

Е.А. Пристанскова¹, К.И. Киргизов¹, С.В. Михайлова^{1,2,3}, Е.К. Донюш^{1,3},
Ю.А. Николаева¹, О.Л. Благонравова¹, А.Е. Буря¹, В.В. Константинова¹,
Б.Б. Пурбуева¹, О.А. Филина¹, Е.Б. Мачнева¹, Л.В. Ольхова¹, А.В. Мезенцева¹,
М.М. Антошин¹, О.С. Финк¹, Н.В. Сидорова¹, Е.В. Скоробогатова¹

СИНДРОМ ГУРЛЕР: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ – 15-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПАЦИЕНТАМ С СИНДРОМОМ ГУРЛЕР В РОССИЙСКОЙ ДЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ

¹ОСП Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» РАН, ³ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, РФ



Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – эффективный радикальный метод терапии пациентов с синдромом Гурлер, позволяющий восстановить продукцию α L идуронидазы на достаточном уровне, что не позволяет прогрессировать заболеванию. Цель исследования – оценить эффективность ТГСК в терапии пациентов с синдромом Гурлер. Материалы и методы исследования: проведен анализ 38 случаев ТГСК от HLA-совместимых родственных, неродственных доноров 35 пациентам с диагнозом мукополисахаридоз I-Г типа с использованием различных источников трансплантата и применением бусульфан- и треосульфансодержащих режимов кондиционирования. Результаты: выбор донора и оптимального режима кондиционирования является фактором, влияющим на эффективность лечения. Миелоаблативный бусульфан-содержащий режим кондиционирования снижает риск отторжения трансплантата и персистенции смешанного химеризма, а также обеспечивает ЦНС-«engraftment» и скорую коррекцию психоневрологического статуса.

Ключевые слова: дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, мукополисахаридоз, синдром Гурлер, бусульфан, миелоаблативное кондиционирование.

Цит.: Е.А. Пристанскова, К.И. Киргизов, С.В. Михайлова, Е.К. Донюш, Ю.А. Николаева, О.Л. Благонравова, А.Е. Буря, В.В. Константинова, Б.Б. Пурбуева, О.А. Филина, Е.Б. Мачнева, Л.В. Ольхова, А.В. Мезенцева, М.М. Антошин, О.С. Финк, Н.В. Сидорова, Е.В. Скоробогатова. Синдром Гурлер: обзор литературы и с овременные подходы к лечению – 15-летний опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациентам с синдромом Гурлер в Российской детской клинической больнице. Педиатрия. 2019; 98 (6): 188–194.

Е.А. Pristanskova¹, К.И. Kirgizov¹, С.В. Mikhaylova^{1,2,3}, Е.К. Donyush^{1,3}, Yu.A. Nikolaeva¹,
O.L. Blagonravova¹, A.E. Burya¹, V.V. Konstantinova¹, B.B. Purbueva¹, O.A. Filina¹,
E.B. Machneva¹, L.V. Olkhova¹, A.V. Mezentseva¹, M.M. Antoshin¹, O.S. Fink¹,
N.V. Sidorova¹, E.V. Skorobogatova¹

HURLER SYNDROME: 15 YEARS OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION WITH HURLER SYNDROME AT THE RUSSIAN CHILDREN'S CLINICAL HOSPITAL

¹Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University;

²Research Center of Medical Genetics; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Контактная информация:

Пристанскова Екатерина Андреевна – зав. отделением гематологии и химиотерапии № 1 РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, Ленинский пр-кт, 117
Тел.: (495) 936-94-23, E-mail: eprist82@mail.ru
Статья поступила 20.06.19, принята к печати 20.11.19.

Contact Information:

Pristanskova Ekaterina Andreevna – head of Hematology and Chemotherapy Department № 1, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Leninsky prospekt, 117
Tel.: (495) 936-94-23, E-mail: eprist82@mail.ru
Received on Jun. 20, 2019, submitted for publication on Nov. 20, 2019

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective radical method of therapy for patients with Hurler syndrome, which allows to restore L-iduronidase production a sufficient level, which does not allow the disease to progress. Objective of the research: to evaluate the efficacy of HSCT in treatment of patients with Hurler syndrome. Materials and methods: analysis of 38 cases of HSCT from HLA-compatible, related, unrelated donors to 35 patients with mucopolysaccharidosis type I-H using various graft sources and busulfan and treosulfan-containing conditioning regimens. Results: donor selection and optimal conditioning regimen are factors that influence treatment efficacy. Myeloablative busulfan-containing conditioning regimen reduces the risk of transplant rejection and persistence of mixed chimerism, and also provides the central nervous system «engraftment» and early correction of neuropsychiatric status.

Keywords: children, hematopoietic stem cell transplantation, mucopolysaccharidosis, Hurler syndrome, busulfan, myeloablative conditioning.

