

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова¹, М.А. Бабайкина¹, А.В. Доброток¹, О.Б. Гордеева^{1, 2},
Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

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

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Комбинированная терапия при тяжелых формах мукополисахаридоза, тип I (синдроме Гурлер): описание клинических случаев

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, руководитель отдела орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 08.11.2023, принята к печати: 18.12.2023

Обоснование. Синдром Гурлер (мукополисахаридоз, тип I) — редкое наследственное заболевание, имеющее хроническое течение. Основными методами терапии синдрома Гурлер являются трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментозаместительная терапия (ФЗТ). В последние годы при прогрессировании заболевания показала свою эффективность комбинированная терапия — применение ФЗТ как перед проведением ТГСК, так и после. **Описание клинических случаев.** Представленные клинические случаи показывают эффективность применения ФЗТ у пациентов с синдромом Гурлер после ТГСК, в первом клиническом случае — в связи со снижением активности альфа-L-идуридазы через 2 года после проведения ТГСК, во втором клиническом случае — в связи с ухудшением состояния пациента, в частности со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, развитием гепатомегалии, хотя уровень фермента и содержание гликозаминогликанов в моче пациентки оставались в пределах нормальных значений. **Заключение.** Комбинированная терапия, которая включает ФЗТ не только до проведения ТГСК, но и при ухудшении клинического состояния пациента после ТГСК, играет большую роль в стабилизации состояния пациента, предотвращении быстрого прогрессирования симптоматики, развития жизнеугрожающих осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: мукополисахаридоз, тип I, синдром Гурлер, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ферментозаместительная терапия

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Бабайкина М.А., Доброток А.В., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С. Комбинированная терапия при тяжелых формах мукополисахаридоза, тип I (синдроме Гурлер): описание клинических случаев. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(6):554–559. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2701>

Nato V. Vashakmadze^{1, 2}, Natalia V. Zhurkova¹, Marina A. Babaykina¹, Albina V. Dobrotok¹, Olga B. Gordeeva^{1, 2},
Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

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

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

Combination Treatment for Severe Forms of Mucopolysaccharidosis, Type I (Hurler Syndrome): Case Report

Background. Hurler syndrome (mucopolysaccharidosis, type I) is a rare hereditary disease with chronic course. The main methods for Hurler syndrome management are hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and enzyme replacement therapy (ERT). In recent years, combination treatment (ERT administration both before and after HSCT) has shown its efficacy in case of disease progression.

Clinical case description. The presented clinical cases demonstrate the efficacy of ERT administration in patients with Hurler syndrome after HSCT: in the first clinical case due to the decrease in alpha-L-iduronidase activity 2 years after HSCT, in the second clinical case due to the aggravation of the patient's condition (cardiovascular and respiratory systems, hepatomegaly, although the level of enzyme and glycosaminoglycans in the patient's urine remained within normal values). **Conclusion.** Combination treatment including ERT not only before HSCT, but also in case of clinical state worsening after HSCT, plays significant role in stabilizing the patient's condition, preventing rapid progression of symptoms and development of life-threatening complications (especially cardiovascular ones).

Keywords: mucopolysaccharidosis, type I, Hurler syndrome, hematopoietic stem cell transplantation, enzyme replacement therapy

For citation: Vashakmadze Nato V., Zhurkova Natalia V., Babaykina Marina A., Dobrotok Albina V., Gordeeva Olga B., Namazova-Baranova Leyla S. Combination Treatment for Severe Forms of Mucopolysaccharidosis, Type I (Hurler Syndrome): Case Report. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):554–559. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2701>

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз, тип I (МПС I) — редкое наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное недостаточностью фермента альфа-L-идуридазы, возникающей вследствие мутаций в гене *IDUA*, что приводит к накоплению в лизосомах клеток разных органов и тканей гликозаминогликанов (ГАГ) дерматансульфата и гепарансульфата [1–3].

