

© С. Я. Волгина, 2013  
УДК 616-056-053.2/7-085

**С. Я. Волгина**

ДОКТ. МЕД. НАУК

Казанский государственный медицинский университет, Казань

## Особенности лечения детей с мукополисахаридозом I типа: обзор литературы

**Мукополисахаридоз I типа (МПС I) относится к лизосомным болезням накопления. В настоящее время существует специфическая терапия МПС I — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительная терапия препаратом «Альдуразим®». Разработан алгоритм лечения пациентов в зависимости от возраста и тяжести заболевания.**

**Ключевые слова:** дети, мукополисахаридоз I типа, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ферментозаместительная терапия, Альдуразим®

Мукополисахаридоз I типа (МПС I) — лизосомная болезнь накопления, обусловленная дефицитом фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы, участвующего в катаболизме основного вещества соединительной ткани — гликозаминогликанов. В результате этого происходит прогрессирующее накопление дерматансульфата и гепарансульфата в лизосомах, что приводит к грубым клеточным изменениям и формированию характерной клинической картины. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время есть рекомендации, согласно которым предлагают выделять тяжелую форму МПС I (Гурлер синдром) и ослабленные — (Гурлер-Шейе и Шейе синдромы). МПС I встречается с частотой один случай на 100 000 родившихся, примерно 50–80 % пациентов имеют тяжелую форму заболевания. Проведенное популяционное исследование свидетельствовало о том, что ослабленные фенотипы регистрировали в 26 % случаев [3, 4].

Дети с тяжелыми проявлениями заболевания обычно умирают в течение первого десятилетия жизни в результате легочно-сердечной недостаточности и прогрессирования неврологической симптоматики [1]. Многие пациенты с ослабленными формами МПС I доживают до

взрослого возраста, хотя и имеют значительные отклонения в состоянии здоровья [2].

До появления специфической терапии, детям с МПС I проводили симптоматическое лечение, оказывали паллиативную помощь. Появление трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и ферментозаместительной терапии значительно улучшило качество жизни пациентов и исход заболевания.

### Методы лечения

**Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.** В случае успеха ТГСК (используется либо костный мозг, либо стволовые клетки пуповинной крови), можно предотвратить развитие многих, но не всех клинических признаков тяжелого проявления МПС I. Трансплантация должна быть выполнена в дебюте заболевания до развития умственной деградации [5].

Первая успешная пересадка аллогенных гемопоэтических стволовых клеток была проведена у годовалого мальчика с тяжелой формой МПС I в 1980 г. 13 мес спустя в плазме крови активность фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы была подобна той, которую наблюдали в гетерозиготах, при этом не отмечали прогрессирования гепатоспленомегалии, помутнения роговицы [6]. В возрасте 20 лет пациент продемонстрировал полное приживание трансплантата. Он развивался с интеллектом в диапазоне низких референтных значений, что позволило ему самостоятельно работать [7].

Светлана Яковлевна Волгина  
e-mail: volgina\_svetlana@mail.ru

На сегодняшний день более 400 пациентам с тяжелой формой МПС I проведены ТГСК. Неудача полного приживления трансплантата существенно повышает заболеваемость и смертность. Предтрансплантационная подготовка должна быть достаточно иммуносупрессивной и миелоаблативной, чтобы оптимизировать приживление трансплантата [8].

Несмотря на успехи, полученные при ТГСК, риски остаются значительными. Ретроспективные исследования свидетельствуют о том, что смертность составляет 15 %, частота успешного приживления трансплантата — 56 % [9]. Клинический успех ТГСК зависит от возраста ребенка на момент ее проведения, степени клинических проявлений, сердечно-пульмонального статуса ребенка, неврологических нарушений, типа донора и способности достижения стабильного приживления трансплантата без развития конфликта «трансплантат против хозяина». Развитие речи, коррекция поведенческих и соматических нарушений вносят определенный вклад в успех лечения больного [10]. Лучшие клинические исходы наблюдали у детей с коэффициентом развития (DOs) более 70 и возрастом менее двух лет на момент трансплантации. Одним из наиболее важных преимуществ ТГСК является сохранение интеллектуального развития у детей, которое, на основании генетического анализа, могло бы иметь выраженные нарушения [11].