Quote: E.A. Pristanskova, K.I. Kirgizov, S.V. Mikhaylova, E.K. Donyush, Yu.A. Nikolaeva, O.L. Blagonravova, A.E. Burya, V.V. Konstantinova, B.B. Purbueva, O.A. Filina, E.B. Machneva, L.V. Olkhova, A.V. Mezentseva, M.M. Antoshin, O.S. Fink, N.V. Sidorova, E.V. Skorobogatova. Hurler syndrome: 15 years of hematopoietic stem cell transplantation with Hurler syndrome at the Russian Children's Clinical Hospital. *Pediatrics*. 2019; 98 (6): 188–194.

Мукополисахаридоз I типа (МПС I типа) – редкое орфанное панэтническое аутосомно-рецессивное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, возникающее в результате мутации гена *IDUA*, что приводит к снижению активности фермента α L идуронидазы и накоплению кислых гликозаминогликанов (дерматансульфат, гепарансульфат) в лизосомах практически всех органов и тканей [1]. Частота встречаемости заболевания варьирует и составляет 1:20 000–1:100 000. МПС I типа подразделяют на три подтипа. Первый и наиболее тяжелый – синдром Гурлер (МПС I-Г типа), обычно проявляется в течение первого года жизни с быстрым развитием значительных когнитивных и полиорганных нарушений, приводящих к смерти в течение первого десятилетия жизни при отсутствии лечения. Промежуточный вариант – синдром Гурлер–Шейе (МПС I-ГШ типа), характеризующийся легким фенотипом без вовлечения в патологический процесс ЦНС и медленным прогрессированием. Синдром Шейе (МПС I-Ш типа) проявляется более поздним началом симптомов, более длительной продолжительностью жизни и отсутствием или легкой степенью поражения ЦНС [2]. Как правило, у большинства пациентов с МПС I-Г типа диагноз верифицировался только после появления характерных фенотипических проявлений заболевания, обусловленных накоплением кислых гликозаминогликанов в органах и тканях. При проведении ретроспективных исследований наиболее распространенными симптомами, побудившими к углубленному обследованию, оказывались: кифоз, задержка приобретения двигательных или языковых навыков, увеличение окружности головы, помутнение роговицы, дисморфические черты лица («гарголизм»), потеря слуха и симптомы патологии среднего уха, грыжи, трудности грудного вскармливания вследствие особенностей строения носоглотки и макроглоссии [2].

В ряде стран (Тайвань, Италия, США, Великобритания) внедрены программы неонатального скрининга, однако вследствие невоз-

можности дифференциации МПС I-Г типа на неонатальном этапе затруднительно определение правильной тактики терапии. Кроме того, показан риск ложноположительных результатов скрининга [3–5]. Kingma et al. в 2013 г. предложили трехкомпонентный алгоритм, который объединил результаты неонатального скрининга, уровень активности фермента и информацию о наличии двух симптомов (обструкция верхних дыхательных путей и паховые грыжи) в течение первого месяца жизни, чтобы предсказать, будет ли ребенок с МПС I типа развивать синдром Гурлер [6]. Kiely et al. в 2017 г. добавили к данному алгоритму такие симптомы, как средний отит, сенсоневральная потеря слуха и трудности кормления вследствие макроглоссии и срыгиваний/аспирации, выявленные в первые 6 месяцев жизни, поскольку они обычно появляются вскоре после рождения и потенциально могут служить ранними маркерами тяжести заболевания у пациентов с синдромом Гурлер [2].

Лабораторная диагностика МПС I-Г типа включает:

1) определение уровня экскреции гликозаминогликанов с мочой и их фракций (в т.ч. пренатально – в амниотической жидкости на 20–22-й неделе беременности);

2) измерение активности лизосомной α L идуронидазы в лейкоцитах периферической крови или культуре кожных фибробластов (в т.ч. пренатально – в биоптате ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности);

3) молекулярно-генетическое исследование, в т.ч. пренатально.

Существует три метода терапии пациентов с МПС-1Г типа: фермент-заместительная терапия (ФЗТ), аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), генная терапия. Основная концепция, на которой строится генная терапия – использование различных вирусных векторов в качестве носителей для доставки генов в клетку при устранении вирусных токсических и инфекционных функций [7, 8]. Эта процедура также проводится с предваритель-

ной химиотерапией, как и аллогенная ТГСК, но лишена негативных иммунных реакций в связи с использованием аутологических клеток. В РФ в настоящий момент проведение данного вида терапии невозможно.

Внутривенное введение фермент-заместительного препарата α L идуронидазы (ФЗП) в дозе 100 ед/кг еженедельно приводит к регрессу поражения большинства органов и систем, но не останавливает прогрессирование неврологических нарушений, так как препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер [9]. ФЗП позволяет снизить уровень накопления гликозаминогликанов в органах и улучшить их функцию к моменту проведения ТГСК и, соответственно, уменьшить риски трансплантации.

По данным комитета по первичным иммунодефицитам, врожденным дефектам метаболизма и другим незлокачественным заболеваниям костного мозга (Primary Immune Deficiencies, Inborn Errors of Metabolism and Other Non-Malignant Marrow Disorders Working Committee), с 1980 г. было проведено более 600 первых ТГСК для терапии пациентов с МПС I-Г типа, при этом в период 2000–2017 гг. – 470 ТГСК. МПС I-Г типа является самым распространенным показанием среди метаболических заболеваний к ТГСК. Первая ТГСК пациенту с синдромом Гурлер в России была осуществлена в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы (РДКБ) 6 августа 2004 г.