Клиническая картина заболевания варьирует от тяжелой формы, манифестирующей в первые месяцы жизни, до более легких фенотипов с дебютом на первом десятилетии жизни (синдром Гурлер — Шейе, синдром Шейе) [1–3]. Синдром Гурлер — наиболее тяжелая форма заболевания, характеризующаяся изменением черт лица по типу гарголизма, прогрессирующим поражением центральной нервной системы (ЦНС), костно-суставной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, поражением органа зрения (например, помутнением роговицы), гепатоспленомегалией, пупочной и паховыми грыжами, частыми респираторными заболеваниями, отитами [1, 2, 4]. Синдром Гурлер развивается вследствие отсутствия или резкого снижения активности альфа-L-идуридазы [3, 5]. У пациентов с данным синдромом наиболее часто встречается патогенный нуклеотидный вариант *208C>T* (*p.Gln70Ter*) в гене *IDUA* в гомозиготном состоянии [3–5].

Основными методами терапии при тяжелой форме МПС I являются трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментозаместительная терапия (ФЗТ). В соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями ФЗТ у пациентов с синдромом Гурлер применяется как в период, предшествующий ТГСК, так и после проведения ТГСК до нормализации уровня эндогенного фермента [4, 5]. В 2021 г. был проведен совет экспертов, на котором лучшие специалисты из различных федеральных центров Российской Федерации дали рекомендации по тактике ведения пациентов с МПС I [4]. ФЗТ рекомендована всем пациентам с установленным диагнозом МПС I, для того чтобы замедлить прогрессирование заболевания [4–6]. ТГСК проводится пациентам с синдромом Гурлер в возрасте до 2,5 лет при нормальных или субнормальных показателях развития ребенка [4]. Детям, которым будет проводиться ТГСК, рекомендована ФЗТ — в течение 12 нед до проведения ТГСК и в течение 15–17 нед после проведения ТГСК. Длительность ФЗТ после ТГСК зависит от уровня ГАГ в моче, активности альфа-L-идуридазы крови, состояния сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также от состояния здоровья пациента [4, 5]. После проведения ТГСК, если у пациента наблюдается ухудшение состояния со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, костно-суставной систем, появляется гепатоспленомегалия, уменьшается выносливость (по результатам теста с 6-минутной ходьбой), возможно повторное назначение ФЗТ [4].

Приводим клинические примеры эффективного применения комбинированной терапии пациентам с синдромом Гурлер.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

Мальчик, 12 лет 4 мес. При поступлении жалобы родителей на повышенную утомляемость, тугоподвижность суставов, задержку психоречевого развития.

Анамнез болезни

В возрасте 1 мес у пациента выявлена пахово-мошоночная грыжа, которая прооперирована в 3 мес. В 6 мес, когда ребенок стал самостоятельно сидеть, родители обратили внимание на деформацию позвоночника,

в 11 мес выявлены пупочная грыжа, деформация грудной клетки. Со слов мамы, ребенок пошел в 13 мес, полностью не разгибая ноги. В 1 год говорил отдельные слова, однако с 18 мес отмечается регресс психоречевых навыков (перестал разговаривать). Появилась тугоподвижность крупных суставов. В 2 года мальчик впервые консультирован генетиком, заподозрен диагноз «мукополисахаридоз», в связи с чем пациенту было проведено обследование: количественное определение ГАГ в моче. Концентрация ГАГ составила 132,9 мг/мМ креатинина (норма 4,4–8,0 мг/мМ креатинина), по результатам одномерного электрофореза ГАГ выявлена повышенная экскреция гепарансульфата и дерматансульфата с мочой, активность альфа-L-идуридазы была резко снижена и составляла 0,01 при норме 61–175,5 нМ/мг/18 ч. На основании данных клинической картины и лабораторных исследований пациенту был установлен диагноз: «Мукополисахаридоз типа I (синдром Гурлер)». Сведений о том, было ли проведено в тот момент молекулярно-генетическое обследование, нет, однако известно, что при планировании последующих деторождений в биоптате ворсин хориона проводилась молекулярно-генетическая диагностика у внутриутробного ребенка — поиск семейной мутации *p.Gln70Ter* (*Q70X*) в гене *IDUA*.

После установления диагноза пациент находился на стационарном лечении, где прошел комплексное обследование. Диагностированы гипертрофия миндалин 2-й степени, острый гнойный средний отит справа, смешанная тугоухость с двух сторон, ОУ помутнение роговицы, пупочная грыжа, вторичная кардиомиопатия с недостаточностью митрального клапана (по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) выявлены регургитация на митральном клапане 2-й степени, незначительный выпот в полости перикарда у верхушки 4 мм). При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости определены увеличение размеров и повышение эхогенности печени и селезенки. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены макрокrania, атрофические изменения вещества мозга и атрофическая вентрикуломегалия при компенсированной ликвородинамике, анатомически узкое базальное затылочное отверстие, диспластические изменения тел позвонков Th11–L2, расширение каудальных отделов вертебрального канала, «рыбы позвонки» шейного отдела позвоночника. При проведении стимуляционной электромиографии выявлены диффузные изменения вторичного характера на фоне снижения функционального состояния периферических нервов по смешанному типу.

