

# Мукополисахаридоз I типа: современные подходы к терапии

С.В. Михайлова<sup>1, 2, 3</sup>, А.Н. Слатецкая<sup>1</sup>, Е.А. Пристанскова<sup>1</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>,  
О.В. Менделевич<sup>1</sup>, М.В. Заживихина<sup>1</sup>, В.П. Воронцова<sup>1</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>2</sup>, Е.А. Каменец<sup>2</sup>,  
Е.Ю. Воскобоева<sup>2</sup>, И.Н. Татарова<sup>1</sup>, Е.К. Донюш<sup>1</sup>, Ю.Б. Юрасова<sup>3</sup>, А.А. Бологов<sup>1</sup>,  
Е.В. Скоробогатова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» РАН, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Мукополисахаридоз I-Г типа (МПС I-Г, синдром Гурлер) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления (ЛБН), возникающее в результате мутации гена *IDUA*, что приводит к снижению активности фермента альфа-L-идуридазы и характеризуется прогрессирующими психоневрологическими, сердечными и ортопедическими нарушениями. На сегодняшний день аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – «золотой стандарт» лечения пациентов, страдающих синдромом Гурлер. Ранее основными критериями отбора пациентов с МПС I-Г типа на аллогенную ТГСК были: молекулярно-генетически подтвержденный диагноз с наличием гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций, обуславливающих тяжелый клинический фенотип (W402X, Q70X и др.), возраст пациента младше 2,5 года с наличием симптомов, позволяющих прогнозировать тяжелое течение заболевания (раннее появление кифоза поясничной области, и/или психоневрологических нарушений, и/или наличие грубых черт лица). На сегодняшний день данный вид терапии может быть рассмотрен также у пациентов с промежуточным вариантом мукополисахаридоза I типа – синдромом Гурлер-Шейе (МПС I-ГШ), но высоким риском развития интеллектуальных нарушений. Тем не менее даже при четком соблюдении критериев отбора долгосрочный клинический результат у пациентов с МПС I-Г и МПС I-ГШ типов после успешной проведенной ТГСК значительно варьирует. В последние десятилетия результаты ТГСК значительно улучшились благодаря проведению фермент-заместительной терапии (ФЗТ) до и после ТГСК. Представлены современные подходы к проведению ТГСК при МПС I-Г, рассмотрены нерешенные вопросы, требующие дальнейшего обсуждения для выработки грамотной тактики ведения пациентов, что позволит улучшить помощь пациентам с этой редкой, прогрессирующей и быстро инвалидизирующей патологией [1].

Клиническое исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ «РДКБ».

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, фермент-заместительная терапия

Михайлова С.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (4): 35–42.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-35-42

## Mucopolysaccharidosis I type: new management

S.V. Mikhaylova<sup>1, 2, 3</sup>, A.N. Slateckay<sup>1</sup>, E.A. Pristanskova<sup>1</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1</sup>, O.V. Mendeleevich<sup>1</sup>, M.V. Zazhivikhina<sup>1</sup>,  
V.P. Voroncova<sup>1</sup>, E.Yu. Zakharova<sup>2</sup>, E.A. Kamenec<sup>2</sup>, E.Yu. Voskoboeva<sup>2</sup>, I.N. Tatarova<sup>1</sup>, E.K. Donush<sup>1</sup>,  
Yu.B. Yurasova<sup>3</sup>, A.A. Bologov<sup>1</sup>, E.V. Skorobogatova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University Ministry  
of Healthcare of Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> Medical Genetics Research Center, Moscow

<sup>3</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Mucopolysaccharidosis I-Hurler (MPS I-H) is the most severe form of a metabolic genetic disease caused by mutations of *IDUA* gene encoding the lysosomal  $\alpha$ -L-iduronidase enzyme. MPS I-H is a rare, life-threatening disease, evolving in multisystem morbidity including progressive neurological disease, upper airway obstruction, skeletal deformity and cardiomyopathy. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is currently the gold standard for the treatment of MPS I-H in patients diagnosed and treated before 2–2.5 years of age, having a high rate of success. Enzyme replacement therapy (ERT) with human recombinant aronidase has also been demonstrated to be effective in ameliorating the clinical conditions of pre-transplant MPS I-H patients and in improving HSCT outcome, by peri-transplant co-administration. Nevertheless the long-term clinical outcome even after successful HSCT varies considerably, with a persisting residual disease burden. This review will focus on all these critical issues related to the management of MPS I-H.

**Key words:** mucopolysaccharidosis I type, syndrome Hurler, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, enzyme replacement therapy

Mikhaylova S.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2018; 17 (4): 35–42.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-4-35-42

### Контактная информация:

Михайлова Светлана Витальевна,  
д-р мед. наук, зав. отделом генетики,  
проф. кафедры молекулярной  
генетики и клеточных технологий  
РНИМУ, Российская детская  
клиническая больница РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава  
России.  
Адрес: 119571 Москва, ГСП-7,  
Ленинский пр-кт, 117  
E-mail: svetychvital@mail.ru

© 2018 by NMRC PHOI

### Correspondence:

Svetlana V. Mikhaylova, MD, prof.,  
Chief of the department of Medical  
Genetic, Russian Children's Clinical  
Hospital of Pirogov Russian National  
Research Medical University Ministry  
of Healthcare of Russian Federation.  
Address: Russia 119571, Moscow,  
Leninsky pr., 117  
E-mail: svetychvital@mail.ru

**М**укополисахаридоз I типа (МПС I) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления (ЛБН), возникающее в результате мутации гена *IDUA*, что приводит к снижению активности фермента альфа-L-идуронидазы и характеризуется прогрессирующим мультисистемным поражением. Общие клинические симптомы МПС I типа: грубые черты лица, гепатоспленомегалия, кардиомиопатия, скелетные нарушения, помутнение роговицы и в ряде случаев прогрессирующие психоневрологические нарушения.