После ТГСК происходит дифференциация донорских стволовых клеток в клетки глии с последующим синтезом недостающего фермента в ЦНС и коррекцией психоневрологических нарушений [1, 10]. Показано, что ТГСК малоэффективна или вовсе неэффективна у пациентов с явной прогрессией неврологических симптомов или у пациентов с ранним началом или агрессивными инфантильными формами. Причина этого феномена, вероятно, связана с медленными темпами замены собственных фиксированных тканевых макрофагов/гистиоцитов и микроглиальных популяций донорскими клетками по сравнению с быстрым прогрессированием основного заболевания [7].

Основными проблемами, влияющими на результаты ТГСК, являются отторжение трансплантата, смешанный химеризм и трансплантационная токсичность. С момента начала терапии пациентов с МПС I-Г типа схемы кондиционирования и подходы к выбору донора и источнику трансплантата эволюционировали с целью сокращения указанных рисков. Так, Boelens et al. в своем исследовании (258 пациентов) показали преимущество использования пуповинной крови в контексте достижения долгосрочного донорского химеризма (только 7% реципиентов пуповинной крови имели смешанный химеризм, а 95% имели нормальный уровень ферментов, при использовании других источников трансплантата риск составляет 30–50% до 2004 г. и 25% после 2004 г.), но со снижением общей выживаемости. Кроме того, при проведении

ТГСК от HLA-идентичных сиблингов у некоторых пациентов даже при полном донорском химеризме активность фермента оказывалась недостаточной для улучшения психоневрологического статуса. Низкая активность фермента у реципиентов может быть связана с тем, что многие доноры-сиблинги являются гетерозиготами, а неродственные доноры или доноры пуповинной крови могут иметь полиморфизмы, приводящие к заметным различиям в экспрессии ферментов, связанных со многими врожденными ошибками метаболизма. Этот факт привел некоторые центры к выбору трансплантатов пуповинной крови на основе уровней экспрессии ферментов [11]. В исследовании S.H. Lum (240 пациентов с 1983 по 2015 гг.) были проанализированы случаи ТГСК до и после 2004 г. Группа пациентов до 2004 г. получила в кондиционировании пероральный бусульфан 14–20 мг/кг, циклофосфамид 200 мг/кг и \pm серотерапию, группа пациентов после 2004 г. – внутривенный бусульфан 14–20 мг/кг с фармакокинетическим мониторингом, циклофосфамид 200 мг/кг до 2009 г. и флударабин 160 мг/м² после 2009 г. и \pm серотерапия. Кроме того, после 2004 г. все пациенты получали пре- и посттрансплантационное введение ФЗП. Во второй группе пациентов повысилась общая (с 60,8 по 85,2%) и бессобытийная выживаемость (с 41,2 по 76,3%), снизилась смертность вследствие развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), поражения легких, инфекций, но повысилось количество пациентов с вено-окклюзивной болезнью печени. Доля пациентов с недостаточностью трансплантата уменьшилась во второй группе (10,1 против 37,4%, $p < 0,001$), картина недостаточности трансплантата резко изменилась от подавляющего преобладания аутологичного восстановления в первой группе до преимущественно аплазии во второй группе [12]. Переход на флударабин был обусловлен потенциальной и фактически описанной сердечной токсичностью, связанной с циклофосфамидом и сокращением продолжительности нейтропении при замене циклофосфамида на флударабин [13, 14]. Некоторые исследователи предлагают интракальное введение ФЗП [15].

Целью данной работы является представление результатов 15-летнего опыта ТГСК у детей с синдромом Гурлер в РДКБ.

Материалы и методы исследования

После получения согласия законных представителей пациентов на проведение этого метода терапии и одобрения исследования этическим комитетом РДКБ за период с августа 2004 г. по январь 2019 г. на базе отделения трансплантации костного мозга РДКБ проведено 38 ТГСК 35 пациентам с диагнозом МПС I-Г типа. Всем пациентам диагноз был установлен на основании характерного фенотипа, данных биохимических и молекулярно-генетических исследований. У всех пациентов был зарегистрирован тотальный дефицит фермента α L идуронидазы (0,01 нМ/

мг/18 ч) и обнаружены патогенные мутации в гене *IDUA* в компаунд гетерозиготном или гомозиготном состоянии. В 85% случаев была зарегистрирована мутация p.Q70X.

