

# Резолюция Совета экспертов Результаты мониторинга пациентов с МПС I типа. Критерии возобновления ФЗТ при МПС I типа после ТГСК

18 марта 2022 г. состоялся Совет экспертов, в ходе которого ведущие специалисты обсудили ряд нерешенных вопросов терапии мукополисахаридоза I типа (МПС I) с целью дальнейшего улучшения результатов его лечения в России.

В совещании приняли участие ведущие специалисты федеральных центров: Куцев Сергей Иванович, Захарова Екатерина Юрьевна, Вашакмадзе Нато Джумберовна, Михайлова Светлана Витальевна, Кузенкова Людмила Михайловна, Быкова Татьяна Александровна, Васичкина Елена Сергеевна, Бучинская Наталья Валерьевна, Костик Михаил Михайлович, Кенис Владимир Маркович, Михайлова Людмила Константиновна, Очирова Полина Вячеславовна, Суханова Нателла Вахтанговна.

В ходе Совета экспертов были рассмотрены следующие вопросы:

- остаточное бремя болезни МПС I типа после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК);
- рекомендации для пациентов с МПС I типа после ТГСК и возможная роль ферментозаместительной терапии (ФЗТ): критерии возобновления ФЗТ пациентам с МПС I типа после ТГСК;
- мониторинг пациентов с МПС I типа после ТГСК и возобновления ФЗТ.

Мукополисахаридоз I типа — редкое наследственное заболевание, возникающее в результате недостаточности фермента альфа-L-идуронидазы вследствие мутаций в гене *IDUA*. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах гликозаминогликанов (ГАГ) — гепарансульфата и дерматансульфата. Для МПС I характерна широкая вариабельность клинических проявлений — от тяжелой фетально-неонатальной формы (синдром Гурлер) до стертых вариантов, которые диагностируются у взрослых (синдром Шейе). Заболевание, как правило, носит прогрессирующий характер из-за постоянного накопления ГАГ в органах и тканях верхних отделов дыхательных путей и легких, костях и суставах, центральной и периферической нервной системе, сердечно-сосудистой системе, печени, органах зрения и слуха.

При МПС I «золотым стандартом» лечения являются методы терапии, направленные на коррекцию недостающего лизосомного фермента: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительная терапия. Согласно российским и международным клиническим рекомендациям по МПС I типа, ФЗТ применяется как до, так и после ТГСК до нормализации уровня эндогенного фермента.

В 2021 г. на Совете экспертов, посвященном проблемам МПС I типа, был представлен масштабный ретроспективный анализ 217 пациентов с МПС I типа с синдромом Гурлер после ТГСК с включением данных 10 центров США и Европы за 1985–2011 гг. с целью выявления предикторов долгосрочного исхода после

успешной ТГСК — проанализированы когнитивный статус, ортопедические, кардиологические, респираторные, офтальмологические, отоларингологические и эндокринологические исходы. Выводы данного анализа сводятся к тому, что клинические проявления / тяжесть симптомов заболевания у пациентов с МПС-IH в целом заметно улучшаются после ТГСК, выживаемость увеличивается до 23 лет, но прогрессирование болезни продолжается, между тем возраст на момент ТГСК, уровень фермента после ТГСК и исходный клинический статус были важными предикторами для прогноза пациентов с МПС-IH после ТГСК (при этом у 26% пациентов после ТГСК уровень ферментов был ниже нижней границы нормы).

Вниманию Совета экспертов были представлены данные анализа мониторинга российских пациентов с МПС I типа после ТГСК, проведенного в клинике НИИ ДОГит им. Р.М. Горбачевой, Российской детской клинической больницы Минздрава России, ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН. Важно отметить, что Россия вносит существенный вклад в мировую статистику ТГСК при МПС I типа — за период 2004–2021 гг. проведено около 80 ТГСК при синдроме Гурлер.

Ведущие российские эксперты, проводя мониторинг ряда пациентов с МПС I типа после успешной ТГСК, в реальной клинической практике также сталкиваются с прогрессированием болезни. Безусловно, имеет значение своевременное проведение ТГСК (до достижения пациентом возраста 2,5 лет), что обеспечивает лучший исход и прогноз. У большинства пациентов наблюдается стабилизация состояния и замедление интеллектуального регресса в первые 12–24 мес после ТГСК, но с годами ортопедические, кардиологические, респираторные, офтальмологические, отоларингологические проявления болезни могут нарастать у ряда пациентов, в связи с чем такие пациенты нуждаются в коррекции терапевтической тактики. Учитывая международные и российские данные о положительном влиянии ФЗТ на сердечно-сосудистую, дыхательную, и частично суставную функции, комбинированный вариант лечения с возобновлением ФЗТ после ТГСК может быть рассмотрен для ряда пациентов согласно установленным Советом экспертов критериям.