Успешная ТГСК может способствовать не только улучшению слуха, подвижности суставов, дыхательной и сердечной функции, разрешению гидроцефалии, но и повышению интеллектуальных функций, даже при отсутствии специальной коррекции со стороны центральной нервной системы. Хотя ТГСК может улучшить слух у 30–40 % детей, она не способствует обратному восстановлению кондуктивных и нейросенсорных нарушений [12].

Гепатоспленомегалия и обструкция верхних дыхательных путей, в том числе обструктивное апноэ сна, могут разрешиться в течение нескольких месяцев после ТГСК. Кроме того, черты лица становятся менее грубыми, рост увеличивается, уровень гликозаминогликанов возвращается к нормальному или почти нормальному. Хотя аномалия сетчатки сохраняется, помутнение роговицы стабилизируется или медленно разрешается, глазное давление может нормализоваться [13].

Сердечные проявления включают сердечную недостаточность, тахикардию, которые коррек-

тируются в течение одного года после успешной ТГСК. Также улучшается функция миокарда, проходимость коронарных артерий. Сердечные клапаны оставались резистентными к проведению ТГСК, и даже часто прогрессировали [13].

Скелетные аномалии сохранялись и после ТГСК, поэтому большинство пациентов с тяжелой формой МПС I, имеющие хорошее приживление трансплантата, нуждаются в нескольких ортопедических вмешательствах. Тем не менее, пациенты с тяжелой формой МПС I и с успешной ТГСК имеют снижение степени дисплазии «зубовидной кости» [13].

**Ферментозаместительная терапия.** Альдуразим® (ларонидаза, или рекомбинантная человеческая  $\alpha$ -L-идуронидаза, корпорация «Genzyme») применяют для патогенетической терапии пациентов с МПС I в США, Европе, России и многих других странах. В настоящее время при проведении клинических исследований более 100 пациентов с МПС I получали препарат «Альдуразим®».

Проспективное одностороннее исследование (фаза 1/2) 10 пациентов 5–22 лет с МПС I, которым еженедельно проводили внутривенные инфузии рекомбинантной человеческой  $\alpha$ -L-идуронидазы в дозе 125 ЕД/кг в течение 52 нед, показало, что произошло уменьшение размеров печени (в среднем на 25 %) и селезенки (в среднем на 20 %), снижение экскреции гликозаминогликанов в моче (на 63 %), частоты обструктивного апноэ сна (на 61 %), значительное увеличение роста пациентов, объема движений в плечевых и локтевых суставах, улучшение функциональных показателей сердечной деятельности и повышение выносливости. Следует отметить, что во время введения препарата у 5 пациентов наблюдали переходящую крапивницу, у 4 — появились антитела к Альдуразиму® [14].

Проспективное открытое многонациональное исследование (фаза 2) 20 пациентов младше пятилетнего возраста с МПС I (средний возраст 1,3 года), которые получали еженедельные инфузии Альдуразима® в дозе 100 ЕД/кг в течение 52 нед (4 пациентам доза препарата была увеличена до 200 ЕД/кг в течение последних 26 нед из-за повышения уровня гликозаминогликанов в моче на 22-й неделе лечения), свидетельствовало о снижении экскреции гликозаминогликанов в моче (на 61,3 %), особенно у пациентов с низким уровнем антител, а также у получавших препарат в дозе 200 ЕД/кг. У половины пациентов произошла нормализация размеров печени, у остальных она значи-

тельно уменьшилась. Доля пациентов с гипертрофией левого желудочка снизилась с 53 до 17 %, а масса левого желудочка уменьшилась на 11,3 %. Улучшение или нормализацию сна регистрировали у 67 % пациентов. Следует подчеркнуть, что у всех пациентов с МПС I отмечали нормальное умственное развитие. В результате исследования была доказана хорошая переносимость препарата «Альдуразим®». Несмотря на то, что в результате лечения у всех пациентов вырабатывались IgG-антитела, только у 35 % пациентов появились связанные с инфузией незначительные и легко купируемые реакции (гипертермия, озноб) [15].

