

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}, Н.В. Журкова³, Е.Ю. Захарова⁴,
С.В. Михайлова⁵, Г.В. Ревуненков³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Центральная клиническая больница РАН, Москва, Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

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

⁵ Российская детская клиническая больница, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Результаты ферментозаместительной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер: клинические случаи

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: rsmu@rsmu.ru

Статья поступила: 16.05.2019 г., принята к печати: 26.06.2019 г.

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — наследственная болезнь, характеризующаяся снижением активности фермента альфа-L-идуронидазы с последующим накоплением гепаран- и дерматансульфата в лизосомах. Заболевание редкое, распространенность составляет от 0,5 до 4 случаев на 100 000 живорожденных детей. Тип наследования МПС I — аутосомно-рецессивный. В настоящее время доступны два основных метода лечения пациентов с МПС I — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментозаместительная терапия (ФЗТ). ТГСК может быть лучшим вариантом лечения для пациентов с тяжелой формой МПС I (синдром Гурлер), особенно, если сопровождается ФЗТ в перитрансплантационном периоде. Успешное приживление донорских клеток смягчает многие клинические проявления, связанные в том числе с обструктивными заболеваниями дыхательных путей, гепатоспленомегалией, нарушениями функций сердечно-сосудистой системы. ТГСК предотвращает ухудшение когнитивных функций и другие патологические проявления со стороны центральной нервной системы. Представленные клинические примеры отражают разное течение болезни в зависимости от возраста постановки диагноза, начала ФЗТ и возраста проведения ТГСК.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер, трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, ферментозаместительная терапия, выживаемость.

(Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Журкова Н.В., Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Ревуненков Г.В. Результаты ферментозаместительной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер: клинические случаи. *Вопросы современной педиатрии*. 2019; 18 (3): 196–202. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2037)

ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — наследственное прогрессирующее заболевание из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное дефицитом фермента альфа-L-идуронидазы, что приводит к накоплению гепаран- и дерматансульфата в различных органах и тканях [1]. Клинические проявления заболевания включают поражение центральной нервной, сердечно-сосудистой, костно-суставной, дыхательной систем, болезни органов зрения. Для заболевания характерно прогрессирующее течение. Средний возраст продолжительности жизни пациентов с МПС I, не получающих лечения, составляет около 7 лет [2, 3].

В зависимости от тяжести клинических проявлений различают тяжелую форму МПС I — синдром Гурлер, среднетяжелую форму — синдром Гурлер–Шейе и легкую — синдром Шейе [2]. В настоящее время для лечения

пациентов с МПС I применяют ферментозаместительную терапию (ФЗТ), трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и симптоматическую терапию. ФЗТ разработана для лечения всех пациентов МПС I независимо от тяжести течения заболевания и направлена на восстановление уровня активности фермента. В России препарат был зарегистрирован в 2008 г. Ларонидаза является рекомбинантной формой человеческой L-идуронидазы и производится с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеточной культуры яичника китайского хомячка. В 1 мл раствора содержится 100 ЕД (приблизительно 0,58 мг) действующего вещества. При синдроме Гурлер ФЗТ недостаточно эффективна по причине невозможности проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер [4].

Единственным доступным методом лечения, который может предотвратить прогрессирующее поражение цен-

тральной нервной системы, является ТГСК [5, 6]. После трансплантации донорские стволовые клетки крови становятся эндогенным источником дефицитного фермента. В центральную нервную систему фермент может поступить только благодаря макрофагам, при этом макрофаги дифференцируются в микроглию, которая секретирует фермент для окружающих нейронов [7, 8].

Успех терапии больных МПС I зависит от соматического состояния пациента (неврологического статуса, сердечно-легочных проявлений), типа донора, режима кондиционирования и возраста [1, 7]. В частности, оптимальные результаты ТГСК удается достичь у больных в возрасте от 1 мес до 2,5 лет с DQ не менее 70 [1, 7, 9]. Побочные эффекты после трансплантации включают вирусную инфекцию, реакцию трансплантата против хозяина, легочное кровоизлияние, позже — нарушение роста, бесплодие [1, 7, 9].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1

Пациент С., мальчик, возраст 6 лет 10 мес. Постоянно проживает в Ростовской области.

Анамнез жизни. Из анамнеза известно, что мальчик от первой беременности, протекавшей с угрозой прерывания в третьем триместре. Роды в срок, самостоятельные. Масса тела при рождении 4600 г, длина — 61 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. В возрасте 1 мес диагностирована пупочная грыжа, в 6–8 мес — деформация позвоночника в пояснично-крестцовом сегменте, а также в области грудной клетки и головы. Примерно в это время заметили помутнение роговицы. Голову начал держать в 4 мес, садиться — с 9–10 мес, ходить — с 1,5 лет.