Клинически МПС I типа подразделяют на три подтипа: *тяжелый фенотип* – синдром Гурлер (МПС I-Г), который характеризуется ранним началом и прогрессирующими психоневрологическими нарушениями; *промежуточный вариант* – синдром Гурлер–Шейе (МПС I-ГШ); *легкий фенотип* – синдром Шейе (МПС I-Ш), для которого характерно медленное прогрессирование без вовлечения в патологический процесс центральной нервной системы. Подразделение на клинические фенотипы условно и зависит от возраста появления первых клинических симптомов, степени прогрессирования вовлечения в патологический процесс нервной системы и генотипа [1, 2]. У больных с синдромом Гурлер первые клинические признаки заболевания появляются на первом году жизни. В ряде случаев уже с рождения наблюдаются незначительное увеличение печени, пупочные или пахово-мошоночные грыжи. Характерные изменения черт лица по типу «гаргоилизма» становятся очевидны к концу первого года жизни. Среди других наиболее частых манифестных симптомов – тугоподвижность мелких и крупных суставов, кифоз поясничного отдела позвоночника (поясничный «гиббус»), хронические отиты и частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей. По мере прогрессирования заболевания присоединяются симптомы, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс внутренних органов, сердечно-легочной системы, центральной и периферической нервной систем. Ведущие неврологические симптомы: снижение интеллекта, задержка речевого развития, изменение мышечного тонуса, сухожильных рефлексов, поражение черепных нервов, комбинированная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость. Часто наблюдается прогрессирующее помутнение роговицы. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга обнаруживают кортикальную и субкортикальную атрофию, внутреннюю окклюзионную гидроцефалию и расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робена.

Клинический фенотип синдрома Гурлер–Шейе занимает промежуточное положение между синдромами Гурлер и Шейе и характеризуется медленно прогрессирующими нарушениями со стороны вну-

тренних органов, костной системы, легким снижением интеллекта или без такового. Синдром Шейе – наиболее мягкое по течению заболевание среди других форм МПС I, при котором наблюдаются тугоподвижность суставов, аортальные пороки сердца, помутнение роговицы и признаки множественного костного дизостоза. Независимо от типа МПС все пациенты должны регулярно наблюдаться у различных специалистов: педиатров, кардиологов, неврологов, отоларингологов, ортопедов, что позволяет как можно раньше выявить осложнения основного заболевания и назначить адекватную симптоматическую терапию. Каждый пациент с МПС I типа требует индивидуально-го подхода к обследованию и лечению [1–3].

На сегодняшний день при МПС I-Г «золотым стандартом» лечения являются методы терапии, направленные на коррекцию недостающего лизосомного фермента: 1) трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК); 2) фермент-заместительная терапия (ФЗТ).

Впервые ТГСК больному с МПС I-Г выполнена в 1981 году, на сегодняшний день проведено более 500 ТГСК как от родственного, так и от неродственного донора [3]. Первоначально ТГСК была первой линией терапии для пациентов с МПС I-Г в возрасте до 2,5 года и уровнем интеллекта выше 70% и не была показана больным с синдромами Гурлер, Гурлер–Шейе и Шейе в возрасте старше 2,5 года [1]. *S.H. Lum и соавт.* [4] показали, что при правильном отборе пациентов на ТГСК психоневрологические расстройства не прогрессировали, значительно увеличивалась продолжительность жизни и улучшалось нейрокогнитивное развитие, что оправдывало соотношение риск/успех при МПС I-Г. Посттрансплантационные когнитивные нарушения напрямую связаны с возрастом проведения ТГСК и/или психомоторным развитием до проведения данного вида лечения [5]. На сегодняшний день ТГСК – единственный вариант лечения с целью предотвращения психоневрологических нарушений, при этом замедляется также прогрессирование нарушений по другим органам и системам, вызванных накоплением гликозаминогликанов [1, 5]. Проведение ТГСК в более раннем возрасте имеет преимущества: не происходит прогрессирования интеллектуальных нарушений по сравнению с нелечеными пациентами [6]. Благоприятный исход после ТГСК напрямую зависит от времени ее проведения, хотя не всегда коррелирует с IQ до ТГСК. Многоцентровой ретроспективный анализ, проведенный недавно среди 217 пациентов с синдромом Гурлер, показал, что выполнение ТГСК у больных в возрасте младше 12 мес. с нормальным или умеренно сниженным когнитивным дефицитом имеет благоприятный прогноз хорошего интеллектуального развития по мере роста и развития ребенка [7]. *M.D. Poo и соавт.* [8]