В анализ были включены 24 ТГСК у 23 мальчиков и 14 ТГСК у 12 девочек. Медиана возраста установления диагноза составила 16,3 мес (2,6–42,7 мес), медиана возраста проведения ТГСК – 25,5 мес (9,7–49,7 мес), медиана сроков от установления диагноза до проведения ТГСК – 6,8 мес (1,6–14,9 мес). Все пациенты имели осложнения основного заболевания, существенно влияющие на процедуру ТГСК, в виде предшествующих инфекционных заболеваний ЛОР-органов, дыхательной системы, поражения сердца (кардиопатии, клапанные нарушения, сердечная недостаточность), гепатоспленомегалии. В 29 случаях (76%) была проведена трансплантация от неродственного донора, в 9 случаях (24%) – от родственного. В 29 случаях (76%) трансплантат был HLA 10/10 совместимым, в 9 случаях (24%) совместимость по HLA составила 9/10. Один донор являлся HLA 10/10 совместимым отцом, один – HLA 9/10 совместимой матерью. В качестве источника трансплантата 26 реципиентов (68%) получили костный мозг, 4 реципиента (11%) – разное количество образцов пуповинной крови, 8 пациентов (21%) – периферические стволовые клетки. Все пациенты получили трансплантат с хорошей клеточностью (медиана CD34+ 6,8x10⁶/кг). Всем пациентам было проведено миелоаблативное кондиционирование. С 2004 по 2010 гг. проводилось кондиционирование в составе: бусульфана 16–20 мг/кг + циклофосфамид 200 мг/кг (n=13), бусульфана 10 мг/кг + тиотепа 750 мг/м² + циклофосфамид 120 мг/кг (n=1). С 2013 по 2016 гг. кондиционирование включало в себя: треоосульфана 42 г/м² + флударабин 150 мг/м² + мелфалан 140 мг/м² /тиотепа 10 мг/кг (n=12). С 2017 г. все пациенты получали бусульфана 16 мг/кг + флударабин 150 мг/м² + тиотепа 7–10 мг/кг (n=12). Серотерапия антитимоцитарным иммуноглобулином была проведена 34 пациентам. Ритуксимаб на –1 день назначался 16 пациентам (почти всем с 2013 г.) в качестве профилактики гемолитических, иммунных осложнений и Эпштейн–Барр вирусной инфекции. С 2013 г. все пациенты получали ФЗТ до (не менее одного введения) и после ТГСК. Стандартная профилактика РТПХ состояла из ингибиторов кальциневрина (циклоспорин А/такролимус) + метотрексат/микофенолата мофетил в 36 случаях ТГСК. В двух случаях профилактика включала только ингибиторы кальциневрина. Длительность посттрансплантационного наблюдения составила от 10 дней до 177 мес.

Результаты

На настоящий момент живы 29 пациентов. Приживление трансплантата достигнуто в 37 случаях (97%). Медиана приживления трансплантата составила 19 дней (11–34 дней). Одному пациенту после трансплантации пуповинной крови от неродственного донора была проведена повторная трансплантация костного мозга от другого неродственного донора вследствие первичного неприживления трансплантата (аутореконституция гемопоэза) на +70 день после первой ТГСК с летальным исходом на +10

день в связи с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) на фоне инфузии тимоглобулина, сепсиса и восстановления лейкопоэза. Одной пациентке трижды проведена ТГСК от двух неродственных доноров в связи с двукратным отторжением трансплантата через 14 и 6 месяцев после ТГСК, несмотря на терапию донорскими лимфоцитами (donor lymphocyte infusion – DLI). У этой пациентки в течение 27 месяцев после третьей ТГСК сохраняется полный донорский химеризм при отсутствии осложнений, улучшении психоневрологического статуса и регрессии симптомов заболевания.

Практически у всех пациентов на предтрансплантационном этапе обращал на себя внимание дефицит гуморального иммунитета, требующий дотации внутривенных иммуноглобулинов, сохраняющийся и после ТГСК. Все пациенты имели умеренно выраженные стандартные осложнения раннего посттрансплантационного периода: фебрильная нейтропения, токсидермия, мукозит. Острая РТПХ I–II степени верифицирована у 29% пациентов (n=11), III–IV степени – у 8% пациентов (n=3), хроническая РТПХ – у 8% (n=3). В одном случае хроническая РТПХ была ассоциирована с терапией DLI. Не зафиксировано ни одного случая вено-окклюзивной болезни печени. У 2 пациентов диагностирована тромботическая микроангиопатия, у 3 – парциальная красноклеточная аплазия, требующая терапии ритуксимабом, ОРДС – у 6 пациентов.

У всех пациентов с удовлетворительным химеризмом уровень α L идуронидазы находится в пределах нормы, что не только защищает от прогрессирования заболевания, но и приводит к регрессу симптомов, улучшению нейрокогнитивного статуса. Уже к +30 дню отмечаются уменьшение гепатоспленомегалии, смягчение черт лица, некоторое уменьшение тугоподвижности суставов, уменьшение ЛОР-симптоматики.

При анализе причин смертности во всех случаях выявлена декомпенсация сердечно-легочной деятельности на фоне легочной патологии: пневмония (n=3), ОРДС на фоне сепсиса и/или приживления трансплантата (n=2), трансфузионно-ассоциированное повреждение легких (TRALI) (n=1). Два летальных исхода наступили у пациентов по месту жительства (TRALI, пневмония). Медиана возраста пациентов на момент ТГСК у пациентов с летальным исходом составила 25,5 мес (только один пациент – 18 мес, все остальные – 23–48 мес). 5 из 6 пациентам была проведена трансплантация от неродственного донора.