В 2 года 4 мес пациенту назначена ФЗТ препаратом ларонидаза в дозе 100 Ед/кг еженедельно. Через 1 мес с момента начала ФЗТ, в 2,5 года, была проведена аллогенная трансплантация костного мозга полностью HLA-совместимого родственного донора.

В 3 года 9 мес пациенту проведена трансфузия донорских лимфоцитов от родственного донора в начальной дозе $CD3^+ 1 \times 10^6$ /кг, далее данная процедура осуществлялась 1 раз в месяц с постепенным увеличением дозы. В 4 года 2 мес выявлено снижение альфа-L-идуридазы в лейкоцитах периферической крови до 57,9 нМ/мг/18 ч (норма 61–175,5 нМ/мг/18 ч). Учитывая постепенное снижение активности фермента альфа-L-идуридазы и смешанный химеризм, было решено возобновить ФЗТ. В связи с чем в 4 года 3 мес пациенту начата терапия ларонидазой в дозе 100 МЕ/кг еженедельно.

В 4 года 7 мес начата иммуноаблативная терапия средними дозами флударабина — 90 мг/м²/курс в течение 3 дней с последующим введением донорских лимфо-

цитов. В 5 лет 3 мес проведено исследование активности альфа-L-идуронидазы — активность 83 нМ/мг/18 ч (норма 61–175,5 нМ/мг/18 ч; активность фермента в пределах нормальных значений), количественное определение ГАГ мочи — 32,7 мг/ммоль креатинина (норма 0,8–24,9 мг/ммоль креатинина).

Через 8 мес от момента рестарта ФЗТ отмечена положительная динамика в виде улучшения внимания, уменьшения тугоподвижности суставов, улучшения походки, выносливости. Мальчик начал произносить отдельные слова. В клинической картине вторичная кардиомиопатия с поражением митрального и аортального клапанов, вальгусная деформация коленных суставов, ограничение подвижности в коленных суставах, диффузное помутнение роговицы, гиперметропия средняя, сходящееся непостоянное косоглазие, общее недоразвитие речи.

В 6 лет 9 мес проведена аденотомия, в 7 лет 3 мес — тонзиллэктомия. В 11 лет 9 мес проведена оперативная коррекция по поводу паховой и мошоночной грыж.

Уровень ГАГ в моче составил 21 мг/ммоль креатинина при норме до 16 мг/ммоль креатинина. Мальчик регулярно проходит обследование у профильных специалистов. Поступил для контрольного обследования.

При осмотре

Рост — 124,7 см, масса тела — 28 кг (ИМТ — 18,2). Низкий рост, макроцефалия, плоский затылок, грубые черты лица, гипертелоризм глаз, густые брови, широкая, западающая переносица, полные губы, короткая шея. Задержка психоречевого развития. Отмечается неловкость, тугоподвижность при ходьбе. Берет в руки мелкие предметы. Экспрессивная речь представлена отдельными словами, невнятная, повторная, словарный запас — до 30 слов. Обращенную речь понимает на уровне простых инструкций, инструкции выполняет. Деформация грудной клетки. Контрактуры суставов верхних и нижних конечностей. Кифоз нижнегрудного отдела позвоночника 2–3-й степени. Комбинированное плоскостопие 2–3-й степени. Вальгусная установка голеней. Перкуторно над легкими легочный звук. При аускультации: дыхание везикулярное, проводится во все отделы. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 20/мин. Границы относительной тупости сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные, диастолический шум в области 3–4-го межреберья слева от грудины и на верхушке. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 76 уд./мин, артериальное давление (АД) — 130/50 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Пупочная грыжа.