Анамнез заболевания. Наблюдался у невролога с диагнозом «Органическое поражение центральной нервной системы смешанного генеза в форме выраженной открытой смешанной гидроцефалии с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, задержкой психоречевого развития». В 2 года нахо-

дился в больнице по месту жительства с диагнозом «Асимметричная килевидная деформация грудной клетки, сгибательные контрактуры коленных и локтевых суставов, пупочная грыжа, аденоиды 2–3-й степени». В 5 лет проведена аденэктомия, в 7 лет — тонзиллэктомия. В 4 года впервые был заподозрен мукополисахаридоз. Выявлено увеличение концентрации экскретируемых с мочой гликозаминогликанов до 39,3 мг/мМ (возрастная норма 3,2–5,6). Активность альфа-L-идуридазы в лейкоцитах за 18 ч — 2,5 нМ/мг (норма 61–175), хитотриозидазы в плазме за 1 ч — 133,4 нМ/мг (норма 4,5–198). Установлен диагноз «Мукополисахаридоз, тип I, синдром Гурлер». ФЗТ препаратом ларонидаза начали проводить у мальчика через 1,5 года после установления диагноза, однако в лечении были перерывы по 3 мес.

В 6 лет при поступлении в стационар: контакт с ребенком затруднен, речь отсутствует, эмоционально уплощен. Во время сна занимает вынужденное положение. Телосложение диспропорциональное. Большая голова. Контрактуры крупных и мелких суставов кистей рук. Нарушена мелкая моторика, походка. Поясничный лордоз. Паравертебральная торсия справа в грудном отделе позвоночника. Приводящая контрактура плечевого сустава: $d = s$ (100°), сгибательные контрактуры в локтевых суставах (40°), сгибательные контрактуры в тазобедренном суставе (7°), ротация бедер ($30/30^\circ$), сгибательные контрактуры коленных суставов (20°), стопы приводящие переднего отдела (10°), стопы отводящие переднего отдела (20°). Фенотип по типу Гурлер: грубые черты лица с запавшей переносицей, открытый рот, большой выступающий язык, макроглоссия, короткая шея, килевидная грудная клетка; гипертрихоз; шумное дыхание; кожа сухая, грубая. Тазовые функции не контролирует. Помутнение роговицы. В легких: дыхание жесткое, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца умеренно приглушены, аритмичные, систолический — по левому краю грудины, максимально в положении лежа, средней интенсивности без зон проведения. Умеренная тахикардия: частота сердечных сокращений

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}, Natalia V. Zhurkova³, Ekaterina Yu. Zakharova⁴, Svetlana V. Mikhaylova⁵, Grigory V. Revunenkov³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Central Clinical Hospital, RAS, Moscow, Russian Federation

³ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁵ Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Patients with Hurler Syndrome: Clinical Cases

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is the hereditary disease characterized with alpha-L-iduronidase activity decrease and further accumulation of heparan and dermatan sulfate in lysosomes. MPS I is rare autosomal recessive disorder with incidence of 0.5–4 cases on 100.000 live-birth infants. Meantime there two approaches in MPS I treatment: hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and enzyme replacement therapy (ERT). HSCT can be the best option for treatment of patients with severe MPS I (Hurler syndrome). Successful engraftment moderates such clinical signs as obstructive airway diseases, hepatosplenomegaly, cardiovascular system dysfunctions. HSCT prevents cognitive functions decline and other pathologic features of central nervous system. Presented clinical cases show various clinical courses according to age of diagnosis, ERT onset and HSCT implementation.

Key words: children, mucopolysaccharidosis type I, Hurler syndrome, transplantation, hematopoietic stem cell, enzyme replacement therapy, survivability.

(For citation): Vashakmadze Nato D., Namazova-Baranova Leyla S., Zhurkova Natalia V., Zakharova Ekaterina Yu., Mikhaylova Svetlana V., Revunenkov Grigory V. Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Results in Patients with Hurler Syndrome: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019; 18 (3): 196–202. doi: 10.15690/vsp.v18i3.2037

102 уд./мин. Живот увеличен, доступен глубокой пальпации. Печень +3 см от края реберной дуги; селезенка не пальпируется. Пупочная грыжа.

По данным эхокардиографии: стенки левого желудочка утолщены, нарушение диастолической функции по гипертрофическому типу, регургитация на митральном клапане 2-й степени, изолированное расширение восходящей аорты и ствола легочной артерии. По данным электрокардиографии: признаки гипертрофии миокарда правого желудочка, снижение вольтажа QRS в стандартных отведениях, нарушения процесса реполяризации в миокарде желудочков. В связи с шумным дыханием и остановками дыхания во сне был проведен кардиореспираторный мониторинг: выявлен синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Гипоксемия (SpO 59%; норма > 92%). После осмотра специалистами (офтальмологом, отоларингологом, ортопедом) диагностированы дегенерация роговицы, двусторонний экссудативный отит, гипертрофия аденоидов 3-й степени, гипертрофия миндалин 2-й степени, вывих тазобедренных суставов, спондилоэпифизарная дисплазия.

