы не возобновлялись. Было рекомендовано временно приостановить введение препарата идурсульфазы бета и продолжить комбинированную терапию препаратами циклоспорин в дозе 2,5 мг/кг/сут ежедневно и омализумаб в дозе 300 мг/мес. В сентябре 2021 г. циклоспорин был отменен на фоне перенесенной вирусной инфекции.

С 18.10 по 20.10.2021 в возрасте 7 лет 8 мес ребенок находился в отделении общей педиатрии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН с целью возобновления проведения ФЭТ. За прошедший межгоспитальный период отмечалась отрицательная динамика в виде ухудшения походки, увеличения тугоподвижности суставов, ухудшения психоречевого развития, снижения слуха, ребенок стал менее контактным, появился выраженный бруксизм при бодрствовании, на фоне инфекций — апноэ во сне.

При осмотре отмечалось снижение слуха, ребенок плохо реагировал на обращаемую к нему речь, плохо шел на контакт, самостоятельно передвигался с трудом за счет ограничения движений в суставах. Общее состояние расценивалось как средней тяжести по основному заболеванию. Масса тела — 30 кг. Рост — 125 см. Катаральных проявлений не было. Отмечались изменение лица по типу гарголизма, гиперплазия десен, мелкие редкие зубы, короткая шея. При осмотре костно-суставной системы выявлены искривление оси позвоночника, выраженная вальгусная деформация нижних конечностей, изменение скелета по типу множественного дизостоза, а также контрактуры коленных, голеностопных, плечевых, локтевых и лучезапястных суставов, формирование кисти по типу «когтистой лапы». Витальные функции были в пределах нормы. Живот обычной формы, доступен глубокой пальпации. Печень пальпировалась у края реберной дуги, селезенка не пальпировалась, визуализировалась пупочная грыжа. Физиологические отправления не нарушены.

Диагностика

Кожное тестирование с аллергенами лекарственных препаратов не проводилось в связи с отсутствием стандартизированных аллергенов для диагностики лекарственной аллергии у детей, зарегистрированных в Российской Федерации.

По результатам ImmunoCAP ISAC от 19.10.2021 выявлена сенсibilизация к экстрактам и компонентам аллергенов: к коровьему молоку и треске атлантической (1-й класс), низкий уровень sIgE к мажорному компоненту пыльцы тимотефевки луговой Phl p 1, к мажорному компоненту пыльцы березы Bet v 1, умеренно высокий уровень к мажорному аллергену пыльцы амброзии Amb a 1, низкий уровень к компонентам продуктов, содержащих белок Pr10 (лесной орех, яблоко, персик).

Медицинские вмешательства

19.10.2021, в день введения ФЭТ, после получения премедикации препаратами левоцетиризин 5 мг и дексаметазон 8 мг в/в капельно ребенку было инициировано введение препарата идурсульфазы бета. В связи с острой аллергической реакцией (крапивница, ангионевротический отек, кашель) на фоне предыдущего введения идурсульфазы бета было принято решение вводить препарат в дозе 0,4 мг/кг (12 мг) в высоком разведении по специально разработанной специалистами НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН персонализированной схеме (с нарастанием дозы препарата и скорости инфузии). Схема персонализированной терапии представлена в таблице. Вводилось 12 мг (6 мл) идурсульфазы бета + 400 мл NaCl 0,9% в/в капельно. Предварительно получено письменное согласие матери пациента на проведение данной терапии. На фоне инфузии состояние ребенка оставалось удовлетворительным до введения 9/10 дозы препарата ФЭТ, однако далее при повышении скорости введения до 60 мл/ч зафиксировано появление локальных пятен гиперемии в области локтевых сгибов, на внутренней поверхности предплечий, щеках (фото 1–6). В связи с появлением единичных высыпаний за 30 мин до окончания инфузии было принято решение прекратить введение препарата, после чего самочувствие ребенка оставалось удовлетворительным, гиперемия купировалась в течение 1,5 часов. Новых проявлений аллергической реакции зарегистрировано не было.

