

# Резолюция Совета экспертов Клиническая картина, терапия и алгоритмы мониторинга пациентов с МПС I типа, которым была проведена ТГСК. Место ФЗТ в лечении МПС I типа после проведенной ТГСК

12 марта 2021 г. состоялся Совет экспертов, в ходе которого ведущие специалисты обсудили текущие достижения и ответили на ряд нерешенных вопросов терапии мукополисахаридоза I типа с целью дальнейшего улучшения результатов его лечения в России.

**В совещании приняли участие ведущие специалисты федеральных центров:** Сергей Иванович Куцев, Екатерина Юрьевна Захарова, Нато Джумберовна Вашакмадзе, Наталья Леонидовна Печатникова, Светлана Витальевна Михайлова, Людмила Михайловна Кузенкова, Татьяна Александровна Быкова, Наталья Валерьевна Бучинская, Михаил Михайлович Костик, Владимир Маркович Кенис, Полина Вячеславовна Очирова, Нателла Вахтанговна Суханова.

**В ходе Совета экспертов были рассмотрены следующие вопросы:**

- остаточное бремя болезни МПС I типа после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК);
- рекомендации по ведению пациентов МПС I типа после ТГСК и возможная роль ферментозаместительной терапии (ФЗТ);
- мониторинг пациентов с МПС I типа после ТГСК.

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — редкое наследственное заболевание, возникающее в результате недостаточности фермента альфа-L-идуронидазы вследствие мутаций в гене *IDUA*. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах гликозаминогликанов (ГАГ) — гепарансульфата и дерматансульфата. Для МПС I характерна широкая вариабельность клинических проявлений — от тяжелой фетально-неонатальной формы (синдром Гурлер) до стертых вариантов, которые диагностируются у взрослых (синдром Шейе). **Течение заболевания, как правило, носит прогрессирующий характер** из-за постоянного накопления ГАГ в органах и тканях верхних отделов дыхательных путей и легких, костях и суставах, центральной и периферической нервной системе, сердечно-сосудистой системе, печени, органах зрения и слуха.

При МПС I «**золотым стандартом**» лечения являются методы терапии, направленные на коррекцию недостающего лизосомного фермента: ТГСК и ФЗТ. Согласно

российским и международным клиническим рекомендациям по МПС I типа, **ФЗТ применяется как до, так и после ТГСК** до нормализации уровня эндогенного фермента.

Согласно анализу данных исследований, недавно проведенных в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой и Российской детской клинической больницы МЗ России, в Российской Федерации за период 2004–2020 гг. проведено 56 ТГСК при синдроме Гурлер. Важно отметить, что Россия вносит существенный вклад в мировую статистику ТГСК при МПС I.

Эксперты, проводя мониторинг пациентов МПС I после ТГСК, **в реальной клинической практике сталкиваются с прогрессированием болезни**. На Совете экспертов для клинического разбора представлены два случая пациентов с МПС I типа, которым была проведена ТГСК. Первый пациент при нормальном уровне фермента испытывает значительные ортопедические осложнения, которые удается купировать хирургическими вмешательствами. Вторая пациентка дважды перенесла ТГСК, на данный момент клинически стабильна, уровень фермента ранее находился в пределах нормы, но в настоящее время отмечается тенденция к снижению — приближен к нижней границе нормы. Эксперты обсудили оба клинических примера и сошлись во мнении о необходимости дообследовать второго ребенка. Основываясь на данных клинических случаях, а также опубликованных сведениях, эксперты выдвинули гипотезу, что ФЗТ может быть назначена пациентам, перенесшим ТГСК и имеющим динамику снижения фермента в крови и/или прогрессирование по кардиологической или легочной системам, на срок 6–12 мес с регулярным мониторингом состояния.

**Проведен масштабный ретроспективный анализ** 217 больных МПС I с синдромом Гурлер после ТГСК с включением данных 10 центров США и Европы за 1985–2011 гг. с целью выявления предикторов долгосрочного исхода после успешной ТГСК — проанализированы когнитивный статус, ортопедические, кардиологические, респираторные, офтальмологические, отоларингологические и эндокринологические исходы.