показали, что у 31 трансплантированного больного с МПС I-Г была обнаружена прямая корреляция между возрастом на момент проведения трансплантации и лучшим долгосрочным результатом развития. Проведение терапии у пациента в возрасте до 9 мес. ассоциировалось с улучшением познавательных функций. Таким образом, меньший возраст пациента к моменту проведения ТГСК ассоциирован с лучшим прогнозом. Показано, что нормальное интеллектуальное развитие у пациентов после ТГСК связано с проведением аллогенной трансплантации в возрасте от 2 до 8 мес., несмотря на показатель IQ менее 70%. В этом же исследовании продемонстрировано, что хорошие показатели интеллектуального развития наблюдаются также у пациентов старше 2,0–2,5 года [8]. Важна дифференциация стволовых клеток в клетки глиии с последующим высвобождением недостающего фермента в центральную нервную систему, что было доказано на экспериментальных моделях [1]. Несмотря на то что ТГСК – наиболее перспективный метод терапии, ряд вопросов остается нерешенным, в частности, прогрессирующие деформации скелета, нарушения со стороны сердца и помутнение роговицы [9]. По результатам долгосрочного наблюдения, показано, что даже при 100%-м приживлении донорских клеток, нормальной активности фермента альфа-L-идуронидазы изменения со стороны костно-суставной системы могут сохраняться, включая множественный костный дизостоз, что в ряде случаев требует серьезных оперативных вмешательств [10]. ТГСК предотвращает или оказывает положительный эффект со стороны краниовертебрального перехода, что было зарегистрировано у 30 пациентов при проведении МРТ у пациентов с МПС I-Г в динамике спустя от 7 до 23 мес. (средний возраст – 13,5 мес.) после ТГСК [1]. Другие исследователи показали, что, несмотря на успешно проведенную ТГСК, в среднем в течение последующих 12 мес. продолжает прогрессивно нарастать деформация тазобедренных суставов. Прогрессирование недостаточности митрального клапана отмечено в 36,8% и аортального – в 28,5% случаев. В ряде случаев сохраняются дыхательные расстройства: у 8 пациентов это потребовало перевода на ИВЛ через 7 лет после выполнения ТГСК; нарушения слуха отмечены в 62,8% случаев [1].

Другие основные критерии, важные для лучшего результата после ТГСК: применение программ, предназначенных для достижения полного донорского химеризма, четкий подбор доноров и выбор источника трансплантата [1]. Европейская группа по трансплантации костного мозга показала, что миелоблативные бусульфансодержащие режимы кондиционирования улучшают долгосрочное восстановление донорского гемопоэза и обеспечивают так называемый ЦНС-*engraftment*, который направлен на более быструю

коррекцию неврологического статуса у пациентов с МПС I-Г [5]. Было показано, что бусульфан играет важную роль в восстановлении микроглии донорскими клетками [1, 5]. По результатам экспертных центров, при применении режима кондиционирования с бусульфаном обнаружен высокий процент выживаемости (> 90%) с низкой токсичностью и высокой скоростью полного донорского химеризма (> 90%) [1, 5]. Было показано, что скорость восстановления донорского химеризма выше при трансплантации пуповинной крови по сравнению с применением костного мозга или периферических стволовых клеток [11]. Показано, что ТГСК стала намного безопаснее, чем 10 лет назад: значительно реже возникают реакции отторжения, реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), инфекционные осложнения и смертность [1, 5]. Опыт последних 10 лет доказывает, что комбинация ФЗТ и ТГСК положительно влияет на приживание донорских клеток и снижает риск возникновения РТПХ [1]. В последнее время модифицированы протоколы ведения пациентов с МПС I типа, что значительно снизило риск возникновения осложнений, в том числе реакцию отторжения трансплантата и РТПХ [4].

ФЗТ при МПС I типа – один из наиболее физиологических методов терапии. Клинические испытания показали, что ФЗТ безопасна, хорошо переносится больными, не вызывает выраженных побочных эффектов и приводит к выведению негидролизованного субстрата. В настоящее время для лечения МПС I типа применяют препарат ларонидаза для ферментной заместительной терапии – Альдуразим (*Aldurazyme*, компания *Genzyme Corp.*, США). Как при внутривенном введении любого белкового препарата, возможно развитие реакций гиперчувствительности аллергического типа. При введении ларонидазы зарегистрирован очень низкий риск (~1%) инфузионных жизнеугрожающих реакций. Около 40% пациентов имеют риск легких или умеренно выраженных реакций, связанных с инфузией, особенно в первые 6 мес. терапии [12]. Фермент-заместительную терапию назначают при всех формах МПС I типа, это улучшает соматическое состояние пациента независимо от стадии заболевания [13]. Внутривенное введение фермент-заместительного препарата ларонидаза в рекомендуемой дозе 100 ЕД/кг, еженедельно, улучшает функцию внутренних органов, при этом препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому при МПС I-Г лучшая метаболическая коррекция ожидается при сочетании ТГСК и ФЗТ [1, 14–16].