Инструментальные обследования

При проведении ЭхоКГ диагностирована аннулоэктазия аортального клапана, створки избыточной поверхности, регургитация 2–3-й степени, створки митрального клапана миксоматозно изменены, утолщены, регургитация 2-й степени. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек выявлены признаки небольшого увеличения печени и поджелудочной железы, диффузных изменений паренхимы печени. На фоне проводимой терапии отмечается стабилизация состояния пациента, в течение длительного времени не отмечается выраженного прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы, отмечается небольшое увеличение печени по данным УЗИ. Размеры селезенки остаются в пределах нормальных величин.

Продолжает получать ларонидазу в дозе 100 МЕ/кг ежедневно.

Следует отметить, что диагноз ребенку был установлен поздно, ТГСК, проведенная в трехлетнем возрасте, не име-

ла достаточного положительного эффекта, и только после возобновления ФЗТ состояние мальчика улучшилось.

Клинический пример № 2

Девочка, 8 лет. При поступлении жалобы на задержку психоречевого развития, деформацию и тугоподвижность суставов верхних и нижних конечностей, низкий рост, периодически затрудненное носовое дыхание, храп во сне.

Анамнез болезни

В 3 мес в связи со снижением гемоглобина до 93 г/л ребенок прошел обследование, по результатам которого выявлены анемия 1-й степени, перинатальное поражение ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром, реберный горб слева. В 4 мес девочка осмотрена офтальмологом, установлен диагноз: «Расходящееся косоглазие, ангиопатия сосудов сетчатки». С возраста 7–9 мес было отмечено, что ребенок садится с «круглой спиной». В 2,5 года в связи с жалобами на плаксивость, раздражительность ребенок консультирован неврологом и направлен для обследования в стационар. Диагностированы задержка психомоторного развития на фоне резидуального органического поражения ЦНС сложного генеза, сагиттальный краниосиностоз, заместительная компенсированная гидроцефалия, диффузное помутнение роговиц обоих глаз, застой дисков зрительных нервов, острый средний серозный отит, хронический синусит, хронический аденоидит 1–2-й степени, кифосколиоз с вершиной на уровне L1–L3, бабочковидная деформация тел поясничных позвонков, варусная деформация стоп, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, эпизод миграции предсердного водителя ритма. Пациентка консультирована генетиком, заподозрен синдром Гурлер.

В 2 года 6 мес проведено лабораторное обследование, по результатам которого выявлено снижение активности фермента альфа-L-идуронидазы до 0,1 мкмоль/л/ч (норма > 1,96 мкмоль/л/ч) в высушенных пятнах крови. Проведено молекулярно-генетическое обследование: методом прямого автоматического секвенирования в экзоне 2 гена *IDUA* выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.208C>T (p.Q70X)* в гомозиготном состоянии, описанный ранее у пациентов с синдромом Гурлер. Пациентке установлен диагноз: «Мукополисахаридоз, тип I (синдром Гурлер)». Проведена консультация трансплантолога, пациентке показана аллогенная трансплантация стволовых клеток. В связи с прогрессирующим характером заболевания в возрасте 3 лет 2 мес пациентке инициирована ФЗТ препаратом ларонидаза в дозе 100 ЕД/кг в виде внутривенной инфузии ежедневно. В возрасте 3 лет 4 мес проведена аллогенная неродственная ТГСК. Осложнения, развившиеся в первые месяцы после проведения оперативного вмешательства: постцитостатическая панцитопения, фебрильная нейтропения, мукозит ротовой полости 3-й степени, острая реакция «трансплантат против хозяина» 2-й степени, стероид-рефрактерное течение. При проведении КТ органов грудной клетки выявлена единичная плевродиафрагмальная спайка в S8 слева, сердце расширено в поперечнике преимущественно за счет левого желудочка. По результатам ЭхоКГ выявлено неравномерное повышение эхогенности миокарда, незначительное снижение диастолической функции, миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, недостаточность на митральном клапане 1–2-й степени. По данным УЗИ брюшной полости и почек выявлены гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, увеличение в размерах поджелудочной железы.