Выводы данного анализа сводятся к тому, что **клинические проявления / тяжесть симптомов заболевания у пациентов с МПС-1Н в целом заметно улучшаются после ТГСК, выживаемость увеличивается до 23 лет, но прогрессирование болезни продолжается**, между тем возраст на момент ТГСК, уровень фермента после ТГСК и исходный клинический статус были важными предикторами для прогноза пациентов с МПС-1Н после ТГСК (**при этом у 26% пациентов после ТГСК уровень ферментов был ниже нижней границы нормы**). Очевидно, ТГСК не является излечивающим методом, и, возможно, применение комбинированных методов терапии может способствовать улучшению прогноза заболевания МПС I типа. Были представлены серии случаев успешного применения ФЗТ после ТГСК как в Российской Федерации, так за рубежом. Учитывая данные о положительном влиянии ФЗТ на сердечно-сосудистую, дыхательную, суставную функции, **комбинированный вариант лечения с возобновлением ФЗТ после ТГСК может быть рассмотрен для ряда пациентов**.

Несмотря на успехи в достижении определенного контроля над заболеванием МПС I типа при использовании ТГСК и ФЗТ, **некоторые вопросы остаются открытыми**. Неясен генез прогрессирования заболевания МПС I после успешной ТГСК в случае, если уровень эндогенного фермента не снижен. С фармакокинетическими особенностями ФЗТ связано то, что только небольшая часть рекомбинантного фермента может достичь костного хряща и глаза, что объясняет, почему улучшения в этих системах органов не столь существенны даже после длительного применения ФЗТ. **ТГСК обеспечивает постоянный, физиологический, но невысокий уровень непрерывной доставки фермента в ткани и плазму крови**. В отличие от этого, еженедельная внутривенная инфузия **ларонидазы** обеспечивает **прерывистый, но высокий (выше физиологического) уровень фермента** в плазме. Таким образом, разные подходы к лечению МПС I демонстрируют различную фармакокинетику. Гипотетически можно предполагать, что через несколько лет после ТГСК ее эффективность в некоторых тканях снижается; **ТГСК и ФЗТ действуют по-разному в разных тканях**, но в некоторых случаях могут быть дополняющими методами лечения. Не проведено клинических испытаний высокодозных режимов ларонидазы у людей, между тем недавние исследования показали, что раннее внутривенное введение ФЗТ в более высоких дозах способно уменьшить накопление ГАГ в лизосомах в головном мозге у собак и мышей с МПС I. Нет данных, подтверждающих усиление эффекта при повышении дозы ФЗТ; возможно, **добавление экзогенного фермента (ФЗТ) в рекомендованной инструкции дозировке к эндогенному может спо-**

**собствовать повышению эффективности работы последнего**.

Опираясь на результаты реальной клинической практики и международный опыт, эксперты, представляющие федеральные центры России, сделали следующие выводы по заявленной проблематике:

- эксперты согласились, что МПС I типа — прогрессирующее заболевание, ТГСК не всегда способствует сдерживанию прогрессии заболевания, **наблюдается остаточное бремя болезни** после ТГСК в виде ортопедических, кардиологических, респираторных, офтальмологических, отоларингологических осложнений, в том числе со стороны ЦНС, **а пациенты нуждаются в коррекции терапевтической тактики**;
- **провести мониторинг** всех пациентов с диагнозом МПС I после ТГСК для потенциального сравнения результатов;
- для единого подхода к проведению мониторинга и анализа клинических исходов ТГСК при МПС I типа **подготовить чек-лист**, определяющий набор и порядок обследования пациентов;
- **провести исследование и сравнить клинические исходы ТГСК у 3 групп пациентов, которые получают / не получают ФЗТ**: 1) пациенты, которые перенесли успешную ТГСК, не испытывают значимой клинической прогрессии заболевания, а уровень фермента и ГАГ в пределах нормы, **не получают ФЗТ**; 2) группа пациентов, которые перенесли успешную ТГСК, но испытывают значительное бремя болезни, несмотря на уровни фермента и ГАГ, близкие к нормальному значению, не получают ФЗТ; 3) группа пациентов, которые перенесли успешную ТГСК, но испытывают значительное бремя болезни, несмотря на уровни фермента и ГАГ, близкие к нормальному значению, которым **возобновлена ФЗТ**;
- на основе проведенного исследования сформулировать лабораторные и клинические **критерии возобновления ФЗТ после ТГСК** при синдроме Гурлер для включения в клинические рекомендации по МПС I типа;
- **ТГСК не является противопоказанием к возобновлению ФЗТ**, согласно клиническим рекомендациям (актуальные критерии назначения ФЗТ после ТГСК в случаях снижения уровня фермента, снижения уровня химеризма, сохранения высокого уровня ГАГ), дополнительно назначить ФЗТ на период 6–12 мес для создания благоприятных условий для работы эндогенного фермента пациентам, **демонстрирующим значимое ухудшение со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и костно-суставной систем**, на усмотрение и ответственность лечащего врача.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. New York: McGraw Hill; 2001. pp. 3421–3452.
2. Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. *Ital J Pediatr*. 2018; 44(Suppl 2):122. doi: 10.1186/s13052-018-0560-3