МПС I типа относится к прогрессирующим заболеваниям, поэтому очень важно назначать ФЗТ как можно раньше после установления правильного диагноза [1, 6, 12]. Показано, что применение комби-

нированной терапии ФЗТ и ТГСК значительно улучшает прогноз заболевания [1, 14]. Для пациентов с тяжелыми формами МПС I типа трансфузии препарата ларонидаза до, во время и после ТГСК – важная поддерживающая/адьювантная терапия. Безопасность и эффективность применения ФЗТ доказана на большом числе пациентов разного возраста [16]. По рекомендациям Европейского консенсуса, показано назначение ФЗТ всем пациентам с подтвержденным диагнозом МПС I типа, ожидающим ТГСК. Высокую эффективность ФЗТ показала при серьезном вовлечении в патологический процесс сердца и легких. Опубликованы данные пациента, 14 лет, после успешной родственной ТГСК в возрасте 2,5 года: несмотря на хороший донорский химеризм и 50%-ю остаточную активность альфа-L-идуронидазы, больной еженедельно получал ФЗТ и находился на неинвазивной ИВЛ в течение 24 мес. после проведенного лечения [1]. Было показано, что применение комбинированной терапии ФЗТ и ТГСК не повышает риска развития иммуноопосредованных осложнений, так называемой РТПХ и реакции отторжения трансплантата [1, 4, 17]. ФЗТ позволяет значительно улучшить состояние пациента до и после ТГСК, тем самым улучшая прогноз его соматического состояния (уменьшаются размеры внутренних органов, снижается накопление гликозаминогликанов в легких и др.) [1, 17, 18]. Ларонидаза не проникает через гематоэнцефалический барьер, прогноз интеллектуального развития при этом не улучшается [1, 18].

На сегодняшний день опыт лечения с применением ФЗТ составляет более 10 лет, путем ТГСК – более 30 лет. Краткосрочные показатели (в течение 1 года после трансплантации): смертность – 7–15% [1, 3, 5, 19]; частота осложнений – 60% [11]; отторжение трансплантата – 25% [5]; успех после 1-й попытки – 56% случаев [5]. Долгосрочный показатель (1 год и более после трансплантации): выживаемость в течение 3 лет после ТГСК – 65–77% [6, 20].

#### Перспективные методы терапии МПС I типа

Продолжается поиск более эффективных методов терапии, в том числе ТГСК с генетически модифицированным аутологичным костным мозгом (генотерапия *ex vivo*). По сравнению с обычной ТГСК применение генетически модифицированных гемопоэтических стволовых клеток имеет некоторые преимущества: уменьшается риск побочных эффектов, связанных с ТГСК (отторжение трансплантата, РТПХ). На животных моделях показано, что генная терапия улучшает выработку недостающего фермента и значительно снижает накопление гликозаминогликанов в головном мозге, что приводит к улучшению когнитивных функций [1]. Доказано, что раннее начало терапии имеет лучший эффект от проводимой генной терапии по

сравнению с более поздним ее назначением [1].

Известно, что осложнениями даже после успешной ТГСК являются ортопедические нарушения, помутнение роговицы, сердечные расстройства, поэтому очень важно проведение терапии на доклиническом этапе [10, 21–27]. На мышинных моделях было показано, что проведение ТГСК в неонатальном периоде предотвращает появление клинических симптомов МПС I типа [1]. Эти данные коррелируют с тем фактом, что у пациентов, которым ТГСК была проведена в возрасте младше 9 мес., интеллектуальное развитие соответствует возрасту. Один из возможных вариантов решения данного вопроса – внедрение неонатального скрининга для диагностики этого редкого заболевания. Пилотные исследования по неонатальному скринингу, проведенные в США на основании определения активности фермента альфа-L-идуронидазы, показали высокий процент псевдонедостаточности фермента по сравнению с ожидаемым [1], что создает серьезные проблемы для применения данного метода исследования при проведении скринирования. Неонатальный скрининг на частые мутации, характерные для МПС I типа, не проводится в силу выраженной аллельной гетерогенности заболевания [2]. Однако неонатальный скрининг, основанный на биохимическом тестировании (определение активности фермента) с последующей молекулярно-генетической диагностикой, может быть полезен, поскольку при выявлении мутаций в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состояниях, имеющих отношение к синдрому Гурлер (нонсенс-мутации p.W402X, p.Q70X, миссенс-мутации p.A327P, p.G51D и др.), возможно решение вопроса о раннем проведении ТГСК, а при обнаружении мутаций, связанных с развитием «мягкого» клинического фенотипа (p.R89W, p.L492P), необходимо назначение ФЗТ и динамическое клиническое наблюдение с последующим решением вопроса о необходимости проведения ТГСК. Всем пациентам с обнаруженными патогенными мутациями в гене *IDUA* с неясным клиническим значением показано назначение ФЗТ. Безусловно, требуется разработка более простых и чувствительных биохимических маркеров для проведения неонатального скрининга.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2004 по 2018 год в Российской детской клинической больнице Минздрава России проведена 31 ТГСК 28 пациентам с клиническим диагнозом «МПС I-Г», среди них 9 девочек и 19 мальчиков. У всех пациентов наблюдались клинические симптомы, характерные для синдрома Гурлер различной степени выраженности. Во всех случаях диагноз был подтвержден биохимическим и молекулярно-генети-

ческим методами в Медико-генетическом научном центре РАН. У всех пациентов зарегистрировали тотальный дефицит фермента альфа-L-идуронидазы (0,01 нМ/мг/18 ч). У 15 (54%) пациентов были обнаружены патогенные мутации в гене *IDUA* в компунд-гетерозиготном и у 13 (46%) – в гомозиготном состояниях. В 85% патогенных аллелей гена *IDUA* была зарегистрирована мутация p.Q70X, что отличает нашу выборку пациентов от европейской, где наиболее частая патогенная мутация, обуславливающая тяжелый клинический фенотип, – p.W402X [9].

