

СИНДРОМ ХАНТЕРА

Мукополисахаридоз 2 (МПС2), или синдром Хантера – редкое рецессивное X-сцепленное генетическое заболевание из группы лизосомных болезней накопления. МПС2 встречается с частотой 1:140 000–1:156 000 живых новорожденных. В основном поражает мальчиков в раннем возрасте (3–4 года), но к настоящему времени описаны 7 случаев заболевания девочек. Синдром влияет на способность организма разрушать и перерабатывать определенные мукополисахариды, известные также как гликозаминогликаны (ГАГ).

При синдроме Хантера ГАГ накапливаются в клетках организма из-за дефицита фермента индуронат-2-сульфатазы. Накопление ГАГ отрицательно сказывается на состоянии многих органов и тканей.

Синдром Хантера – серьезное заболевание. Общие ранние симптомы синдрома Хантера могут включать в себя пупочные или паховые грыжи, ушные инфекции, насморк, проявления, сходные с проявлениями простуды.

Поскольку эти симптомы довольно часто встречаются у всех новорожденных, маловероятно, что врач на ранних стадиях заболевания поставит диагноз или изначально предположит наличие синдрома Хантера.

По мере накопления ГАГ в клетках организма признаки синдрома Хантера становятся более очевидными. Некоторые возможные более поздние признаки и симптомы:

- выпуклый лоб, плоский нос, увеличенный язык;
- задержка роста;
- большая голова;
- увеличенный живот;
- общие инфекции уха;
- респираторные заболевания;
- поражения печени и других внутренних органов;

- болезни сердца / клапанов сердца;
- проблемы с дыханием во сне, включая остановку дыхания и шумное дыхание в течение дня;
- ограниченная емкость легких;
- тугоподвижность суставов и ограниченный диапазон движения, что может привести к скованности при движении, ходьбе;
- кистевой туннельный синдром;
- низкорослость;
- шероховатая, «шагреневая» цвета слоновой кости кожа верхней части рук, ног и спины;
- заторможенное интеллектуальное развитие;
- нарушение сна;
- отсутствие аппетита, диарея.

При подозрении на синдром Хантера рекомендуется провести генетический анализ. Диагноз генетического заболевания может быть поставлен на основе клинической картины; если внимательно изучить семейный анамнез, можно определить риск развития такой патологии.

Генетический анализ может помочь обнаружить изменения в гене или хромосоме. Чаще всего на анализ берут кровь или образец ткани. Причины, по которым может быть рекомендован генетический анализ:

- у одного из родителей есть ребенок с нарушениями или задержкой умственного развития или проблемами со здоровьем, предположительно связанными с генетическими причинами;
- диагностика у одного из родителей генетического заболевания;
- наличие генетического расстройства у одного из членов семьи;
- при проведении тестов на беременность (УЗИ, анализ мочи, анализ крови) выявлено, что существует повышенный риск рождения ребенка с генетическими изменениями;

- выкидыш или преждевременные роды;
- наличие близких родственников с определенными видами рака.

Решение о проведении генетического анализа бывает трудным, его реализация полностью зависит от пациента. Результаты генетического анализа могут предоставить полезную информацию при планировании рождения ребенка. Если есть опасность, что у одного из родителей повышен риск рождения ребенка с генетическим заболеванием, возможно, есть необходимость обследовать плод во время беременности.

Поскольку генетические заболевания возникают в разных ветвях семьи, информация о генетическом статусе пациента может быть полезной для всех ее членов. Нередко результаты анализа могут раскрыть семейные секреты, включая отцовство, материнство или усыновление.

Тяжесть заболевания зависит от остаточной активности фермента. При тяжелых формах болезни с серьезными поражениями ожидаемая продолжительность жизни ограничена 10 или 12 годами. Пациенты с более легкими проявлениями генетического нарушения могут дожить до зрелого возраста. При своевременно назначенном специфическом лечении продолжительность жизни может достигать 40–50 лет.

До введения ферментной заместительной терапии (ФЗТ) лечение МПС2 было паллиативным.