В 4 года 11 мес проведено определение уровня посттрансплантационного химеризма — полный донорский химеризм, содержание ГАГ в моче — 22,6 мг/ммоль креатинина (норма 0,8–24,9 мг/ммоль креатинина), что соответствует возрастной норме, активность фермента альфа-L-идуронидазы не снижена и составляет 9,3 мкмоль/л/ч (норма 1,0–25,0 мкмоль/л/ч). В возрасте 6 лет у ребенка при проведении компьютерной томографии (КТ) грудной клетки выявлены признаки мозаичной пневматизации легочной ткани без отчетливой динамики, участки уплотнения легочной ткани S5, S8 правого легкого, антеспондилолистез Th12. При проведении рентгенограммы лучезапястных суставов определяются укорочение и утолщение костей предплечья, пястных костей и фаланг пальцев, а также деформация дистальных эпифизов костей предплечий и пястных костей. Костный возраст соответствует 3,5–4 годам. По данным ЭхоКГ диагностированы неравномерное повышение эхогенности миокарда, незначительное снижение диастолической функции, миксоматозная дегенерация створок митрального клапана, недостаточность на клапане 1–2-й степени, уплотнение створок аортального клапана, недостаточность на клапане 1-й степени. При контрольном определении уровня посттрансплантационного химеризма выявлен полный донорский химеризм. Содержание ГАГ в моче оставалось в пределах нормы и составило 19,3 мг/ммоль креатинина (норма 0,8–24,9 мг/ммоль креатинина). В 6 лет 7 мес в результате комплексного обследования выявлена отрицательная динамика: на ЭхоКГ отмечаются выраженная деформация створок митрального клапана, диастаз створок в медиальном сегменте (до 3,2 мм), регургитация 3–4-й степени, аннулоэктазия аортального клапана (z-score 4,76), гемодинамика не нарушена, равномерная дилатация восходящего сегмента аорты (z-score 3,06), левая вентрикуломегалия (конечный диастолический размер 38,2 мм, z-score 2,45). По данным электрокардиограммы (ЭКГ) и холтеровского мониторирования ЭКГ — выраженная синусовая тахикардия, признаки ранней реполяризации желудочков, в ночное время преходящая АВ-блокада 1-й степени и 4 паузы ритма, превышающих возрастную норму (менее 1300 мс). Пациентке назначена терапия бета-адреноблокаторами. По данным УЗИ внутренних органов и почек диагностированы УЗ-признаки гепатоспленомегалии с диффузными изменениями в паренхиме, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы. В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня щелочной фосфатазы до 385,4 Ед/л (норма до 369 Ед/л), железа — до 33 мкмоль/л (норма до 22,9 мкмоль/л), лактатдегидрогеназы — до 312,5 Ед/л (норма до 295 Ед/л), активированного частичного тромбoplastинового времени — до 40,6 с (норма до 35 с). При лабораторном обследовании активность альфа-L-идуронидазы не снижена и составляет 5,9 мкМ/л/ч (норма 1–25 мкМ/л/ч). Общая концентрация ГАГ не увеличена — составила 15,9 мг/ммоль креатинина при возрастной норме 0,8–24,9 мг/ммоль креатинина.

Учитывая тяжесть, характер заболевания, отрицательную динамику со стороны сердечно-сосудистой системы, грубую задержку психоречевого развития, гепатомегалию с увеличением уровня печеночных ферментов в биохимическом анализе крови, частые респираторные заболевания, рецидивирующие отиты, прогрессирующую патологию опорно-двигательной системы и зрительного анализатора, ребенку показано пожизненное еженедельное введение ферментозаместительного препарата ларонидаза, зарегистрированного на территории Российской

Федерации, в дозе 100 Ед/кг массы тела 1 раз в неделю в виде в/в инфузии. С 7 лет 2 мес пациентка начала получать ФЗТ. На фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика в виде нормализации ЧСС, сокращения размеров печени с +2,5 см до +1,0 см из-под края реберной дуги; девочка стала активной, более позитивной, начала играть со сверстниками.