Терапия и исход. С целью купирования проявлений сердечно-легочной недостаточности рекомендована симптоматическая терапия: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, CPAP-режим (constant positive airway pressure) искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением. После выписки в течение 1,5 лет больной повторно не госпитализировался. ФЗТ и симптоматическая терапия проводились нерегулярно.

Несмотря на яркую клиническую картину, диагноз был установлен достаточно поздно — в возрасте 4 лет. Поздно начата ФЗТ (в 5,5 лет) и частые длительные перерывы патогенетической терапии не предотвратили развития сердечно-легочных осложнений, и в возрасте 7,5 лет мальчик умер.

Клинический пример № 2

Пациент С., мальчик, возраст 6,5 лет. Постоянно проживает в Московской области.

Анамнез жизни. Ребенок от второй беременности, протекавшей без осложнений. Роды срочные на 38-й нед, самостоятельные. Масса тела при рождении 3750 г, длина — 53 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Раннее моторное развитие по возрасту. Речевое развитие: к 1 году жизни говорил отдельные слова.

Анамнез заболевания. Наследственность отягощена сахарным диабетом и гипертонической болезнью у родителей. В возрасте 1 мес выявлена пахово-мошоночная грыжа, в 3 мес проведено оперативное лечение. В 6 мес, после того как ребенок стал самостоятельно сидеть, обнаружили деформацию позвоночника. В 11 мес появилась пупочная грыжа. В этом же возрасте заметили деформацию грудной клетки. После 1,5 лет мама обратила внимание на регресс психоречевых навыков и тугоподвижность крупных суставов. В 2 года впервые диагностированы открытый артериальный проток, и недостаточность митрального клапана 2-й степени. В возрасте 1 года 9 мес консультирован генетиком. Назначенные лабораторные тесты обнаружили увеличение количества экскретируемых с мочой гликозамингликанов до 132,9 мг/мМ креатинина (возрастная норма 4,4–8,0), снижение активности альфа-L-идуронидазы до 0,01 нМ/мг за 18 ч (норма 61–175,5). В результате был установлен диагноз «Мукополисахаридоз, тип I, синдром Гурлер».

Ребенок консультирован ЛОР-врачом (диагностированы гипертрофия миндалин 2-й степени, острый гной-

ный средний отит справа), офтальмологом (помутнение роговицы), хирургом (пупочная грыжа), кардиологом (недостаточность митрального клапана 2-й степени), нейрохирургом (анатомическое сужение большого затылочного отверстия без признаков окклюзии ликворных путей), сурдологом (тугоухость с обеих сторон). По данным ультразвукового исследования брюшной полости: печень и селезенка увеличены, экзогенность повышена.

Терапия и исход. В 2 года 10 мес (через 1 год 1 мес после установления диагноза МПС I) начата ФЗТ ларонидазой в дозе 100 Ед/кг еженедельно по жизненным показаниям, через 1 мес проведена аллогенная трансплантация костного мозга полностью HLA-совместимого родственного донора — отца (10/10). Трансплантацию перенес удовлетворительно. Проводилась профилактика реакции трансплантата против хозяина, вирусных, бактериальных, грибковых осложнений. В 3 года 9 мес в связи с рождением еще одного ребенка в семье был проведен ДНК-анализ для выявления семейной мутации в гене альфа-L-идуронидазы *IDUA* (исследование проводилось на материале ворсин хориона, полученных на 9-й нед беременности). По результатам анализа было обнаружено семейное носительство варианта p.Gln70Term (Q70X) в гене *IDUA* в гетерозиготном состоянии.

Примерно через год начата постепенная отмена иммуносупрессивной терапии (такролимус). Через 4 мес после отмены терапии рекомендовано проведение трансфузии донорских лимфоцитов от отца-донора. Химеризм периферической крови 78,3%. Первая трансфузия донорских лимфоцитов выполнена в начальной дозе CD3+ 1×10^6 на 1 кг массы тела. Далее проводилось введение 1 раз/мес с постепенным увеличением дозы. На этом фоне активность L-идуронидазы в лейкоцитах крови выросла с 6,8 до 57,9 нМ/мг за 18 ч (норма 61–175,5). По решению консилиума проводилась иммуноаблативная терапия флударабином в средней дозировке (90 мг/м² на курс) в течение 3 сут с последующим введением донорских лимфоцитов. У ребенка постепенно нарастала одышка при нагрузке, отмечались эпизоды апноэ и храпа во сне. Проведен кардиореспираторный мониторинг. Выявлен синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени. В возрасте 4 лет 6 мес проведена аденонозиллэктомия. Учитывая низкую активность фермента и смешанный химеризм, в возрасте 4 лет 3 мес начата ФЗТ ларонидазой по 100 МЕ/кг 1 раз/нед.