Для подтверждения эффективности и безопасности ферментозаместительной терапии препаратом «Альдуразим®» проводили рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (фаза 3). 45 пациентам с МПС I вводили либо Альдуразим® в дозе 100 ЕД/кг, либо плацебо еженедельно в течение 26 нед. У пациентов, принимавших Альдуразим®, произошло увеличение форсированной жизненной емкости легких (в среднем на 5,6 %,  $p=0,009$ ), расстояния при 6-минутной ходьбе (в среднем на 38,1 метра по сравнению с группой плацебо,  $p=0,039$ ), уменьшился размер печени (на 18,9 %,  $p=0,001$ ), уровень гликозаминогликанов в моче (на 54,1 %,  $p<0,001$ ). У пациентов с тяжелой формой МПС I отмечали значительное улучшение сна и объема движений в плечевых суставах. Только у одного пациента развилось осложнение, которое усугублялось существующей обструкцией верхних дыхательных путей и рестриктивными нарушениями легких, в результате чего ему была проведена трахеостомия. Острые респираторные заболевания также могут вызывать реакции, связанные с инфузией. Таким образом, применение Альдуразима® значительно повышает функцию дыхания, общее физическое состояние больных, снижает накопление гликозаминогликанов и имеет хороший профиль безопасности [16].

Во время фазы 3 расширенного исследования эффективности и безопасности Альдуразима® проводили лечение 45 больных 6–43 лет с МПС I (средний возраст 15,7 года) в течение 3,5 лет. Было показано, что снижение экскреции гликозаминогликанов в моче произошло на 72±3 %, размеры печени оказались нормальными у 95 % пациентов, форсированная жизненная емкость легких улучшилась или оставалась стабильной в течение всего периода наблюдения у 73 % пациентов, расстояние 6-минутной ходь-

бы возросло на 31,7±10,2 м в первые два года лечения с итоговым увеличением на 17,1±16,8 м, индекс апноэ–гипопноэ возрос или нормализовался у 94 % пациентов. Инфузии препарата переносились хорошо, вместе с тем, у 53 % пациентов отмечали умеренные, легко купируемые реакции, которые значительно снизились через 6 мес лечения. Антитела к Альдуразиму® появились у 93 % пациентов, однако 29 % больных, на момент последней оценки, оказались серонегативными. Таким образом, была доказана клиническая эффективность и безопасность препарата «Альдуразим®» у пациентов с МПС I, причем раннее лечение способствует максимальным позитивным результатам [17].

Четырехлетнее лечение препаратом «Альдуразим®» в фазе 3 расширенного исследования показало, что у 5 пациентов из 8 стабилизировались изменения со стороны органов зрения (в том числе повысилась острота зрения) [18].

Шестилетнее наблюдение 5 из 10 пациентов в фазах 1/2 исследования, которые лечились препаратом «Альдуразим®», свидетельствовало о том, что они имели клиническое улучшение или стабилизацию состояния, в отличие от естественного течения заболевания, снижение экскреции гликозаминогликанов с мочой и уменьшение размеров печени. У обследуемых детей также улучшился или стабилизировался диапазон движений в плечевых суставах. Те пациенты, которые получали лечение до полового созревания, существенно выросли [19].

При семилетнем использовании препарата «Альдуразим®» зарегистрировано уменьшение гипертрофии левого желудочка у 5 пациентов из 10, вместе с тем, у одного пациента митральный и аортальный клапаны оставались утолщенными, в некоторых случаях наблюдали прогрессирование процесса, отмечали появление регургитации [20].