- Разведение № 4 — 12 мг (6 мл) препарата разводять в 94 мл раствора NaCl 0,9%, из полученного разведения № 4 берут 10 мл и вводят в 90 мл раствора NaCl 0,9% (№ 3). Далее из разведения № 3 берут 10 мл и вводят в 90 мл раствора NaCl 0,9% (№ 2), затем

Таблица. Персонализированная схема терапии ферментозаместительным препаратом

Table. Personalised enzyme replacement therapy

Разведение	Концентрация	Подготовка препарата	Скорость инфузии
№ 1	1/1000 (0,00012 мг/мл)	10 мл из разведения № 2 в 90 мл физраствора	30 мин вводится со скоростью 10 мл/ч, далее — 90 мл/ч
№ 2	1/100 (0,0012 мг/мл)	10 мл из разведения № 3 в 90 мл физраствора	30 мин вводится со скоростью 10 мл/ч, далее — 80 мл/ч
№ 3	1/10 (0,012 мг/мл)	10 мл из разведения № 4 в 90 мл физраствора	30 мин вводится со скоростью 10 мл/ч, далее — 70 мл/ч
№ 4	0,12 мг/мл	12 мг (6 мл) идурсульфазы бета в 94 мл физраствора	20–30 мл/ч Скорость введения повышать каждые 30 мин

Фото 1–6. Аллергическая реакция при проведении ФЗТ препаратами идурсульфаз и идурсульфаз бета

Photo 1–6. Allergic response on ERT with idursulfase and idursulfase beta



из разведения № 2 берут 10 мл и вводят в 90 мл раствора NaCl 0,9% (№ 1).

- Сначала вводят разведенный препарат идурсульфаз бета (Хантераза) № 1 со скоростью 10 мл/ч в течение 30 мин, далее скорость повышают до 90 мл/ч.
- Разведенный препарат идурсульфаз бета (Хантераза) № 2 вводят со скоростью 10 мл/ч в течение 30 мин, далее — со скоростью 80 мл/ч.
- Разведенный препарат идурсульфаз бета (Хантераза) № 3 вводят со скоростью 10 мл/ч в течение 30 мин, далее — со скоростью 70 мл/ч.
- Разведенный препарат идурсульфаз бета (Хантераза) № 4, 100 мл вводят со скоростью 20 мл/ч в течение 30 мин, далее — со скоростью 30 мл/ч в течение 30 мин до окончания инфузии.

В настоящее время ребенок продолжает получать по месту жительства ФЗТ препаратом идурсульфаз бета (Хантераза) в полной дозе по персонализированной схеме 1 раз в неделю на фоне терапии омализумабом 300 мг подкожно 1 раз в месяц. Во время введения второй инфузии ФЗТ по персонализированной схеме отмечалась едва заметная локальная гиперемия в лок-

тевом сгибе (фото 7), при последующих инфузиях аллергических реакций не отмечалось.

При появлении аллергической реакции на фоне данной комбинированной терапии и премедикации рекомендуется остановить введение ФЗТ, повторно ввести дексаметазон в дозировке 4 мг в/в.

Таким образом, у пациента Б. имеется аллергическая реакция (крапивница, ангиоотек) при проведении ФЗТ следующими препаратами: идурсульфаз и идурсульфаз бета. В связи с жизненно необходимой потребностью в продолжении ФЗТ пациенту с лекарственной аллергией на препараты данной фармакотерапевтической группы была разработана специальная персонализированная схема терапии с целью предотвращения развития реакций гиперчувствительности, которая позволила достичь положительной динамики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из наиболее распространенных нежелательных реакций на фоне ФЗТ у пациентов с лизосомными болезнями накопления выступает реакция гиперчувствительности с образованием антител к препаратам.