В настоящее время установлен диагноз: «Мукополисахаридоз, тип I (синдром Гурлер). Состояние после аллогенной трансплантации костного мозга от HLA-совместимого родственного донора в 3 года, трансфузии донорских лимфоцитов. Врожденный порок сердца. Открытый артериальный проток. Недостаточность аортального клапана 3-й степени, митрального клапана 2-й степени, трикуспидального клапана 1–2-й степени. ФК IIA по Ross. Стеноз позвоночного канала на уровне шейного отдела позвоночника. Карпальный туннельный синдром с двух сторон. Нарушение психоречевого развития. Нарушение эмоций и поведения. Общее недоразвитие речи 2-й степени. Двусторонняя дистрофия роговицы, гиперметропия средняя, косоглазие, сходящееся на постоянное. Синдром обструктивного апноэ сна легкой степени тяжести. Вальгусная деформация нижних конечностей. Тугоподвижность в суставах». На фоне ФЗТ (через 6–8 мес) наблюдалось уменьшение тугоподвижности суставов, улучшения походки и когнитивных функций, в речи появились новые слова.

В заключение необходимо отметить, что даже при наличии характерных клинических проявлений заболева-

ния диагноз ребенку был установлен поздно. ТГСК, проведенная в трехлетнем возрасте, не имела достаточного положительного эффекта, и только после начала ФЗТ состояние ребенка удалось существенно улучшить.

Клинический пример № 3

Пациент С., мальчик, возраст 8 лет 8 мес. Постоянно проживает в Москве.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, протекавшей без особенностей. Роды первые, самостоятельные, срочные. Масса тела при рождении 4000 г, длина — 55 см. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов за счет аспирации околоплодных вод, после чего двое суток находился в отделении интенсивной терапии, получал антибактериальную терапию. Выписан из роддома в удовлетворительном состоянии на 7-е сут жизни. Наследственность по генетическим заболеваниям не отягощена.

Анамнез заболевания. В возрасте 1 мес педиатр обратила внимание на большую голову ребенка. В 2 мес невролог заподозрила гидроцефалию, однако на обследование ребенок отправлен не был. В 4 мес, во время проведения массажа, обратили внимание на умеренную тугоподвижность в конечностях и большие кисти. В 9 мес из-за задержки моторного развития ребенок был осмотрен ортопедом: отмечена деформация позвоночника и тугоподвижность в крупных суставах верхних и нижних конечностей. При плановом проведении эхокардиографии в возрасте 9 мес выявлена недостаточность митрального клапана 2-й степени и аортального клапана 1–2-й степени. В 1 год поставлен диагноз Мукополисахаридоз I типа (Синдром Гурлер).

Терапия и исход. По причине отсутствия совместимого донора среди ближайших родственников был инициирован поиск неродственного донора. В результате через 3 мес был найден донор пуповинной крови, и в 1 год 3 мес проведена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. После операции выявлялись смешанный химеризм, вирус Эпштейна–Барр, эпизоды инфекционных заболеваний. Аллергические реакции не возникали. В 2,5 года была отменена иммуносупрессивная терапия циклоспорином, начатая в возрасте 1 года 3 мес. В 3 года в анализе периферической крови выявлен полный донорский химеризм. Когнитивные нарушения не выявлены, однако медленно прогрессиrowали контрактуры в суставах кисти.

В возрасте 8 лет у пациента снизилась тактильная и болевая чувствительность, появились умеренно выраженные покалывания в пальцах рук. При электромиографии выявлены признаки патологии срединного нерва в области карпального канала. Проведена резекция поперечной связки карпального канала и освобождение срединного нерва от компрессии с положительным эффектом, функция нерва полностью восстановлена.

В настоящее время (возраст 8 лет 8 мес) при осмотре — легкие гарголоидные черты лица. Нарушение концентрации внимания, моторная расторможенность. Воронкообразная деформация грудной клетки, брахицефалия, вальгусная деформация голеней, стоп, контрактуры плечевых, локтевых суставов и кистей рук. Двигательные навыки: походка на плосковальгусных стопах, на носках сохранена, на пятках затруднена. Дыхание над легкими везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Частота дыхания 24/мин. SatO₂ 96–97%. Область сердца визуально изменена за счет деформации грудины. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 82 уд./мин, артериальное давление на руках 95/65 мм рт. ст. Живот

мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Носит очки, экзофтальм.