При осмотре

Рост — 105,4 см (менее 0.1 p, -3.91 z). Масса тела — 19 кг (менее 1.8 p, -2.1 z). ИМТ — 17,1 (74.2 p, 0.65 z). Задержка психоречевого развития. Речь — единичные слова. Обращенную речь понимает, простые инструкции выполняет. Макроцефалия, выступающий лоб, изменение лица по типу гарголизма, гипертелоризм глаз, запавшее, плоское переносье, макростомия, полные губы, готическое небо, крупные зубы, неровный зубной ряд, легкое помутнение роговицы, короткая шея, изменение скелета по типу множественного дизостоза, килевидная деформация грудной клетки, кифоз грудного и поясничного отделов позвоночника, широкие кисти, брахидактилия, тугоподвижность локтевых, коленных, голеностопных суставов. Ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника. Вальгусная деформация голеней, эквино-варусная деформация стоп. ЧДД — 22/мин. В легких дыхание равномерно проводится во все отделы, везикулярное, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости: правая — кнаружи от правого края грудины, левая — в 5-м межреберье, верхняя — во 2-м межреберье. При аускультации: верхушечный толчок локальный, ритм правильный, шум систолический, интенсивность 2/6 слева от грудины, на верхушке с иррадиацией в левую аксиллярную область. ЧСС — 100 уд./мин, АД на руках — 115/60 мм рт. ст., на ногах — 130/75 мм рт. ст. Пупочная грыжа. Печень +1,0 см из-под края правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Лабораторное обследование

Проведено количественное определение ГАГ в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием: концентрация дерматансульфата составила 9,80 мМ/М креатинина (норма 0–45 мМ/М креатинина), хондроитинсульфата — 7,46 мМ/М креатинина (норма 0–50 мМ/М креатинина), гепарансульфата — 0,22 мМ/М креатинина (норма 0–3 мМ/М креатинина), кератансульфата — 0,12 МоМ (норма 0–3 МоМ). Концентрация всех исследованных ГАГ в пределах референсных значений.

Инструментальные обследования

По данным ЭхоКГ отмечаются деформация створок митрального клапана, диастаз створок в медиальном сегменте, регургитация 3-й степени, равномерная дилатация восходящего сегмента аорты, аннулоэктазия аортального клапана, краевой фиброз некоронарной створки, регургитация 2-й степени, левая атриомегалия, регургитация 1-й степени на клапане легочной артерии. По сравнению с предыдущим исследованием состояние с положительной динамикой. Холтеровское мониторирование ЭКГ: в течение суток регистрируются синусовая тахикардия, эпизоды миграции водителя ритма из синусового узла в миокард правого предсердия, признаки преходящей АВ-блокады 1-й степени, днем — редкие эпизоды удлинения интервала PQ до 185 мс, в ночные часы доминируют эпизоды удлинения интервала PQ с максимумом до 200 мс. Во время ночного сна зарегистрированы 2 паузы ритма, превышающие возрастную норму

(1300 мс), обусловленные миграцией водителя ритма, максимальная пауза — 1491 мс. Выявлено нарушение адаптации длительности интервалов QT/QTc к увеличению ЧСС. Интервал QT составляет 409 мс (QTc 377 мс) при минимальной ЧСС 51 уд./мин. Среднесуточное значение интервала QTc при автоматическом анализе составляет 427 ± 6 мс (норма QT при ХМ до 480 мс, QTc — менее 440 мс). Основной уровень функционирования синусового узла повышен. Функция разброса ритма снижена. Функция концентрации усилена. Снижен уровень парасимпатических влияний на ритм сердца. При проведении электрокардиографии отмечается выраженная аритмия, на фоне беспокойства, крика отмечается повышение ЧСС до 140 уд./мин. По данным УЗИ органов брюшной полости и почек эхо-признаков структурных изменений исследованных органов не выявлено.

Тяжесть состояния пациентки обусловлена хронической сердечно-сосудистой недостаточностью на фоне поражения сердца при тяжелом наследственном заболевании обмена веществ. На фоне проводимой ФЗТ препаратом ларонидаза отмечается улучшение самочувствия ребенка, выросла активность, ребенок стал более сообразительным, понимает обращаемую речь, выполняет простые команды. Со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне возобновления ФЗТ и усиления симптоматической терапии нормализовались размеры левого желудочка, ствола легочной артерии, регургитация на пульмональном клапане уменьшилась до 1-й степени. Уменьшились размеры печени, нормализовались печеночные ферменты, перестала болеть респираторными заболеваниями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение ТГСК является высокоэффективным методом терапии синдрома Гурлер, особенно при раннем проведении лечения и отсутствии у пациента тяжелых когнитивных нарушений [6, 7]. Однако после проведения ТГСК остается ряд проблем, требующих комплексных подходов к решению [8].