До последнего времени на территории РФ было зарегистрировано 2 препарата, использующихся в ФЗТ: Идурсульфазы-β и Идурсульфазы. Применяется также симптоматическая и поддерживающая терапия. Такие проявления болезни, как грыжи и контрактуры суставов, лечат хирургическим путем. При гидроцефалии проводится хирургическая имплантация желудочкового шунта. Для улучшения слуха предписываются и индивидуально подбираются слуховые аппараты. Кроме того, постоянно проводятся физиотерапия, медицинские и генетические консультации. В России в настоящее время зарегистрировано более 100 пациентов с диагнозом синдрома Хантера и многие из них не получают необходимого лечения в силу его очень высокой стоимости.

В 2018 г. прошел регистрацию новый препарат для лечения МПС2 – Хантеразы. Он представляет собой очищенную форму лизосомального фермента идуронат-2-сульфатазы – рекомбинантной человеческой идуронат-2-сульфатазы.

Идурсульфазы-β (Хантеразы®, Green Cross Corp, Йонггин, Южная Корея) – рекомбинантный белок, производимый с использованием методов генной инженерии из клеток яичников китайского хомячка. Идурсульфазы-β вырабатывается методом культивирования суспензии клеток. Чистота очищенного белка >99,9% (по данным анализа с применением ряда хроматографических и электрофоретических методов).

Высокая эффективность и безопасность Хантеразы была подтверждена в ходе 2 клинических исследований, продолжающихся 24–52 нед. В исследование были включены пациенты мужского пола с синдромом Хантера в возрасте от 38 мес до 35 лет.

Уже первое контролируемое клиническое исследование у пациентов-корейцев с МПС2 с использованием активного препарата сравнения продемонстрировало, что доза Идурсульфазы-β 0,5 мг/кг/нед оказала достоверное положительное воздействие на первичную конечную точку – выведение ГАГ с мочой – при сравнении с активным препаратом сравнения.

Целью клинического исследования фаз I/II было оценить эффективность и безопасность рекомбинантной человеческой Идуронат-2-сульфатазы (Идурсульфазы-β, препарат «Хантеразы»®) в лечении МПС2. 31 пациент с МПС2 в возрасте 6–35 лет был включен в программу рандомизированного, одностороннего слепого контролируемого исследования фаз I/II с применением активного препарата сравнения; исследование продолжалось 24 нед. Пациентов случайным образом распределили в группы, получавшие инфузии активного препарата сравнения (n=11), инфузии 0,5 мг/кг Идурсульфазы-β (n=10) либо 1,0 мг/кг Идурсульфазы-β (n=10). Первичный показатель эффективности – выведение ГАГ с мочой, вторичный – изменения расстояния, проходимого за 6 мин (6-минутный тест с ходьбой – 6МТХ); изучались также данные эхокардиографии, функциональные тесты легких и подвижность суставов.

Лечение с применением Идурсульфазы-β способствовало значительному улучшению показателей 6МТХ у пациентов со слабой степенью тяжести МПС2. Идурсульфазы-β продемонстрировала эффективность, сходную с таковой у препарата сравнения, в отношении прочих показателей (форсированная жизненная емкость легких, данные эхокардиографии, диапазон движений в суставах).

Анализ показателей безопасности Идурсульфазы-β (по данным о частоте и степени тяжести нежелательных явлений) выявил, что препарат переносился хорошо и все нежелательные явления с легкостью контролировались временной остановкой инфузий либо антигистаминными/стероидными препаратами.

Оригинальный препарат Идурсульфазы-β для лечения синдрома Хантера будет производиться в России биофармацевтической компанией «Нанолек» в рамках сотрудничества с южнокорейской компанией Green Cross на заводе в Кировской области. На сегодня завершен 1-й этап запуска производства. Окончательно наладить выпуск препарата планируется к 2020 г. Производство лекарства обеспечит его бесперебойное поступление в аптечную сеть, что облегчит положение пациентов, страдающих от редкого заболевания.

Благодаря применению препарата экономия бюджетных средств в сравнении с затратами на альтерна-

тивную терапию составит в год в расчете на 1 больного 7,3 млн руб. При полном переходе на препарат Хантераза® экономия бюджетных средств для системы здравоохранения составит 796,8 млн руб. за 5 лет. Это значит, что появятся средства на новые исследования, что обеспечит своевременной, качественной терапией пациентов с редкими заболева-

ниями, входящими в программу высокочатратных нозологий.

К настоящему времени уже 5 пациентов на территории РФ успешно лечатся препаратом компании «Нанолек». Вскоре доступ в России к эффективной и безопасной терапии МПС2 появится у значительно большего числа пациентов, чем это было ранее.