Фото 7. Аллергическая реакция во время второй инфузии ФЗТ препаратом идурсульфаз бета по предложенной персонализированной схеме

Photo 7. Allergic response during second ERT infusion of idursulfase beta on suggested personalised scheme



При развитии иммунного ответа на вводимый препарат необходимо принимать во внимание множество факторов: особенности гуморального иммунитета пациента, происхождение клеточной линии продуцента замещающего белка, особенности процессов культивирования и очистки клеток, структуру и посттрансляционную модификацию рекомбинантного белка [24]. При необходимости применения ФЗТ по абсолютным показаниям и подтвержденном аллергическом механизме реакции возникает потребность в разработке эффективной схемы терапевтической тактики ведения пациентов. На отечественном рынке в настоящее время доступны два препарата для лечения МПС II — идурсульфаз и идурсульфаз бета, учитывая данные проведенных сравнительных исследований, при непереносимости идурсульфазы оправдан переход к идурсульфазе бета в связи с возможной меньшей иммуногенностью [19]. Успешный опыт перевода пациентов с инфузионными реакциями с препарата идурсульфаз на препарат идурсульфаз бета описан в отечественных публикациях [20].

При сохранении побочных аллергических реакций при смене препарата в условиях стационара после мультидисциплинарного консилиума и врачебной комиссии с участием врача аллерголога-иммунолога может быть проведена десенситизация. В опубликованном зарубежном ретроспективном исследовании оценивались эффективность и безопасность десенситизации у детей, получавших терапию по жизненным показаниям, с проявлениями аллергических реакций. У 90% детей десенситизация была достигнута без каких-либо побочных реакций, у 3,7 и 5,6% — с реакциями легкой и средней степени тяжести соответственно. Тем самым были продемонстрированы безопасность и эффективность десенситизации у детей при лекарственной аллергии [22]. Важным аспектом при решении вопроса о проведении лекарственной десенситизации является оценка индивидуальных рисков и пользы от процедуры.

Абсолютными противопоказаниями к десенситизации являются опасные для жизни иммуноцитотоксические реакции и васкулиты, тяжелая анафилактическая реакция в анамнезе, неконтролируемая астма, декомпенсированная сердечная недостаточность, заболевания почек и печени, а также прием бета-блокаторов [21]. У пациента из представленного клинического случая при отсутствии перечисленных выше противопоказаний отмечалась необходимость продолжения ФЗТ по жизненным показаниям.

Еще один способ минимизировать проявления аллергической реакции и продолжить ФЗТ, примененный в описанном выше клиническом случае, — это назначение генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) омализумаб. В нескольких исследованиях продемонстрирована эффективность использования омализумаба — рекомбинантного гуманизированного моноклонального IgG1k против IgE — в качестве дополнительного лечения во время аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) для снижения риска развития тяжелых аллергических реакций, включая анафилаксию [25]. Омализумаб селективно связывается со свободным IgE и одобрен для лечения хронической идиопатической крапивницы с 12 лет, тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей старше 6 лет, тяжелого аллергического ринита у детей старше 12 лет. Потенциально омализумаб может быть использован в лечении и других IgE-опосредованных состояний, например тяжелой лекарственной аллергии, что, безусловно, требует дальнейших исследований [24, 26].

В представленном клиническом наблюдении в связи с устойчивыми аллергическими реакциями ряд проведенных индивидуально разработанных мероприятий, а именно смена препарата ФЗТ, назначение ГИБП, проведение десенситизации, позволил оптимизировать тактику лечения пациента и сохранить возможность проведения ФЗТ по жизненным показаниям. Подобная тактика ведения пациента с МПС II ранее не описывалась в отечественной литературе и может быть полезна при разработке необходимого руководства по ведению подобных пациентов.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя — родителя пациента — получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая, в том числе на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) и изображений в научных целях (дата подписания 08.11.2021). От родителя пациента получено добровольное письменное информированное согласие на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 08.11.2021).

INFORMED CONSENT

The legal representative (patient's parent) has signed written voluntary informed consent on publication the clinical case description including medical data (results of diagnosis, treatment and observation) and images for scientific purposes (signed on 08.11.2021). The patient's parent has signed voluntary written informed consent on publication of patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 08.11.2021).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность законным представителям пациента за содействие.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to the patient's legal representatives for their assistance.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.Г. Левина — участие в клиническом наблюдении, концепция работы, участие в написании текста рукописи, редактирование рукописи, итоговая переработка статьи.