Клиническое исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ «РДКБ».

На основании утвержденных клинических рекомендаций в России и за рубежом осуществлялся тщательный коллегиальный отбор пациентов с синдромом Гурлер для проведения аллогенной трансплантации. Длительность посттрансплантационного наблюдения составляла от 1 до 168 мес. Аллогенная трансплантация выполнена у 8 (29%) больных старше 2,5 года и у 20 пациентов младше 2,5 (71%) года.

Инфузии препаратом ларонидаза в дозе 100 ЕД/кг, еженедельно, проводили 16 пациентам за 11–14 недель до ТГСК; 12 пациентам ФЗТ не назначали в связи с отсутствием возможности приобретения препарата. Уровень антител на фоне введения ФЗТ у наших пациентов не определяли.

ТГСК от полностью совместимых доноров была проведена у 20 (71%) пациентов из нашей выборки; от HLA 9/10 совместимого донора – у 8 (29%) пациентов. ТГСК от родственного донора – у 6 (21%) из 28 больных. Источником гемопоэтических стволовых клеток в 25 (80%) случаях был костный мозг; в 3 (9,5%) – стволовые клетки периферической крови и в 3 (9,5%) – пуповинная кровь.

Миелоаблативные режимы кондиционирования на основе бусульфана были использованы в

19 (61%) случаях; на основе треоосульфана – в 12 (39%). Профилактика РТПХ включала следующие препараты: антитимоцитарный глобулин, ритуксимаб, такролимус/циклоспорин А, метотрексат/микофеноловая кислота.

Двум пациентам были проведены повторные ТГСК от неродственного донора в связи с отторжением трансплантата; одному из них выполнены три ТГСК.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

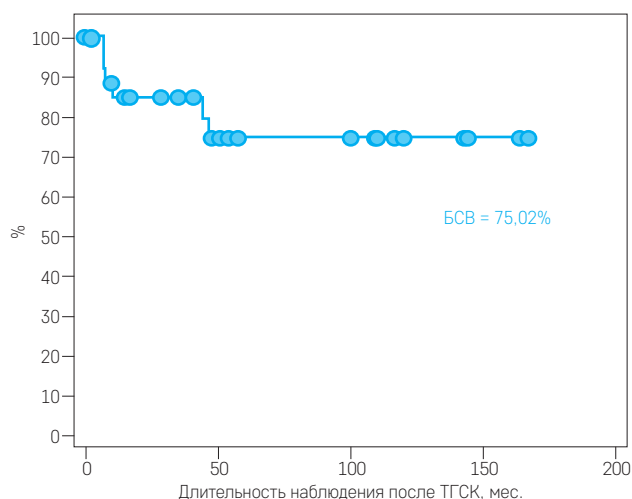
Бессобытийная выживаемость независимо от возраста проведения ТГСК у детей с синдромом Гурлер составила 75% (рисунк 1); при ТГСК от родственного донора – 100%; от неродственного донора – 80% (рисунк 2). При совместимости 9/10 общая выживаемость составила 32%; при совместимости 10/10 – 95% (рисунк 3).

Одной пациентке провели две ретрансплантации от неродственного донора (через 1,7 и 2,8 года после первичной ТГСК) в связи с аутореконституцией гемопоэза; одному пациенту повторную трансплантацию провели в связи с первичным отторжением трансплантата.

Один из сложных вопросов аллогенной ТГСК – выбор эффективного режима кондиционирования. По данным литературы, миелоаблативный режим кондиционирования обеспечивает лучшее приживание и функционирование трансплантата. Общая выживаемость при бусульфан- и треоосульфансодержащих режимах кондиционирования, по нашим данным, не отличалась (рисунк 4). Однако долгосрочный полный химеризм зарегистрирован в 84% (16 из 19) случаев при применении бусульфансодержащего режима и только в 25% (3 из 12) – при использовании треоосульфансодержащего кондиционирования.