Общая выживаемость пациентов с синдромом Гурлер после ТГСК составила 82%. Общая выживаемость различалась в зависимости от типа донора: неродственный – 77%, родственный 89% (рис. 1).

Общая выживаемость пациентов с синдромом Гурлер после ТГСК в зависимости от степени совместимости трансплантата значительно различалась: HLA 10/10 – 85%, HLA 9/10 – 66% (рис. 2).

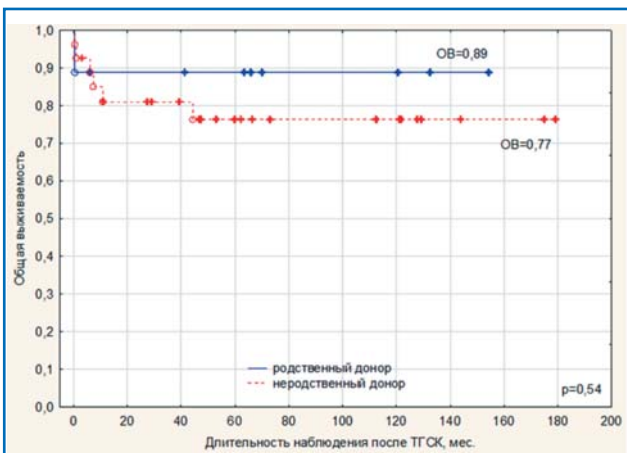


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов с синдромом Гурлер при проведении ТГСК от родственного/неродственного донора.

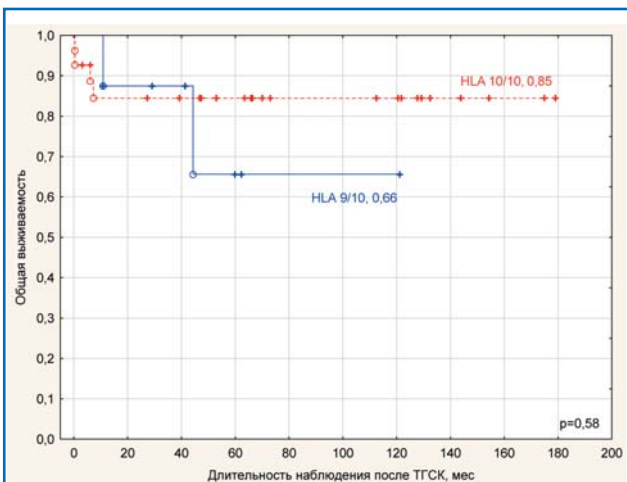


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с синдромом Гурлер после ТГСК при использовании HLA 10/10 и HLA 9/10 совместимого трансплантата.

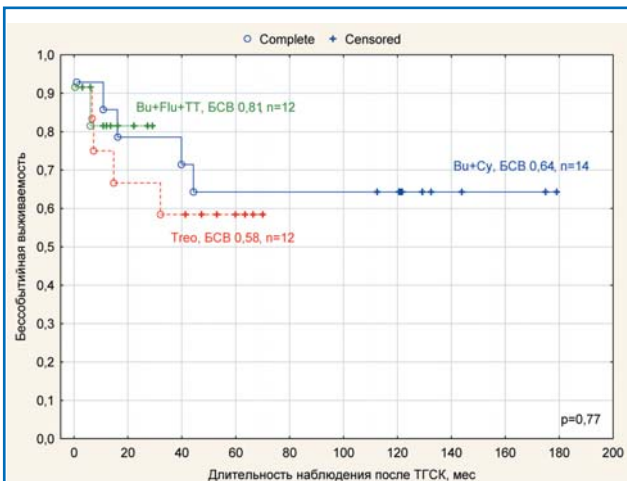


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов с синдромом Гурлер после ТГСК при применении разных режимов кондиционирования.

Общая выживаемость после ТГСК не зависела от режима кондиционирования (бусульфан- или треосульфансодержащего – 82 и 80% соответственно). Однако при анализе бессобытийной выживаемости (случаи смерти, отторжения, неприживания, терапия DLI) выявлено ее увеличение при применении миелоаблативного бусульфан-содержащего кондиционирования с включением флударабина и тиотепы (рис. 3).

Полное/частичное отторжение трансплантата зарегистрировано у 25/16,7% пациентов ($n=3/2$), получивших в кондиционировании треосульфан, против 7,7/3,8%, получивших бусульфан ($n=2/1$). Трансфузии DLI потребовались 33,3% пациентов ($n=4$) при использовании треосульфана в кондиционировании против 3,8% пациентов ($n=1$) при использовании бусульфана. Один пациент после отторжения трансплантата отказался от проведения повторной ТГСК. Двум пациентам проведение ТГСК было невозможно вследствие серьезных органических нарушений. После 2015 г. не было зарегистрировано ни одного случая отторжения трансплантата. Кумулятивный риск отторжения/неприживания трансплантата при применении треосульфан-содержащего кондиционирования составил $29,3 \pm 14,3\%$. При использовании бусульфана в кондиционировании риск снижался до $17,9 \pm 9,9\%$ (рис. 4).