Н.Д. Вашакмадзе — участие в клиническом наблюдении, редактирование рукописи.

Л.С. Намазова-Баранова — участие в клиническом наблюдении, научное редактирование, окончательное утверждение версии для публикации.

Е.А. Вишнева — участие в клиническом наблюдении, научное редактирование.

М.С. Карасева — участие в клиническом наблюдении, участие в написании текста рукописи, сбор и анализ клинических, литературных данных.

Н.В. Журкова — участие в клиническом наблюдении, сбор дополнительных материалов.

К.Е. Эфендиева — поисково-аналитическая работа, редактирование рукописи.

А.А. Алексеева — редактирование рукописи.

В.Г. Калугина — поисково-аналитическая работа, редактирование рукописи.

А.В. Зазьян — участие в клиническом наблюдении.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Julia G. Levina — participation in clinical observation, study concept, writing the manuscript, editing the manuscript, final revision of the manuscript.

Nato D. Vashakmadze — participation in clinical observation, editing the manuscript.

Leyla S. Namazova-Baranova — participation in clinical observation, scientific editing, approving the final version for publication.

Elena A. Vishneva — participation in clinical observation, scientific editing.

Mariya S. Karaseva — participation in clinical observation, writing the manuscript, clinical and literature data collection and analysis.

Natalia V. Zhurkova — participation in clinical observation, additional data collection.

Kamilla E. Efendieva — data search and analysis, editing the manuscript.

Anna A. Alekseeva — editing the manuscript.

Vera G. Kalugina — data search and analysis, editing the manuscript.

Artur V. Zaz'yan — participation in clinical observation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирование и чтение лекций от фармацевтической компании ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофи-авентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для фармацевтической компании «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек».

Н.В. Журкова — чтение лекций для фармацевтической компании «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек».

Ю.Г. Левина — чтение лекций для фармацевтической компании «Нанолек».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants and fees for scientific counseling and lecturing from pharmaceutical companies “MSD Pharmaceuticals”, “FORT”, Shire Biothec Rus LLC, Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group LLC, AbbVie, Pierre Fabre.

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek.

Natalia V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Biomarin, Nanolek.

Julia G. Levina — lecturing for pharmaceutical company Nanolek.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Ю.Г. Левина

<https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>

Н.Д. Вашакмадзе

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

Л.С. Намазова-Баранова

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

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

М.С. Карасева

<https://orcid.org/0000-0002-9883-0445>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

А.А. Алексеева

<https://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

В.Г. Калугина

<https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>

Н.В. Журкова

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

А.В. Зазьян

<https://orcid.org/0000-0002-9161-4029>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мукополисахаридоз тип II: клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России. Минздрав России; 2019. [*Mukopolisakharidoz tip II: Clinical guidelines. Association of Medical Geneticists, Union of Pediatricians of Russia. Ministry of Health of Russia; 2019. (In Russ).*]
2. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1258. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041258>
3. Wikman-Jorgensen PE, López Amorós A, Peris García J, et al. Enzyme replacement therapy for the treatment of Hunter disease: A systematic review with narrative synthesis and meta-

analysis. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1-2):206–210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.07.005>

4. da Silva EM, Strufaldi MW, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2(2):CD008185. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008185.pub4>

5. Burton BK, Jegu V, Mikl J, Jones SA. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inher Metab Dis.* 2017;40(6):867–874. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0075-x>