ТГСК останавливает прогрессирование когнитивных нарушений, однако у многих пациентов после трансплантации сохраняются интеллектуальный дефицит и неврологические нарушения [6]. ТГСК не может полностью предотвратить прогрессирование клинической симптоматики со стороны костно-суставной системы, патологии зрительного анализатора, кардиоваскулярные нарушения [6–8]. По данным литературы, у большинства пациентов после ТГСК также наблюдалось уменьшение объема легких и ухудшение клинических проявлений со стороны кардиоваскулярной системы [7]. По результатам долгосрочного исследования, проводимого в течение 30 лет в группе 25 пациентов с синдромом Гурлер, которым была осуществлена ТГСК, у всех больных наблюдалось прогрессирование поражения сердечно-сосудистой системы [9]. В среднем в возрасте 15,5 лет (диапазон — 7,4–21,9 года) у 6 пациентов развился стеноз клапанов, из них одному пациенту была проведена замена, другому — хирургическая коррекция коарктации брюшной аорты [9].

В описанных нами клинических случаях у обоих пациентов тоже выявлялись поражение костно-суставной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также интеллектуальные нарушения.

Патогенез прогрессирования клинической симптоматики у пациентов с синдромом Гурлер после проведения ТГСК до конца не изучен, особенно это касается тех случаев, когда уровень фермента в крови и содержание ГАГ в моче находятся в пределах нормальных значе-

ний — как в приведенных нами клинических случаях, когда, несмотря на нормальные показатели активности фермента и ГАГ, у второй пациентки выявлялось выраженное прогрессирование поражения со стороны клапанов сердца, которое может привести к развитию жизнеугрожающих осложнений.

ТГСК приводит к тому, что в организме непрерывно вырабатывается относительно невысокий уровень фермента, который поступает в кровь и ткани. ФЗТ ежедневно обеспечивает поступление в кровь высокого уровня фермента [4]. Таким образом, можно предположить, что два этих метода терапии могут быть взаимодополняющими и при совместном применении способны привести к улучшению состояния пациента [4], что хорошо продемонстрировано как в первом клиническом примере, когда на протяжении нескольких лет состояние пациента оставалось стабильным, так и во втором клиническом случае, когда за год ФЗТ появились улучшение в самочувствии ребенка и положительная динамика показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем [6].

По данным литературы, показано, что применение ФЗТ в сочетании с ТГСК улучшает когнитивные навыки пациентов. По результатам тестирования, у детей, получавших ФЗТ после ТГСК, улучшились показатели невербального решения и обработки поставленных задач по сравнению с пациентами, не получавшими ФЗТ [6].

Поскольку возможности совместного применения ФЗТ и ТГСК до конца не изучены, было проведено исследование, в котором проанализированы лабораторные показатели у пациентов с синдромом Гурлер, получающих ФЗТ после проведения ТГСК: выработка антилекарственных антител, включая их ингибирующую способность, экскреция ГАГ. В исследование были включены 10 детей, средний возраст начала применения ФЗТ составил 9,5 лет. В результате исследования было показано, что у 8 пациентов были выявлены антитела к ларонидазе, однако уровень антител, соответствующий высокому ингибирующему эффекту, диагностирован лишь у трех из них. Снижение уровня ГАГ в моче на фоне проводимой терапии было выявлено у всех пациентов. Наиболее выраженным это снижение было у детей, у которых уровень антител был низкими либо антитела не выявлялись вообще. У трех пациентов с высоким уровнем антител наблюдалось увеличение уровня ГАГ к 24 мес исследования по сравнению с исходными данными. По результатам исследования был сделан вывод, что применение ФЗТ после ТГСК требует тщательного лабораторного контроля и проведения дальнейших исследований [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мукополисахаридоз, тип I (синдром Гурлер) — наследственное заболевание, имеющее хроническое течение [4–6]. «Золотым стандартом» лечения синдрома Гурлер у пациентов до 2–2,5 лет является ТГСК [1, 2, 5]. Перед проведением ТГСК пациентам для стабилизации состояния назначается ФЗТ, которая в том числе может улучшить эффект от трансплантации [4, 7]. В части случаев ФЗТ может быть назначена после ТГСК при снижении активности альфа-L-идуронидазы, повышенной экскреции ГАГ с мочой, а также при выраженном ухудшении состояния [4, 7]. В клинических случаях, приведенных нами, показана эффективность применения ФЗТ после ТГСК, которая привела к стабилизации состояния пациентов.