Пациент наблюдается у кардиолога с диагнозом «Недостаточность митрального клапана 2-й степени, недостаточность аортального клапана 1-й степени, отмечается небольшая отрицательная динамика в виде появления недостаточности на трикуспидальном клапане 2-й степени», у офтальмолога с диагнозом «Гиперметропия высокой степени (носит очки), помутнение роговицы, амблиопия средней степени обоих глаз». Год назад при ультразвуковом исследовании глазных яблок впервые выявлены признаки уплощения глазных яблок, укорочения переднезадней оси, утолщения сетчатки и зрительных нервов. В возрасте 8 лет 8 мес нормализованное содержание гликозаминогликанов в моче (определяли количественным методом на основе красителя диметилметиленового синего) — 13 мг/ммоль креатинина (норма < 16). До и после проведения ТГСК ферментозаместительную терапию не получал.

Мальчику установили диагноз в 1 год, и через 3 мес успешно проведена ТГСК. Соматическое состояние стабильное, медленно прогрессируют контрактуры в крупных суставах. Ребенок ведет активный образ жизни, посещает общеобразовательную школу, занимается любительским спортом. Активность фермента в пределах нормы, в данный момент в проведении ФЗТ не нуждается. Мониторинг состояния пациента будет продолжаться с целью своевременного выявления потенциального ухудшения состояния и применения ФЗТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдение за детьми с синдромом Гурлер показало, что все пациенты имели на первом году жизни полиорганные поражения. Однако значительного повышения качества жизни и физической выносливости пациента удалось добиться только в случае ранней диагностики заболевания, начала ФЗТ сразу после постановки диагноза и ТГСК на втором году жизни. Без проведения лечения больные погибают на первом десятилетии жизни [2, 3].

По состоянию на 2018 г. более 1000 пациентов с МПС прошли ТГСК [10–12]. Наиболее распространенным методом лечения для больных синдромом Шейе и Гурлер–Шейе остается еженедельная ФЗТ [13, 14]. В настоящее время ТГСК используется для лечения тяжелых форм МПС I. Одно из основных различий между ФЗТ и ТГСК заключается в том, что при ФЗТ вводится только необходимый фермент, который циркулирует в кровотоке, имеет короткий период полураспада и не может проходить через гематоэнцефалический барьер. Напротив, при ТГСК донорские стволовые клетки циркулируют в кровотоке, проходят через гематоэнцефалический барьер и дифференцируются (например, Т-клетки, макрофаги, микроглия) в микроглиальные клетки, которые синтезируют дефицитный фермент в различных участках мозга [15]. Преимущества ТГСК обусловлены и тем, что это единовременная процедура, после которой у пациента появляется постоянный источник фермента, обеспечивающий быстрый клиренс гликозаминогликанов [16–18]. По данным центров, в которых выполняется ТГСК, в последнее время констатируется 10-летняя выживаемость пациентов с МПС I на уровне 90%, в основном за счет использования обновленных протоколов Европейского общества по пересадке крови и костного мозга, отбора подходящих доноров, определения HLA-соответствия, новых алгоритмов поддерживающей терапии [19–21]. Вместе с тем показано, что эффективность ТГСК зависит от возраста пациента и стадии заболевания на момент проведения

процедуры [22–24]. В частности, в 2015 г. J. Tanjuakio и соавт. [25] показали более выраженное улучшение качества жизни пациентов с МПС после проведения ТГСК в возрасте до 5 лет по сравнению с теми, кому ТГСК была сделана после 5 лет.

С проведением ТГСК связано замедление прогрессирования тугоподвижности в суставах и снижения функций сердечно-сосудистой системы, улучшение зрения, слуха. Черты лица у больных после ТГСК становятся менее грубыми, улучшается дыхательная функция, в частности уменьшается степень обструктивного апноэ сна, снижаются симптомы гепатоспленомегалии [26–28]. Дальнейшего ухудшения когнитивного статуса на фоне процедуры не происходит [17, 29]. Тем не менее ТГСК не способна значительно уменьшить прогрессирование поражения костно-суставного аппарата, помутнения роговицы, дисфункцию клапанного аппарата сердца. Не улучшает ТГСК и уже имеющиеся когнитивные и интеллектуальные нарушения [30–32].