6. 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: <https://doi.org/10.1097/O1.gim.0000232477.37660.fb>
7. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):120. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0562-1>
8. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab*. 2010;99(1):18-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.08.006>
9. 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: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e318206786f>
10. 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: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181fea459>
11. 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: <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.133>
12. Khodoun M, Strait R, Orekov T, et al. Peanuts can contribute to anaphylactic shock by activating complement. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):342-351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.11.004>
13. Khodoun MV, Strait R, Armstrong L, et al. Identification of markers that distinguish IgE- from IgG-mediated anaphylaxis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(30):12413-12418. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1105695108>
14. Arias K, Chu DK, Flader K, et al. Distinct immune effector pathways contribute to the full expression of peanut-induced anaphylactic reactions in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1552-1561.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.044>
15. Vogler C, Levy B, Galvin NJ, et al. Enzyme replacement in murine mucopolysaccharidosis type VII: neuronal and glial response to β -glucuronidase requires early initiation of enzyme replacement therapy. *Pediatr Res*. 1999;45(6):838-844. doi: <https://doi.org/10.1203/00006450-199906000-00010>
16. Muenzer J, Beck M, Eng CM, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1228-1239. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0999>
17. Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:42. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-42>
18. Sohn YB, Cho SY, Lee J, et al. 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: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.08.009>
19. Левина Ю.Г., Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С. и др. Аллергические реакции при ферментозаместительной терапии детей с мукополисахаридозом, тип II // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 6s. — С. 624-629. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2372> [Levina JG, Vashakmadze ND, Namazova-Baranova LS, et al. Allergic Reactions at Enzyme Replacement Therapy in Children with Mucopolysaccharidosis Type II. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):624-629. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2372>]
20. 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: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2017.05.002>
21. Кручина Т.К., Бручиков К.В., Новик Г.А. Опыт применения препарата идурсульфазы бета у ребенка с мукополисахаридозом II типа: клинический случай // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 5. — С. 364-370. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i5.2212> [Kruchina TK., Bruchikov KV., Novik GA. Experience of Idursulfase Beta Administration in the Child with Mucopolysaccharidosis Type II: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(5):364-370. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i5.2212>]
22. Ensina LF, Felix MMR, da Cunha FS, Caubet JC. Desensitization to drugs in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022;50(2):48-57. doi: <https://doi.org/10.15586/aei.v50i2.539>
23. Esenboga S, Akarsu A, Ocak M, et al. Safety and efficacy of rapid drug desensitization in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(3):e13759. doi: <https://doi.org/10.1111/pai.13759>
24. Serrano CD, Gomez JF. Successful desensitization to idursulfase in a patient with type II mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(7):571-572.
25. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):335-348. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.003>
26. Matheu V, Franco A, Perez E, et al. Omalizumab for drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1471-1472; author reply 1472-1473. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.07.037>

Статья поступила: 19.04.2021, принята к печати: 17.06.2022
The article was submitted 19.04.2021, accepted for publication 17.06.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Левина Юлия Григорьевна, к.м.н. [*Julia G. Levina*, MD, PhD]; **адрес:** Россия, 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10 [address: 10 Fotievoy street, 119333, Moscow, Russian Federation]; **телефон:** 8 (499) 400-47-33; **eLibrary SPIN:** 4626-2800

Вашакмадзе Нато Джумберовна, д.м.н., профессор [*Nato D. Vashakmadze*, MD, PhD, Professor]; **eLibrary SPIN:** 2906-9190

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук [*Leyla S. Namazova-Baranova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **eLibrary SPIN:** 1312-2147

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор [*Elena A. Vishneva*, MD, PhD, Professor]; **eLibrary SPIN:** 1109-2810

Карасева Мария Сергеевна [*Maria S. Karaseva*, MD]; **eLibrary SPIN:** 8370-3480

Журкова Наталья Вячеславовна, к.м.н. [*Natalia V. Zhurkova*, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 4768-6310

Эфендиева Камилла Евгеньевна, к.м.н. [*Kamilla E. Efendieva*, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 5773-3901

Алексеева Анна Александровна, к.м.н. [*Anna A. Alexeeva*, MD, PhD]; **eLibrary SPIN:** 7253-7970

Калугина Вера Геннадьевна [*Vera G. Kalugina*, MD]; **eLibrary SPIN:** 7168-3817

Зазьян Артур Владимирович [*Artur V. Zaz'yan*, MD]