В заключение хотелось бы сказать, что решение вопроса о проведении ФЗТ после ТГСК у детей с МПС I требует комплексного обследования пациента, включая лабораторные и инструментальные исследования, осо-

бенно когда уровень фермента и ГАГ ребенка находится в пределах нормы, но отмечается выраженное ухудшение состояния [4, 5]. ФЗТ назначается на период 12 мес с последующей оценкой эффективности комбинированной терапии и решением вопроса о необходимости ее продолжения [4].

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Получено подписанное родителями детей информированное согласие на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях. Дата подписания согласия от отца первого ребенка — 19.10.2023, от матери второго ребенка — 09.08.2023.

INFORMED CONSENT

Informed consent on the use of medical data (examination, treatment and observation results) for scientific purposes was signed by children's parents. The date of signing the consent from by the first child's father is 19.10.2023, the second child's mother — 09.08.2023.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Биомарин», «Нанолек», «Къези», «Нутриция», «АстраЗенека».

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «АстраЗенека», «Къези», «Нутриция».

О.Б. Гордеева — чтение лекций для компании «Такеда».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов и гонораров за научное консультирова-

ние и чтение лекций от фармацевтических компаний ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «ФОРТ», ООО «Шайер Биотех Рус», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «Санофиавентис групп», ООО «ЭббВи», ООО «Пьер Фабр».

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, Biomarin, Nanolek, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia, AstraZeneca.

Nataliya V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi Aventis Group, AstraZeneca, Chiesi pharmaceuticals, Nutricia.

Olga B. Gordeeva — lecturing for pharmaceutical company Takeda.

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

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

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

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

Н.В. Журкова

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

М.А. Бабайкина

<https://orcid.org/0000-0001-9510-5515>

А.В. Доброток

<https://orcid.org/0000-0001-8116-598X>

О.Б. Гордеева

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hampe CS, Wesley J, Lund TC, et al. Mucopolysaccharidosis Type I: Current Treatments, Limitations, and Prospects for Improvement. *Biomolecules*. 2021;11(2):189. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11020189>
- Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. In: *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, et al., eds. McGraw Hill; 2019–2023. Available online: <https://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2709§ionid=225544161>. Accessed on December 04, 2023.
- Вашакмадзе Н.Д., Костик М.М., Журкова Н.В. и др. Характеристика суставного синдрома у детей с мукополисахаридозом I типа // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 6S. — С. 567–575. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2364> [Vashakmadze ND, Kostik MM, Zhurkova NV, et al. Articular Syndrome Characteristics in Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Voprosy sovremennoy pediatrii* — *Current Pediatrics*. 2021;20(6S):567–575. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2364>]
- Резолюция Совета экспертов. Результаты мониторинга пациентов с МПС I типа. Критерии возобновления ФЗТ при МПС I типа после ТГСК // *Педиатрическая фармакология*. — 2022. — Т. 19. — № 3. — С. 291–293. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2459> [Experts Council Resolution. Results of MPS I Patients Monitoring. Criteria for ERT Treatment Re-Initiation in MPSI After HSCT. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2022;19(3):291–293. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i3.2459>]

- Мукополисахаридоз, тип I: клинические рекомендации / Союз педиатров России; Ассоциация медицинских генетиков. — Минздрав России; 2021. — 75 с. [*Mukopolisakharidoz, tip I: Clinical guidelines*. Union of Pediatricians of Russia; Association of Medical Genetics. Ministry of Health of Russian Federation; 2021. 75 p. (In Russ).] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/380_2. Ссылка активна на 04 декабря 2023.
- Eisengart JB, Rudser KD, Tolar J, et al. Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler syndrome. *J Pediatr*. 2013;162(2):375–380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.052>
- Gardin A, Castelle M, Pichard S, et al. Long-term follow-up after haematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis type I-H: a retrospective study of 51 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(3):295–302. doi: <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01886-1>
- Lund TC, Miller WP, Liao AY, et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):112. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0662-9>
- Guffon N, Pettazzoni M, Pangaud N, et al. Long term disease burden post-transplantation: three decades of observations in 25 Hurler patients successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):60–64. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01644-w>
- Lund TC, Miller WP, Liao AY, et al. Post-transplant laronidase augmentation for children with Hurler syndrome: biochemical outcomes. *Sci Rep*. 2019;9(1):141–145. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50595-1>