Обсуждение

Целью ТГСК при синдроме Гурлер является улучшение нейрокогнитивного статуса пациента, что не может быть скорректировано с использованием ФЗТ. В настоящее время только аллогенная ТГСК в сочетании с пре- и посттрансплантационным введением фермента является «золотым стандартом» лечения пациентов, страдающих МПС I-Г типа. Мы рекомендуем продолжать ФЗТ в течение 3 месяцев после ТГСК или при доказанной низкой активности собственного фермента. Для наилучшего результата необходимо максимально раннее проведение ТГСК, идеально в возрасте до 9 мес, что возможно лишь при ранней диагностике заболевания. По данным зарубежных исследований, 98% пациентов с МПС I-Г типа проявляли признаки заболевания в течение первых 6 месяцев жизни, однако средний возраст постановки диагноза составил лишь 9 мес [2]. Наш опыт показывает, что в Российской Федерации диагностика в среднем происходит позже. До сих пор встречаются случаи госпитализации, в частности в РДКБ, паци-

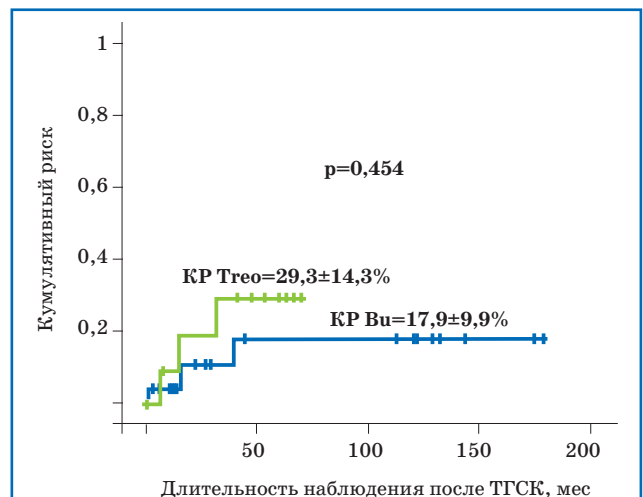


Рис. 4. Риск отторжения/неприживания трансплантата у пациентов с синдромом Гурлер после ТГСК при применении разных режимов кондиционирования.

ентов старше 2 лет для проведения ТГСК, которые еще не начали или только начали получать ФЗТ. Задержка в диагностике МПС I-Г типа обуславливает позднее начало терапии и, как следствие, худшие результаты.

Необходима тщательная оценка противопоказаний к проведению ТГСК – функции сердечно-сосудистой системы, неврологического статуса, интеллектуального развития. Наличие органических нарушений вследствие накопления гликозаминогликанов серьезно повышает риски токсичности ТГСК. Клинически значимыми при проведении процедуры ТГСК и отрицательно влияющими на ее результаты являются такие симптомы, как:

- патология органов желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальный рефлюкс и склонность пациентов к аспирации, гепатоспленомегалия);
- респираторная симптоматика (эпизоды апноэ, ларингомалация, респираторные инфекции с бронхообструктивным синдромом, увеличение и воспаление миндалин);
- патология сердечно-сосудистой системы (аномалии клапанов, гипертрофия желудочков, артериальная гипертензия, открытое овальное окно, дефекты перегородок, дилатация камер сердца, нарушение ритма, легочная гипертензия, экссудативный перикардит);
- нервно-мышечные проявления (мышечная гипотония, гидроцефалия).

В нашем наблюдении все случаи летальных исходов после ТГСК были ассоциированы с прогрессией сердечно-легочной недостаточности на фоне легочного поражения различного генеза, прежде всего инфекционного.

Многочисленные исследования показали, что наиболее важным критерием отбора пациентов с диагнозом МПС I-Г типа для проведения ТГСК является уровень интеллектуального развития ребенка (DQ/IQ). Прогрессирующие когнитивные нарушения начинаются в 6-месячном возрасте [9]. По данным Pore et al. (31 пациент), дети с синдромом Гурлер, которым ТГСК проведена в возрасте до 9 месяцев жизни, показывали нормальное когнитивное развитие ($p < 0,001$), имели значительно лучшие оценочные показатели экспрессивной и рецептивной языковой функции, чем дети, перенесшие трансплантацию в более позднем возрасте ($p = 0,01$ и $0,004$ соответственно) [16]. Peters et al. показали, что при ТГСК в возрасте до 24 месяцев жизни пациенты демонстрировали лучшее когнитивное развитие [17]. В исследовании Aldenhoven et al. (217 пациентов) сообщается о значимости предтрансплантационного уровня DQ/IQ более 70 для последующего интеллектуального развития – у 85% таких пациентов после ТГСК определялся DQ/IQ более 70, в то время как только 29% пациентов с исходным уровнем DQ/IQ менее 70 показали хороший уровень развития ($p = 0,001$) [18]. Shapiro et al. проанализировали данные 60 пациентов с МПС I-Г типа и показали, что

наиболее значимыми факторами, влияющими на уровень DQ/IQ, являлись генотип и возраст на момент проведения ТГСК [19]. Таким образом, необходимо максимально раннее проведение ТГСК, как можно быстрее после постановки диагноза [20–22]. При проведении ТГСК в возрасте моложе 16,7 мес преимущество в выживаемости составило 16%. Более молодые пациенты с более высокими показателями интеллекта и меньшим вовлечением органов до ТГСК имеют лучшие результаты развития скелета [11].