3. Васичкина Е.С., Вершинина Т.Л., Ковальчук Т.С. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозе I типа: клинические случаи // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 5. — С. 346–353. [Vasichkina ES, Vershinina TL, Kovalchuk TS., et al. Damages of Cardiovascular System at Mucopolysaccharidosis Type I: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(5):346–353. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i5.2058
4. Михайлова С.В., Слатецкая А.Н., Пристанкова Е.А. и др. Мукополисахаридоз I типа: современные подходы к терапии // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 4. — С. 35–42. [Mikhaylova SV, Slateckay AN, Pristanskova EA, et al. Mucopolysaccharidosis I type: new management. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*. 2018;17(4):35–42. (In Russ).] doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-35-42
5. Быкова Т.А., Овечкина В.Н., Осипова А.А. и др. Оценка эффективности аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при мукополисахаридозе I типа (синдром Гурлер): опыт НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 83–92. [Bykova TA, Ovechkina VN, Osipova AA, et al. An evaluation of the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome): the experience of the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*. 2020;19(2):83–92. (In Russ).] doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-83-92
6. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:55. doi: 10.1186/1750-1172-6-55
7. Muenzer J, Wraith E, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123(1):19–29. doi: 10.1542/peds.2008-0416
8. Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab*. 2009;96(1):13–19. doi: 10.1016/j.ymgme.2008.10.009
9. Sands MS, Davidson BL. Gene therapy for lysosomal storage diseases. *Mol Ther*. 2006;13(5):839–849. doi: 10.1016/j.ymthe.2006.01.006
10. Aldenhoven M, Boelens JJ, de Koning TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(5):485–498. doi:10.1016/j.bbmt.2008.01.009
11. Kakkis ED, McEntee MF, Schmidtchen A, et al. Long-term and high-dose trials of enzyme replacement therapy in the canine model of mucopolysaccharidosis I. *Biochem Mol Med*. 1996;58(2):156–167. doi: 10.1006/bmme.1996.0044
12. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015;125(13):2164–2172. doi: 10.1182/blood-2014-11-608075
13. *Мукополисахаридоз тип I: клинические рекомендации / Ассоциация медицинских генетиков; Союз педиатров России. 2019. [Mukopolisakharidoz tip I: clinical guidelines. Association of Medical Geneticists; Union of Pediatricians of Russia. 2019. (In Russ).] Доступно по: [http://cr.rosminzdrav.ru/schema/291\\_1](http://cr.rosminzdrav.ru/schema/291_1). Ссылка активна на 26.04.2021.*

## ВАКЦИНЫ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКА В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ. РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией: Л.С. Намазовой-Барановой, Н.И. Брико,  
И.В. Фельдблюм

М.: Изд-во «ПедиатрЪ», 2021. — 612 с.

**В** монографии представлены новые сведения о роли иммунопрофилактики в программировании и сохранении здоровья человека, подробно описаны иммунобиологические препараты для активной и пассивной иммунизации детей и взрослых разных возрастных групп и разного состояния здоровья. Особое внимание уделено описанию инфекционных болезней, предотвратимых с помощью вакцинации, даны характеристики всем зарегистрированным в РФ вакцинам отечественного и зарубежного производства, описаны национальный календарь профилактических прививок и национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Отдельная глава посвящена новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе, принципам плановой вакцинации в период пандемии, описаны новые препараты для защиты от SARS-CoV-2.

Монография адресована специалистам, занимающимся проблемами вакцинации, — педиатрам, терапевтам, хирургам, акушерам-гинекологам, гериатрам, эпидемиологам, врачам других специальностей, преподавателям высшей школы и колледжей по медицинским и биологическим специальностям, студентам медицинских и фармацевтических вузов и колледжей, а также ординаторам и аспирантам.