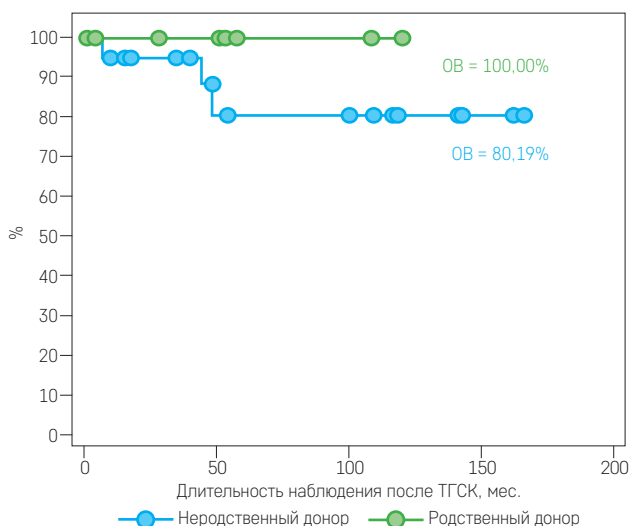
**Рисунок 1**

Бессобытийная выживаемость пациентов с синдромом Гурлер после ТГСК



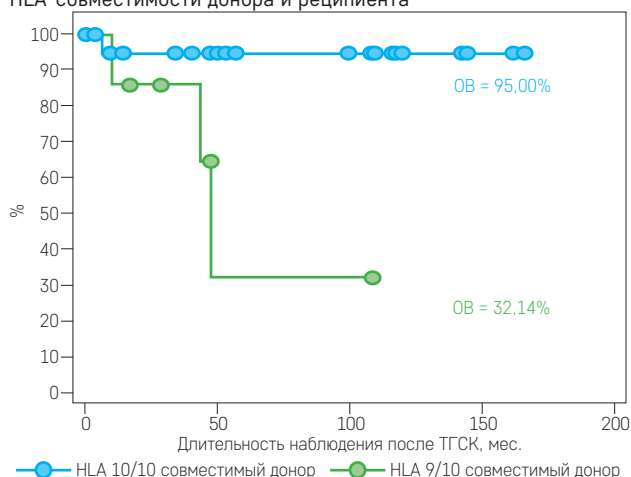
**Рисунок 2**

Общая выживаемость после ТГСК в зависимости от ее вида



**Рисунок 3**

Общая выживаемость после ТГСК в зависимости от степени HLA-совместимости донора и реципиента

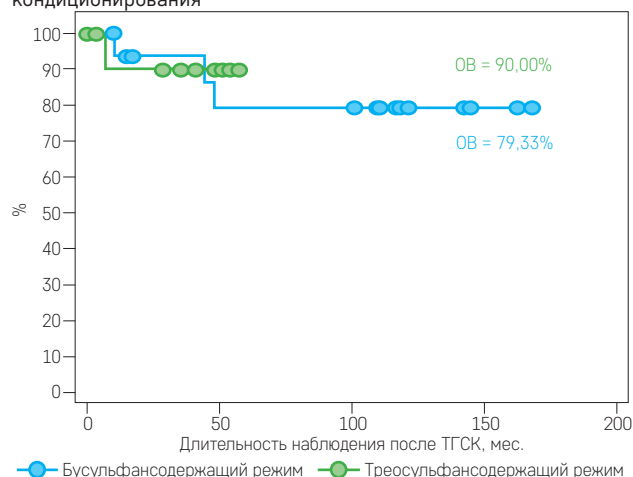


Осложнения раннего посттрансплантационного периода: мукозит до 3-й степени зарегистрирован у 7 (25%) пациентов. Восстановление донорского гемопоэза зафиксировано у всех пациентов в период с +13 по +26-й день (медиана – 21-й день). У пациентов, получивших ФЗТ до ТГСК и не получивших ФЗТ, скорость приживления трансплантата не отличалась. Гипофункция трансплантата ни у одного из пациентов не наблюдалась. В дальнейшем у 9 (32%) пациентов отмечали длительную персистенцию смешанного химеризма, сопровождавшуюся снижением уровня альфа-L-идуронидазы, потребовавшую ФЗТ, а в одном случае – двух повторных ТГСК. Улучшение показателей химеризма было отмечено у 4 из 5 пациентов, которым проводили трансфузии донорских лимфоцитов. У одного ребенка, которому очередную трансфузию донорских лимфоцитов провели через 2 года после ТГСК 9/10 совместимой матери, развилась РТПХ III–IV стадии; ранее у этого ребенка симптомов РТПХ не отмечали. Решение о прекращении ФЗТ основывалось на подтверждении донорского химеризма и нормального уровня активности фермента альфа-L-идуронидазы в крови. У 4 (14%) из 28 пациентов наблюдалась клиническая картина РТПХ III–IV стадии; у всех пациентов отмечена эффективность проводимой иммуносупрессивной терапии при отсутствии РТПХ-ассоциированных случаев летальности. Потеряны из-под наблюдения 5 пациентов на поздних сроках после ТГСК. После выполнения аллогенной ТГСК отмечены быстрая регрессия размеров печени и селезенки, улучшение фракции выброса, по данным ЭХО-КГ.

Летальный исход после ТГСК имел место у 4 пациентов, которым была проведена неродственная ТГСК; в 3 случаях – от HLA 9/10 совместимого донора; у 3 детей трансплантацию выполнили в возрасте старше 2,5 года; два пациента до начала ТГСК получали инфузии ФЗТ препаратом ларонидаза.

**Рисунок 4**

Общая выживаемость после ТГСК при различных режимах кондиционирования

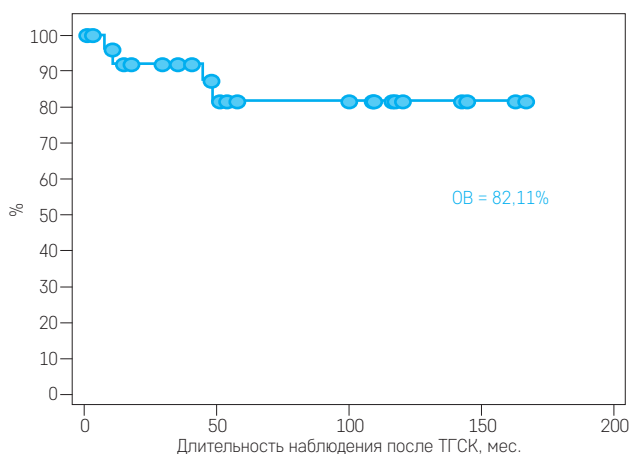


Причиной летального исхода во всех случаях стали инфекционные осложнения (пневмония) с развитием острой легочно-сердечной недостаточности. Первичное отторжение трансплантата было зафиксировано у одного пациента, умершего после повторной трансплантации костного мозга от неродственного донора. Общая выживаемость пациентов с МПС I–Г составила 82,1% [1] (рисунки 3–5).