Повышение осведомленности врачей о мукополисахаридозах и внедрение скрининга новорожденных или селективного скрининга позволяют обнаруживать болезнь на раннем этапе и назначать терапию до развития необратимых тяжелых клинических симптомов [33]. В 2015 г. A. Aldenhoven и соавт. [15] провели долгосрочное девятилетнее — исследование, в котором участвовали 217 пациентов с синдромом Гурлер после лечения. Более 70% пациентов прошли успешную трансплантацию. Особенно хорошее состояние когнитивных функций отмечалось у тех пациентов, кто перенес ТГСК в более раннем возрасте. Сохранение нейрокогнитивных функций при раннем начале ТГСК показано и в других исследованиях [34–36]. Кроме того, пациенты с $DQ > 70$, которым ТГСК была проведена в возрасте до 2 лет, демонстрировали лучший эффект от проведенной терапии по сравнению с пациентами, имеющими исходный $DQ < 70$ [22, 37].

Летальность после ТГСК

Надо отметить, что, несмотря на безусловный положительный эффект, ТГСК остается достаточно сложной процедурой. Для ТГСК характерен высокий риск развития инфекционных осложнений, нарушения роста и бесплодия, острой или хронической реакции трансплантата против хозяина с формированием полиорганной недостаточности вплоть до летального исхода [18, 29, 38]. До 2000 г. летальность после трансплантации у пациентов с МПС была на 27% выше, чем в настоящее время [29, 39]. Безрецидивная выживаемость у пациентов с синдромом Гурлер с 2005 по 2008 г. выросла до 91%, в первую очередь за счет улучшения протоколов трансплантации [37, 38]. Максимальный риск летального исхода в связи с ТГСК у пациентов с синдромом Гурлер отмечен в течение первых 12 мес после трансплантации [40, 41]. Основными причинами летального исхода являются инфекции, легочные кровоизлияния, реакция трансплантата против хозяина, полиорганная недостаточность, отторжение трансплантата, токсические реакции [1, 40, 41].

В 2017 г. N. Rodgers и соавт. [1] сообщили о 30-летнем исследовании исходов у 134 пациентов с МПС I после ТГСК. Выживаемость составила 70% через 1 год после ТГСК, 62% — через 10 лет, 37% — через 25 лет после трансплантации. Авторы выявили более высокую летальность среди лиц женского пола, причем независимо от периода времени, в течение которого была проведена ТГСК. В 27% случаев причиной смерти была дыхательная недостаточность, в 12% — инфекции, в 8% — сердечно-сосудистая патология. Важно отметить, что относительно

высокий риск смерти характерен для пациентов с МПС I, у которых до ТГСК были диагностированы тяжелое поражение нижних дыхательных путей или пневмонии [42].

Комбинированная терапия ФЗТ и ТГСК

Комбинированная терапия ФЗТ и ТГСК является более новым, прогрессивным подходом к лечению пациентов с синдромом Гурлер [34, 43]. В Австралии, например, пациенты с МПС I начинают получать ФЗТ за 12 нед до и в течение 15–17 нед после ТГСК [44]. Считается, что ФЗТ стабилизирует состояние пациентов до ТГСК, улучшает функцию дыхательной и сердечно-сосудистой систем [45, 46]. Сочетание ФЗТ и ТГСК снижает риск развития осложнений и наступления смерти, связанных с трансплантацией [45, 47, 48]. Использование ФЗТ дает время и на поиск донора [47, 48]. В конечном счете сочетание ФЗТ с ТГСК приводит к значительному повышению качества жизни и физической выносливости пациентов, чем любой из этих методов при изолированном применении [47, 48].

В 2016 г. A. Ghosh и соавт. [34] опубликовали результаты применения комбинации ФЗТ и ТГСК у пациентов с МПС в период с сентября 2004 по июнь 2014 г. в клинике Университета Миннесоты (США) и Королевской Манчестерской детской больнице (Великобритания). ФЗТ (во всех случаях пациенты получали по 0,58 мг/кг ларонидазы в неделю) начинали сразу после установления диагноза МПС I и продолжали в среднем в течение 8 нед после трансплантации (в университетской клинике) или до приживления трансплантата (в детской больнице Манчестера). Общая 10-летняя выживаемость в этом исследовании составила 86%, а общая выживаемость без проведения ФЗТ после трансплантации — 80%. Однако было показано, что комбинация ТГСК и ФЗТ не снижала тяжесть реакции трансплантата против хозяина у пациентов с МПС.