В нашем наблюдении лучшая общая выживаемость отмечена при проведении ТГСК от полностью (10/10) HLA-совместимого родственного донора. Проведение тресульфан-содержащего кондиционирования ассоциировано с большей частотой отторжения/неприживления трансплантата. ТГСК с использованием миелоаблативного бусульфан-содержащего режима кондиционирования повышает бессобытийную выживаемость пациентов с синдромом Гурлер, обеспечивает долгосрочный донорский химеризм и ЦНС-«engraftment» [10, 23]. Все пациенты уже на претрансплантационном этапе имеют множество осложнений основного заболевания. Уже существующие костный дизостоз, поражение органов глаз, сердечные клапанные нарушения практически не корректируются ни ФЗТ, ни ТГСК [24, 25]. Всем пациентам с синдромом Гурлер, перенесшим ТГСК, показана максимально ранняя междисциплинарная реабилитация, включающая специализированную помощь кардиологов/кардиохирургов, офтальмологов, ортопедов, психоневрологов, логопедов и других специалистов.

Заключение

Проведение аллогенной ТГСК является эффективным методом терапии пациентов с синдромом Гурлер, показывающим отличные результаты при условии правильного определения показаний и противопоказаний к процедуре ТГСК, выбора донора, схемы кондиционирования, ведения посттрансплантационного периода с акцентом на органы-мишени (повышенный риск сердечно-легочной недостаточности) и максимально ранней междисциплинарной реабилитации. Первое условие успеха в лечении пациентов с синдромом Гурлер зависит от педиатров первичного звена медицинской помощи, а именно, максимально ранние сроки постановки диагноза, быстрое направление пациента к генетику и к специалисту по ТГСК. Для наилучшего результата оптимально проведение ТГСК пациентам до 9 месячного возраста и отбор пациентов с уровнем развития DQ/IQ более 70 согласно международным рекомендациям.








Финансирование: источник не указан.








Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Pristanskova E.A.  0000-0002-4569-657X

Kirgizov K.I.  0000-0002-2945-284X

Mikhaylova S.V.  0000-0002-2115-985X

Donyush E.K.  0000-0002-4252-8829
Nikolaeva Yu.A.  0000-0001-7034-1730
Blagonravova O.L.  0000-0002-1587-3256
Burya A.E.  0000-0003-4170-7152
Konstantinova V.V.  0000-0002-2652-8642
Purbueva B.B.  0000-0003-3698-4462
Filina O.A.  0000-0002-2136-3287

Machneva E.B.  0000-0003-2395-4045
Olkhova L.V.  0000-0002-7531-6443
Mezentseva A.V.  0000-0003-3211-6158
Antoshin M.M.  0000-0002-6129-2647
Fink O.S.  0000-0003-1336-9379
Sidorova N.V.  0000-0003-3797-5808
Skorobogatova E.V.  0000-0003-4431-1444