Несмотря на успехи в достижении определенного контроля над заболеванием МПС I типа при использовании ТГСК и ФЗТ, некоторые вопросы остаются открытыми и требуют дополнительных исследований. Так, не все звенья патогенеза МПС I типа до сих пор ясны —

профессор Н.Д. Вашакмадзе представила данные о том, что накопление ГАГ в лизосомах при МПС индуцирует воспаление и влияет на рост клеток соединительной ткани и других типов клеток, активируя сигнальный путь толл-подобного рецептора 4 (TLR4). Известен факт, что вводимый внутривенно рекомбинантный белок не оказывает воздействия на патологический процесс в головном мозге в связи с наличием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), препятствующего проникновению фермента в ЦНС. Особенно неясен генез прогрессирования заболевания МПС I типа после успешной ТГСК в случае, если уровень эндогенного фермента не снижен. С фармакокинетическими особенностями ФЗТ связано, что только небольшая часть рекомбинантного фермента может достичь костного хряща и глаза, что объясняет, почему улучшения в этих системах органов не столь существенны даже после длительного применения ФЗТ. ТГСК обеспечивает постоянный, физиологический, но не высокий уровень непрерывной доставки фермента в ткани и плазму крови. В отличие от этого, еженедельная внутривенная инфузия ларонидазы обеспечивает прерывистый, но высокий (выше физиологического) уровень фермента в плазме. Таким образом, разные подходы к лечению МПС I типа демонстрируют различную фармакокинетику. Можно предполагать, что ТГСК и ФЗТ действуют по-разному в разных тканях, но в некоторых случаях могут быть взаимодополняющими методами лечения. Нет данных, подтверждающих усиление эффекта при повышении дозы ФЗТ, возможно, добавление экзогенного фермента в рекомендованной инструкцией дозировке к эндогенному может способствовать повышению эффективности работы последнего.

**Опираясь на результаты реальной клинической практики и международный опыт, эксперты, представляющие федеральные центры России, сделали следующие выводы по заявленной проблематике:**

- эксперты согласились, что МПС I типа – прогрессирующее заболевание, ТГСК не всегда способствует сдерживанию его прогрессирования, **у ряда пациентов наблюдается остаточное бремя болезни** после ТГСК в виде ортопедических, кардиологических, респираторных, офтальмологических, отоларингологических осложнений, в том числе со стороны ЦНС, **а пациенты нуждаются в коррекции терапевтической тактики;**
- следовать российским клиническим рекомендациям по МПС I типа **в наблюдении и лечении пациентов**, а именно:
  - рекомендовать **проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)** пациентам с МПС-IH до достижения возраста 2,5 лет при нормальных или субнормальных показателях развития ( $DQ > 70$ );
  - рекомендовать **проведение ферментозаместительной терапии (ФЗТ)** всем пациентам с установленным диагнозом МПС I типа с целью замедления прогрессирования заболевания, уменьшения разме-

ров печени и селезенки, улучшения функции сердца, снижения уровня экскретируемых ГАГ;

— рекомендовать лечение детей, которые готовятся к ТГСК, по схеме: **до трансплантации 12 нед и после трансплантации** не менее 15–17 нед проводится ФЗТ, **но продолжительность ФЗТ после трансплантации зависит** от уровня ГАГ, активности фермента альфа-L-идуронидазы, состояния дыхательной, сердечно-сосудистой систем, общего состояния ребенка; — у пациентов с МПС I типа, **которым была осуществлена ТГСК**, необходимо проводить периодическую оценку клинических симптомов, контролировать уровень ГАГ в моче и не реже 1 раза в год оценивать активность фермента альфа-L-идуронидазы, а в случае прогрессирования симптомов, увеличения ГАГ в моче, снижения активности фермента **следует рассмотреть назначение ФЗТ;**

- учитывая мультисистемность проявлений МПС I типа и индивидуальные особенности течения заболевания и ответа на лечение, а также — в связи с этим — невозможность создания универсальных критериев для оценки клинических исходов ТГСК при МПС I типа, **провести с целью принятия решения о необходимости комбинированной терапии клинико-лабораторное, инструментальное обследования российской когорты пациентов после ТГСК**, включающее оценку:
  - 1) уровня ГАГ;
  - 2) уровня фермента альфа-L-идуронидазы;
  - 3) клинических симптомов;
- **рассмотреть возможность возобновления ФЗТ на период 12 мес** пациентам с МПС I типа, **которые перенесли успешную ТГСК и у которых нормальный уровень фермента и ГАГ, но наблюдается значимое клиническое ухудшение** со стороны сердечно-сосудистой<sup>1</sup>, дыхательной<sup>2</sup> и костно-суставной систем<sup>3</sup>, а также значительная ограномегалия (увеличение печени и селезенки), снижение зрительных функций, светобоязнь и снижение физической выносливости по данным 6-минутного теста ходьбы (6MTX), **с последующей оценкой эффективности комбинированной терапии ФЗТ.**
- **получить согласие представителей пациентов на комбинированное лечение (ТГСК + ФЗТ)**, пояснив условия, при которых **может наблюдаться потенциальная польза для здоровья пациентов**, выражающаяся не в излечении, а в приостановке прогрессирования некоторых клинических проявлений болезни. При этом следует отметить, что данный вариант терапии пока не получил убедительных клинических доказательств эффективности. Также родители должны быть информированы, что им необходимо с большой кратностью проходить обследование в клинике для мониторинга терапии, а также о возможности появления побочных реакций на введение фермента;
- **проводить регулярный мониторинг** данной группы пациентов **(не реже 1 раз в 6 мес)**; наблюдае-