Психологическое обследование до ТГСК прошли 9 детей, в том числе 6 детей в возрасте от 11 до 30 мес. (средний возраст – 19,33 мес.). Психологическое обследование (оценка коммуникативной, эмоциональной сферы, когнитивного и речевого развития) было дополнено структурированным интервью с родителями по Шкале адаптивного поведения Вайнленд (*Vineland Adaptive Behavioral Scales*) – это одна из наиболее распространенных западных методик для оценки уровня развития. Шкала Вайнленд позволяет отобразить индивидуальный статус в сфере адаптивного поведения в числовом и описательном выражении и оценить его соответствие установленным возрастным нормативам [28]. Психическое развитие трех детей (все в возрасте до 2 лет) было расценено как соответствующее возрасту; у двух детей выявлена задержка психоречевого развития (несформированность экспрессивной речи); у одного – задержка психического развития. Психологическое обследование после ТГСК прошли три ребенка в возрасте от 3 до 9 лет, их психическое развитие было неоднородным. У одного ребенка (ТГСК до 18 мес.) с нарушениями слуха и зрения, нормальным общим интеллектом были выявлены легкие когнитивные нарушения: легкие модально-специфические нарушения слухоречевой памяти, несформированность пространственных (координатных) представлений. У двух других детей (у обоих ТГСК проведено после 24 мес.) выявили снижение интеллекта: в одном случае его расценили как выраженную задержку пси-

**Рисунок 5**

Общая выживаемость пациентов после ТГСК



хического развития, а в другом случае состояние психических функций соответствовало умеренной умственной отсталости и оставалось стабильным при повторных обследованиях: наблюдалась алалия, дефицит произвольной организации познавательной деятельности (дефицит программирования и контроля). Данные по когнитивным нарушениям напрямую зависят от возраста проведения ТГСК и инициального интеллектуального развития, что коррелирует с данными литературы [14, 16, 19, 22].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ряде случаев у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию, остаются клинические проявления, связанные с прогрессированием МПС I типа, включающие ортопедические нарушения, снижение зрения, поражение клапанов сердца, когнитивные расстройства. До настоящего времени ТГСК позволяет изменить фенотип болезни: «перевести» синдром Гурлер в фенотип Гурлер–Шейе или Шейе. Применение ларонидазы до, во время трансплантации и до полного приживления трансплантата (обычно 3–6 мес.) улучшает состояние пациента перед ТГСК. Фермент-заместительная терапия ларонидазой позволяет уменьшить соматические проявления болезни, оставшиеся после трансплантации. Необходимо постоянно мониторировать пациента после ТГСК – это улучшает долгосрочный прогноз заболевания.

По нашим данным, после проведения ТГСК отмечен долгосрочный полный химеризм у 19 (67%)

из 28 пациентов. Общая выживаемость составила 75%; частота развития тяжелых форм РТПХ – 14%. ТГСК с использованием бусульфансодержащего режима кондиционирования – эффективный метод терапии пациентов с синдромом Гурлер при условии своевременного выполнения трансплантации. У пациентов старше 2,5 года этот метод может быть эффективен, но предварительно необходимо провести комплексную оценку психоневрологического статуса, учитывая, что цель ТГСК – дальнейшее психоречевое развитие ребенка. Принимая во внимание, что препарат ларонидаза не проникает через гематоэнцефалический барьер, а синтез альфа-L-идуридазы после ТГСК в головном мозге происходит отсроченно, прогноз по дальнейшему формированию психоневрологического статуса у пациентов с умственной отсталостью неблагоприятен.

### *Современные подходы к терапии МПС I типа:*

- 1) ТГСК – первая линия выбора для лечения пациентов с синдромом Гурлер в возрасте до 2,5 года;
- 2) у отдельных пациентов с промежуточным фенотипом МПС I типа (синдром Гурлер–Шейе) и высоким риском вовлечения в патологический процесс нервной системы можно рассмотреть возможность проведения ТГСК при наличии подходящего донора;
- 3) всем пациентам с МПС I типа следует назначать ФЗТ независимо от стадии заболевания;
- 4) ФЗТ показана сразу после установления правильного диагноза, во время и после ТГСК. Соблюдение современных подходов к лечению этого редкого заболевания позволяет улучшить качество жизни пациентов и их семей.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**Mikhaylova S.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>  
**Slateckay A.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0815-9051>  
**Pristanskova E.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>  
**Kirgizov K.I.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2945-284X>  
**Zazhivikhina M.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7595-9860>  
**Voroncova V.P.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0373-3827>  
**Zakharova E.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>  
**Kamenec E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6210-0280>  
**Voskoboeva E.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1713-5118>  
**Donush E.K.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4252-8829>  
**Yurasova Yu.B.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8398-6829>  
**Bologov A.A.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0265-5778>  
**Skorobogatova E.V.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