Литература

1. Parini R, Deodato F, Di Rocco M, Lanino E, Locatelli F, Messina C, Rovelli A, Scarpa M. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017 Jun 15; 12 (1): 112.
2. Kiely BT, Kohler JL, Coletti HY, Poe MD, Escobar ML. Early disease progression of Hurler syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017 Feb 14; 12 (1): 32.
3. Paciotti S, Persichetti E, Pagliardini S, Deganuto M, Rosano C, Balducci C, Codini M, Filocamo M, Menghini AR, Pagliardini V, Pasqui S, Bembi B, Dardis A, Beccari T. First pilot newborn screening for four lysosomal storage diseases in an Italian region: identification and analysis of a putative causative mutation in the GBA gene. *Clin. Chim. Acta.* 2012; 413 (23): 1827–1831.
4. Lin SP, Lin HY, Wang TJ, Chang CY, Lin CH, Huang SF, Tsai CC, Liu HL, Keutzer J, Chuang CK. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8: 147.
5. Hopkins PV, Campbell C, Klug T, Rogers S, Raburn-Miller J, Kiesling J. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J. Pediatr.* 2015; 166 (1): 172–177.
6. Kingma SD, Langereis EJ, de Klerk CM, Zoetekouw L, Wagemans T, Ilst L, Wanders RJ, Wijburg FA, van Vlies N. An algorithm to predict phenotypic severity in mucopolysaccharidosis type I in the first month of life. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8 (1): 99.
7. Penati R, Fumagalli F, Calbi V, Bernardo ME, Aiuti A. Gene therapy for lysosomal storage disorders: recent advances for metachromatic leukodystrophy and mucopolysaccharidosis I. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017; 40 (4): 543–554.
8. Lau AA, Hemsley KM. Adeno-associated viral gene therapy for mucopolysaccharidoses exhibiting neurodegeneration. *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2017 Oct; 95 (10): 1043–1052.
9. Grosse SD, Lam WKK, Wiggins LD, Kemper AR. Cognitive outcomes and age of detection of severe mucopolysaccharidosis type I. *Genet. Med.* 2017 Sep; 19 (9): 975–982.
10. Wilkinson FL, Sergijenko A, Langford-Smith KJ, Malinowska M, Wynn RF, Bigger BW. Busulfan conditioning enhances engraftment of hematopoietic donor-derived cells in the brain compared with irradiation. *Mol. Ther.* 2013; 21: 868–876.
11. 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.
12. Lum SH, Miller WP, Jones S, Poulton K, Ogen W, Lee H, Logan A, Bonney D, Lund TC, Orchard PJ, Wynn RF. Inherited and Genetic Disorders Changes in the incidence, patterns and outcomes of graft failure following hematopoietic stem cell transplantation for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplantation.* 2017; 52: 846–853.
13. Wiseman DH, Mercer J, Tylee K, Malaiya N, Bonney DK, Jones SA, Wraith JE, Wynn RF. Management of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler's syndrome) presenting in infancy with severe dilated cardiomyopathy: a single institution's experience. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2013; 36: 263–270.
14. Ben-Barouch S, Cohen O, Vidal L, Avivi I, Ram R. Busulfan fludarabine vs busulfan cyclophosphamide as a preparative regimen before allogeneic hematopoietic cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016; 51: 232–240.
15. Eisengart JB, Pierpont EI, Kaizer AM, Rudser KD, King KE, Pasquali M, Polgreen LE, Dickson PI, Le SQ, Miller WP, Tolar J, Orchard PJ, Lund TC. Intrathecal enzyme replacement for Hurler syndrome: biomarker association with neurocognitive outcomes. *Genetics in Medicine.* 2019 Apr 25. doi: 10.1038/s41436-019-0522-1.
16. Poe MD, Chagnon SL, Escobar ML. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Annals Neurol.* 2014; 76 (5): 747–753.
17. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, Saunders EF, deAlarcon PA, Twist C, Nachman JB, Hale GA, Harris RE, Rozans MK, Kurtzberg J, Grayson GH, Williams TE, Lenarsky C, Wagner JE, Krivit W. The Storage Disease Collaborative Study Group. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. *Blood.* 1998; 91: 2601–2608.
18. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, Veys P, Fischer A, Valayannopoulos V, Neven B, Rovelli A, Prasad VK, Tolar J, Allewelt H, Jones SA, Parini R, Renard M, Bordon V, Wulffraat NM, de Koning TJ, Shapiro EG, Kurtzberg J, Boelens JJ. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood.* 2015; 125: 2164–2172.
19. Shapiro EG, Nestril I, Rudser K, Delaney K, Kovac V, Ahmed A, Yund B, Orchard PJ, Eisengart J, Niklason GR, Raiman J, Mamak E, Cowan MJ, Bailey-Olson M, Harmatz P, Shankar SP, Cagle S, Ali N, Steiner RD, Wozniak J, Lim KO, Whitley CB. Neurocognition across the spectrum of mucopolysaccharidosis type I: Age, severity, and treatment. *Mol. Genet. Metab.* 2015; 116: 61–68.
20. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtill D, Ruggeri A, Defor T, Wynn R, Wraith E, Cavazzana-Calvo M, Rovelli A, Fischer A, Tolar J, Prasad VK, Escobar ML, Gluckman E, O'Meara A, Orchard PJ, Veys P, Eapen M, Kurtzberg J, Rocha V; Eurocord; Inborn Errors Working Party of European Blood and Marrow Transplant group; Duke University Blood and Marrow Transplantation Program; Centre for International Blood and Marrow Research. *Blood.* 2013 May 9; 121 (19): 3981–3987.
21. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics.* Jan 2009; 123 (1): 19–29.
22. Rodgers NJ, Kaizer AM, Miller WP, Rudser KD, Orchard PJ, Braunlin EA. 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.
23. Peake K, Manning J, Lewis CA, Barr C, Rossi F, Krieger C. Busulfan as a myelosuppressive agent for generating stable high-level bone marrow chimerism in mice. *J. Vis. Exp.* 2015 Apr 1; 98: e52553.
24. Lum SH, Stepien KM, Ghosh A, Broomfield A, Church H, Mercer J, Jones S, Wynn R. Long term survival and cardiopulmonary outcome in children with Hurler syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2017 May; 40 (3): 455–460.
25. Kurtzberg J. Early HSCT corrects the skeleton in MPS. *Blood.* 2015; 125: 1518–1519.
26. Conner T, Cook F, Fernandez V, Rascati K, Rangel-Miller V. An online survey on burden of illness among families with post-stem cell transplant mucopolysaccharidosis type I children in the United States. *Orphanet J. Rare Dis.* 2019; 14 (1): 48.
27. Anderson M, Elliott EJ, Zuryski YA. Australian families living with rare disease: experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8: 22.
28. Guffon N, Heron B, Chabrol B, Feillet F, Montauban V, Valayannopoulos V. Diagnosis, quality of life, and treatment of patients with hunter syndrome in the French healthcare system: a retrospective observational study. *Orphanet J. Rare Dis.* 2015; 10: 43.