Следует подчеркнуть, что Альдуразим® не проникает через гематоэнцефалический барьер, следовательно, не улучшает когнитивные функции или деятельность центральной нервной системы у пациентов с МПС I. Как ТГСК, так и терапия Альдуразимом® не могут скорректировать поражения клапанов сердца или скелетные аномалии, хотя улучшают или сохраняют подвижность суставов. Ранняя терапия, начатая до формирования необратимых процессов, более эффективна, особенно при ослабленных формах МПС I.

**Ферментозаместительная терапия и трансплантация костного мозга.** Кратко-

срочное применение препарата «Альдуразим®» (в течение 12 нед до и 8 нед после трансплантации) в сочетании с ТГСК у больных с тяжелой формой МПС I показало, что оно патогенетически обосновано и безопасно, уменьшает смертность, улучшает приживление трансплантата, особенно для пациентов с незначительными клиническими проявлениями. Альдуразим® можно использовать у пациентов с частичным приживлением трансплантата, однако опыт в этой группе ограничен [21, 22].

### Алгоритм лечения [23]

Соотношение риск/польза для ТГСК против ферментозаместительной терапии должно определяться индивидуально для каждого пациента с МПС I. Важным является возраст пациента, фенотип заболевания, тяжесть клинической картины болезни и потенциал роста. Если ухудшение состояния ребенка ожидаемо — на основании клинических данных, результатов тестирования нервно-психического развития, информации генотипа (например, идентификация 2 нонсенс-мутации), то при стабилизации нейрокогнитивной функции ТГСК имеет более благоприятное и долгосрочное клиническое воздействие, чем ферментозаместительная терапия. Назначение препарата «Альдуразим®» перед ТГСК также улучшает состояние здоровья пациентов и увеличивает их шансы на успешный исход трансплантации. Дети с ослабленными фенотипами должны получать ферментозаместительную терапию.

Для детей младше двух лет с когнитивными нарушениями ферментозаместительная терапия имеет более низкий риск развития осложнений,

чем ТГСК, может уменьшить физические проявления болезни и улучшить качество жизни пациентов. Для больных детей старше 2,5 лет, у которых психическое развитие уже нарушено, Альдуразим® является необходимым вариантом патогенетической терапии. Для детей старше 2,5 лет, которые не имеют неврологических или когнитивных повреждений, также рекомендуется Альдуразим®. В этом случае ТГСК не имеет терапевтических преимуществ перед ферментозаместительной терапией и не показана для таких детей как процедура, отличающаяся высоким риском осложнений.

### Заключение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительная терапия — эффективные методы лечения пациентов с мукополисахаридозом I типа. Они наиболее показаны в ранней стадии заболевания до наступления необратимых изменений. Крайне важным является своевременное распознавание ряда клинических симптомов заболевания, направление больных детей к специалистам междисциплинарного центра, имеющих опыт в оказании помощи пациентам с лизосомными болезнями накопления.

Каждый ребенок с мукополисахаридозом I типа может иметь разную клиническую картину заболевания, поэтому не существует единой стратегии оказания помощи. Варианты лечения болезни должны разрабатываться в каждом отдельном случае индивидуально, в том числе в зависимости от возраста ребенка, тяжести заболевания, степени и типа клинической вовлеченности.

## Литература

1. Moore D., Connock M. J., 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.* Sep. 16. 2008. № 3. P. 24 [Medline].
2. Arn P., Whitley C., Wraith J. E. et al. High rate of postoperative mortality in patients with mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry // *J. Pediatr. Surg.* 2012. Vol. 47(3). P. 477–484 [Medline].
3. Pastores G., Arn P., Beck M. et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I // *Mol. Genet. Metab.* 2007. Vol. 91(1). P. 37–47.
4. Lin S., Lin H., Wang T. et al. A pilot newborn screening program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan // *Orphanet J. Rare Dis.* 2013. № 8. P. 147.
5. Grigull L., Beilken A., Schrappe M. et al. Transplantation of allogeneic CD34-selected stem cells after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis IH (M. Hurler) // *Bone Marrow Transplant.* 2005. Vol. 35(3). P. 265–269.
6. Hobbs J. R., Hugh-Jones K., Barrett A. J. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation // *Lancet.* 1981. Vol. 2(8249). P. 709–712.
7. Krivit W., Peters C., Shapiro E. G. Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, Hurler, Maroteaux-Lamy, and Sly syndromes, and Gaucher disease type I // *Curr. Opin. Neurol.* 1999. Vol. 12(2). P. 167–176.