Крайне важно, чтобы ТГСК была проведена как можно раньше, потому что донорским клеткам для замены существующих клеток микроглии требуется около 12 мес [35, 36]. Восстановление активности собственных ферментов до нормальных значений наблюдается у пациентов после трансплантации только через 6–12 мес, в это время целесообразно продолжить начатую до трансплантации ФЗТ [49–51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТГСК — медицинская технология, позволяющая улучшить качество и прогноз жизни пациентов с тяжелым течением МПС I. Использовать ТГСК желательно до 2,5-летнего возраста, при этом пациенты должны иметь исходный $DQ > 70$. К преимуществам ТГСК можно отнести сохранение когнитивных функций, что невозможно при внутривенном введении ФЗТ. Использование ТГСК в сочетании с ФЗТ (до и после трансплантации) приводит к значительному улучшению клинической картины заболевания и снижению риска смерти пациентов с МПС I.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Законные представители (родители) всех трех пациентов дали информированное согласие на обследование, лечение и публикацию данных.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Д. Вашакмадзе — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Sanofi, Takeda, Biomarin.

Л. С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Пьер Фабр, Genzyme Europe B.V., ООО «Астра зенека Фармасьютикалз», Gilead/PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc/ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.»/«Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

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

CONFLICT OF INTERESTS

Nato D. Vashakmadze — receiving research grants from Sanofi, Takeda, Biomarin companies.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V, AstraZeneca PLC, Gilead / PRA «Pharmaceutical Research Associates CIS», «Bionorica», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / «PPD Development LLC (Smolensk)» LLC, «Stallerzhen S.A.» / «Quintiles GMBH» (Austria).

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Д. Вашакмадзе

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

Л. С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rodgers NJ, Kaizer AM, Miller WP, et al. Mortality after hematopoietic stem cell transplantation for severe mucopolysaccharidosis type I: the 30-year University of Minnesota experience. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(2):271–280. doi: 10.1007/s10545-016-0006-2.
2. Neufeld EF, Muenzer J. *The mucopolysaccharidoses*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th edition. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 3421–3452.
3. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:24. doi: 10.1186/1750-1172-3-24.
4. Семьячкина А.Н., Новиков П.В., Воскобоева Е.Ю., и др. Мукополисахаридоз I типа: новая технология лечения — ферментозамещающая терапия // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2012. — Т. 57. — № 4–1. — С. 94–102. [Semyachkina AN, Novikov PV, Voskoboyeva EYu, et al. Type I mucopolysaccharidosis: enzyme replacement therapy is a new treatment technology. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2012;57(4-1):94–102. (In Russ).]
5. Staba SL, Escobar ML, Poe M, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1960–1969. doi: 10.1056/NEJMoa032613.
6. Meng XL, Shen JS, Ohashi T, et al. Brain transplantation of genetically engineered human neural stem cells globally corrects brain lesions in the mucopolysaccharidosis type VII mouse. *J Neurosci Res.* 2003;74(2):266–277. doi: 10.1002/jnr.10764.
7. Krivit W, Sung JH, Shapiro EG, Lockman LA. Microglia: the effector cell for reconstitution of the central nervous system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Cell Transplant.* 1995;4(4):385–392. doi: 10.1016/0963-6897(95)00021-0.
8. Бучинская Н.В., Калашникова О.В., Дубко М.Ф., и др. Мукополисахаридоз I типа в Санкт-Петербурге: генетические варианты и опыт фермент-заместительной терапии // *Педиатр*. — 2013. — Т. 4. — № 3. — С. 41–46. [Buchinskaya NV, Kalashnikova OV, Dubko MF, et al. Mucopolysaccharidosis type I: genetic variants and enzyme replacement therapy experience in Saint-Petersburg. *Pediatric.* 2013;4(3):41–46. (In Russ).]
9. 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.
10. Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin Immunopathol.* 2004;26(1-2):119–132. doi: 10.1007/s00281-004-0166-2.
11. Prasad VK, Kurtzberg J. Emerging trends in transplantation of inherited metabolic diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(2):99–108. doi: 10.1038/sj.bmt.1705970.
12. Rovelli AM, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation activity in Europe for inherited metabolic diseases: open issues and future directions. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35 Suppl 1: S23–26. doi: 10.1038/sj.bmt.1704839.
13. Tanaka A, Okuyama T, Suzuki Y, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: a nationwide survey in Japan. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):513–520. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.004.
14. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50 Suppl 5:v49–59. doi: 10.1093/rheumatology/ker396.
15. 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.
16. Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(3):215–224. doi: 10.1111/jcpt.12136.
17. Tomatsu S, Almeciga-Diaz CJ, Montano AM, et al. Therapies for the bone in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):94–109. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.12.001.
18. Araya K, Sakai N, Mohri I, et al. Localized donor cells in brain of a Hunter disease patient after cord blood stem cell transplantation. *Mol Genet Metab.* 2009;98(3):255–263. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.05.006.
19. Boelens JJ, Rocha V, Aldenhoven M, et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(5):618–625. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.01.020.
20. Boelens JJ, van Hasselt PM. Neurodevelopmental outcome after hematopoietic cell transplantation in inborn errors of metabolism: current considerations and future perspectives. *Neuropediatrics.* 2016;47(5):285–292. doi: 10.1055/s-0036-1584602.
21. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(3):225–233. doi: 10.1038/sj.bmt.1705718.
22. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood.* 1998;91(7):2601–2608.
23. Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, et al. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):1106–1109. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.011.
24. Tomatsu S, Sawamoto K, Almeciga-Diaz CJ, et al. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1937–1953. doi: 10.2147/DDDT.S68562.