## Литература

1. Parini R., Deodato F., Di Rocco M., Edoardo L., Locatelli F., Messina C. Open issues in Mucopolysaccharidosis I-Hurler. Orphanet Journal of Rare Diseases 2015; 12: 112.
2. Taylor C., Brady P., O'Meara A., Moore D., Dowling F., Fogarty E. Mobility in Hurler syndrome. J Pediatr Orthop 2008; 28: 163–8.
3. Minke H., Boelens J., Das A.M., Jones S.A., van der Lee J.H., Mahtloui N. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European

- consensus procedure. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6: 55.
4. Lum S.H., Jones S.A., Ghosh A., Bigger B.W., Wynn R.F. Hematopoietic stem cell transplant for the mucopolysaccharidoses. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 4: 4, 379–93.
  5. Boelens J.J., Wynn R.F., O'Meara A., Veys P., Bertrand Y., Souillet G. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 225–33.
  6. Aldenhoven M., Boelens J.J., de Koning T.J. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 485–98.
  7. Wraith J.E. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 489–506.
  8. Poe M.D., Chagnon S.L., Escolar M.L. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol* 2014; 76 (5): 747–53.
  9. Church H., Tylee K., Cooper A., Thornley M., Mercer J., Wraith E. Biochemical monitoring after haemopoietic stem cell transplant for Hurler syndrome (MPSIH): implications for functional outcome after transplant in metabolic disease. *Bone Marrow Transplant* 2007 Feb; 39 (4): 207–10.
  10. Coxa G.F., Harris W., Harkins K., Wedehase B., Lavery C., Durkin N. International patient survey demonstrates treatment satisfaction for mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab* 2009; 96: S19 (abstract).
  11. Clarke L.A., Wraith J.E., Beck M., Kolodny E.H., Pastores G.M., Muenzer J., et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009; 123: 229–40.
  12. Arranz L., Aldamiz-Echevarria L. Enzyme replacement therapy in Hurler syndrome after failure of hematopoietic transplant. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2015; 3: 88–91.
  13. Eisengart J., Rudser K., Tolar J., Orchard P.J., Kivisto T., Ziegler R. Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler syndrome. *J Pediatr* 2013; 162 (2): 375–80.
  14. Boelens J.J., Rocha V., Aldenhoven M., Wynn R., O'Meara A., Michel G. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 618–25.
  15. Ghosh A., Miller W., Orchard P.J., Jones S., Mercer J., Church H.J. Enzyme replacement therapy prior to haematopoietic stem cell transplantation in Mucopolysaccharidosis Type I: 10 year combined experience of 2 centres. *Molecular Genetics and Metabolism* 2013; 162: 373–7.
  16. Malm G., Gustafsson B., Berglund G., Lindström M., Naess K., Borgström B. Outcome in six children with mucopolysaccharidosis type IH, hurler syndrome, after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Acta Paediatr* 2008; 97 (8): 1108–12.
  17. Muenzer J., Wraith J.E., Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009; 123: 19–29.
  18. Wynn R., Mercer J., Page J., Carr T., Jones S., Wraith J. Use of enzyme replacement therapy (laronidase) before hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis I: experience in 18 patients. *J Pediatr* 2009; 154: 135–9.
  19. Moore D., Connock M.J., Wraith Ed., 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.
  20. Khanna G., Van Heest A.E., Agel J., Bjoraker K., Grewal S., Abel S. Analysis of factors affecting development of carpal tunnel syndrome in patients with Hurler syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39 (6): 331–4.
  21. Lücke T., Das A.M., Hartmann H., Sykora K.W., Donnerstag F., Schmid Ott G., Grigull L. Developmental outcome in five children with Hurler syndrome after stem cell transplantation: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 693–6.
  22. Polgreen L.E., Tolar J., Plog M., Himes J.H., Orchard P.J., Whitley C.B. Growth and endocrine function in patients with Hurler syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41 (12): 1005–11.
  23. Grewal S.S., Wynn R., Abdenur J.E., Burton B.K., Gharib M., Haase C. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *Genet Med* 2005; 7 (2): 143–6.
  24. Staba S.L., Escolar M.L., Poe M., Kim Y., Martin P.L., Szabolcs P. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 2004 May 6; 350 (19): 1960–9.
  25. Tolar J., Grewal S.S., Bjoraker K.J., Whitley C.B., Shapiro E.G., Charnas L. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41: 531–5.
  26. Weisstein J.S., Delgado E. Steinbach L.S., Hart K., Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 2004; 24: 97–101.
  27. Connell P., McCreery K., Doyle A., Darcy F., O'Meara A., Brosnahan D. Central corneal thickness and its relationship to intraocular pressure in mucopolysaccharidosis-1 following bone marrow transplantation. *J Aapos* 2008; 12 (1): 7–10.
  28. Сайфутдинова Л.П., Судариков М.А. Оценка уровня развития адаптации ребенка с помощью Шкалы Вайнленд. *Школа здоровья*, 2004; 1: 48–56.