8. *Peters C., Shapiro E. G., Krivit W.* Hurler syndrome: past, present, and future // *J. Pediat.* 1998. Vol. 133(1). P. 7–9.
9. *Boelens J. J., Wynn R. F., 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. Vol. 40(3). P. 225–233.
10. *Peters C.* Hematopoietic cell transplantation for storage diseases // In: Blume K. G., Forman S. J., Appelbaum F. R., eds. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation.* Malden, MA: Blackwell Science, 2004. P. 1455–1470.
11. *Peters C., Shapiro E. G., Anderson J. et al.* Hurler syndrome, part II: outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children // *Blood.* 1998. Vol. 91(7). P. 2601–2608.
12. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=EN&Expert=9347311/32](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=9347311/32). *Braunlin E. A., Stauffer N. R., Peters C. H. et al.* Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome // *Amer. J. Cardiol.* 2003. Vol. 92(7). P. 882–886.
13. *Braunlin E. A., Stauffer N. R., Peters C. H. et al.* Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome // *Amer. J. Cardiol.* 2003. Vol. 92(7). P. 882–886.
14. *Kakkis E. D., Muenzer J., Tiller G. E. et al.* Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I // *New Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344(3). P. 182–188.
15. *Wraith J. E., 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 (laronidase) // *Pediatrics.* 2007. Vol. 120(1). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/1/e37](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/1/e37)
16. *Wraith J. E., Clarke L. A., Beck M. et al.* Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (laronidase) // *J. Pediat.* 2004. Vol. 144(5). P. 581–588.
17. *Clarke L. A., Wraith J. E., Beck M. et al.* Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I // *Pediatrics.* 2009. Vol. 123. P. 229–240.
18. *Pitz S., Ogun O., Bajbouj M. et al.* Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis I receiving enzyme replacement therapy: a 4-year experience // *Arch. Ophthalmol.* 2007. Vol. 125(10). P. 1353–1356.
19. *Sifuentes M., Doroshov R., Hoft R. et al.* A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years // *Molec. Genet. Metab.* 2007. Vol. 90(2). P. 171–180.
20. *Braunlin E. A., Berry J. M., Whitley C. B.* Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I // *Amer. J. Cardiol.* 2006. Vol. 98(3). P. 416–418.
21. *De Ru M. H., Boelens J. J., Das A. M. 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.* Aug. 10. 2011. Vol. 6. P. 55 [Medline].
22. *Julie B. Eisengart, Kyle D. Rudser, Jakub Tolar et al.* Enzyme Replacement is Associated with Better Cognitive Outcomes after Transplant in Hurler Syndrome // *J. Pediat.* 2013. Vol. 162. Iss. 2. P. 375–380.
23. *D'Aco K., Underhill L., Rangachari L. et al.* Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry // *Europ. J. Pediat.* 2012. Vol. 171(6). P. 911–919.

**S. Y. Volgina**

Kazan State Medical University, Kazan

### **Features of treatment of children with mucopolysaccharidosis type I: review of literature**

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) relates to the lysosomal storage disease. Currently, there are specific therapy MPS I: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and conducting enzyme replacement therapy with preparation Aldurazyme®. The algorithm of treating patients according to age and disease severity is developed.

**Key words:** *children, mucopolysaccharidosis type I, transplantation of hematopoietic stem cells, enzyme replacement therapy, Aldurazyme®*