25. Tanjuakio J, Suzuki Y, Patel P, et al. Activities of daily living in patients with Hunter syndrome: impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):161–169. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.002.
26. Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;92(7):882–886. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00909-3.
27. Herskhovitz E, Young E, Rainer J, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(1):50–62. doi: 10.1023/A:1005447232027.
28. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50 Suppl 5:v4–12. doi: 10.1093/rheumatology/ker394.
29. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, et al. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood*. 2013;121(19):3981–3987. doi: 10.1182/blood-2012-09-455238.
30. Rovelli AM. The controversial and changing role of haematopoietic cell transplantation for lysosomal storage disorders: an update. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41 Suppl 2:S87–89. doi: 10.1038/bmt.2008.62.
31. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, et al. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop*. 2004;24(1):97–101. doi: 10.1097/01241398-200401000-00019.
32. Dickson P, Peinovich M, McEntee M, et al. Immune tolerance improves the efficacy of enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis I. *J Clin Invest*. 2008;118(8):2868–2876. doi: 10.1172/JCI34676.
33. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344(3):182–188. doi: 10.1056/NEJM200101183440304.
34. Ghosh A, Miller W, Orchard PJ, et al. Enzyme replacement therapy prior to hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type I: 10-year combined experience of 2 centres. *Mol Genet Metab*. 2016;117(3):373–377. doi: 10.1016/j.ymgme.2016.01.011.
35. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Iaronidase). *Pediatrics*. 2007;120(1):e37–46. doi: 10.1542/peds.2006–2156.
36. Biffi A. Hematopoietic stem cell gene therapy for storage disease: current and new indications. *Mol Ther*. 2017;25(5):1155–1162. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.025.
37. Kubaski F, Yabe H, Suzuki Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1795–1803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020.
38. Wynn RF, Wraith JE, Mercer J, et al. Improved metabolic correction in patients with lysosomal storage disease treated with hematopoietic stem cell transplant compared with enzyme replacement therapy. *J Pediatr*. 2009;154(4):609–611. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.11.005.
39. Wang J, Luan Z, Jiang H, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thirty-four pediatric cases of mucopolysaccharidosis-A ten-year report from the China Children Transplant Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(11):2104–2108. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.08.015.
40. Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, et al. Outcomes of haematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Pediatr Transplant*. 2013;17(6):582–588. doi: 10.1111/petr.12109.
41. Vellodi A, Young EP, Cooper A, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child*. 1997;76(2):92–99. doi: 10.1136/adc.76.2.92.
42. Orchard PJ, Milla C, Braunlin E, et al. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(7):1239–1246. doi: 10.1038/bmt.2009.319.
43. Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(1):17–21. doi: 10.1038/sj.bmt.1705401.
44. Australian Government Department of Health. Life Saving Drugs Program: Information for patients, prescribers and pharmacists [Internet]. Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type I (MPS I) [updated 2019 May 10]. Available from: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lisdpcriteria>.
45. Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br J Haematol*. 2010;148(3):356–372. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07974.x.
46. Prasad VK, Mendizabal A, Parikh SH, et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood*. 2008;112(7):2979–2989. doi: 10.1182/blood-2008-03-140830.
47. Baxter MA, Wynn RF, Schyma L, et al. Marrow stromal cells from patients affected by MPS I differentially support haematopoietic progenitor cell development. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(6):1045–1053. doi: 10.1007/s10545-005-0136-4.
48. Ferrara G, Maximova N, Zennaro F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation effects on spinal cord compression in Hurler. *Pediatr Transplant*. 2014;18(3):E96–99. doi: 10.1111/petr.12231.
49. Pievani A, Azario I, Antolini L, et al. Neonatal bone marrow transplantation prevents bone pathology in a mouse model of mucopolysaccharidosis type I. *Blood*. 2015;125(10):1662–1671. doi: 10.1182/blood-2014-06-581207.
50. Kurtzberg J. Early HSCT corrects the skeleton in MPS. *Blood*. 2015;125(10):1518–1519. doi: 10.1182/blood-2014-11-606681.
51. Barth AL, de Magalhaes TS, Reis AB, et al. Early hematopoietic stem cell transplantation in a patient with severe mucopolysaccharidosis II: A 7 years follow-up. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;12:62–68. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.05.010.