<sup>1</sup> **сердечно-сосудистая система:** наблюдаются изменения характеристик клапанного и подклапанного аппарата по данным Эхо-КГ — нарастание толщины створок; нарастание степени регургитации клапанов сердца; появление/нарастание степени стеноза клапанов сердца; появление гипертрофии миокарда желудочков; появление систолической и диастолической дисфункции.

<sup>2</sup> **органы дыхания:** появление или прогрессирование синдрома обструктивного апноэ сна, частые респираторные заболевания, ухудшение результатов при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД: ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ).

<sup>3</sup> **костно-суставная система:** уменьшение объемов движений в суставах — нарастание контрактур; появление или прогрессирование деформаций в конечностях; появление или прогрессирование стеноза в шейном отделе позвоночника; снижение (замедление) темпов роста.

ние за пациентами должно осуществляться в соответствии с клиническими рекомендациями по МПС I типа, при этом кратность обследований должна быть увеличена, чтобы была возможно за 12 мес оценить динамику состояния пациента;

- **через 12 мес** проведенного наблюдения представить заключение для участников данного Совета экспертов и при необходимости сформулировать качественные и количественные лабораторные и клинические **критерии возобновления ФЗТ после ТГСК** при син-

дроме Гурлер для включения в клинические рекомендации по МПС I типа.

Решение о возобновлении ФЗТ после трансплантации костного мозга по согласованным критериям принимается комиссионно на уровне федерального центра, сотрудники которого обладают достаточной экспертизой и опытом лечения и наблюдения пациентов с МПС I типа, при участии врачей центров, где пациентам проводилась ТГСК, и специалистов клиник, в которых пациенты наблюдались длительное время.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. New York: McGraw Hill; 2001. pp. 3421–3452.
2. Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. *Ital J Pediatr*. 2018;44 (Suppl 2):122. doi: <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0560-3>
3. Васичкина Е.С. Вершинина Т.Л., Ковальчук Т.С. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при мукополисахаридозе I типа: клинические случаи // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 5. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2058> [Vasichkina ES, Verzhinina TL, Kovalchuk TS, et al. Damages of Cardiovascular System at Mucopolysaccharidosis Type I: Clinical Cases. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(5):346–353. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i5.2058>]
4. Михайлова С.В., Слатецкая А.Н., Пристанкова Е.А. и др. Мукополисахаридоз I типа: современные подходы к терапии // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2018. — Т. 17. — № 4. — С. 35–42. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-4-35-42> [Mikhaylova SV, Slateckay AN, Pristanskova EA, et al. Mucopolysaccharidosis I type: new management. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2018;17(4):35–42. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2018-17-4-35-42>]
5. Быкова Т.А., Овечкина В.Н., Осипова А.А. и др. Оценка эффективности аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при мукополисахаридозе I типа (синдром Гурлер): опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 2. — С. 83–92. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-83-92> [Bykova TA, Ovechkina VN, Osipova AA, et al. An evaluation of the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome): the experience of the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(2):83–92. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-2-83-92>]
6. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:55. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-55>
7. Muenzer J, Wraith E, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009;123(1):19–29. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0416>
8. Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme®) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab*. 2009;96(1):13–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.10.009>
9. Sands MS, Davidson BL. Gene therapy for lysosomal storage diseases. *Mol Ther*. 2006;13(5):839–849. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2006.01.006>
10. Aldenhoven M, Boelens JJ, de Koning TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(5):485–498. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.01.009>
11. Kakkis ED, McEntee MF, Schmidtchen A, et al. Long-term and high-dose trials of enzyme replacement therapy in the canine model of mucopolysaccharidosis I. *Biochem Mol Med*. 1996;58(2):156–167. doi: <https://doi.org/10.1006/bmme.1996.0044>
12. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015;125(13):2164–2172. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-608075>
13. *Мукополисахаридоз тип I: клинические рекомендации*. — 2021. [Mukopolisakharidoz tip I: clinical guidelines. 2021. (In Russ.)] Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/380\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/380_2). Ссылка активна на 21.06.2022.
14. Opoka-Winiarska V, Jurecka A, Emeryk A, Tylki-Szymańska A. Osteoimmunology in mucopolysaccharidoses type I, II, VI and VII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(12):1813–1823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.08.001>
15. Вашакмадзе Н.Д., Костик М.М., Журкова Н.В. и др. Характеристика суставного синдрома у детей с мукополисахаридозом I типа // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 6S. — С. 567–575. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2364> [Vashakmadze ND, Kostik MM, Zhurkova NV, et al. Articular Syndrome Characteristics in Children with Mucopolysaccharidosis Type I. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(6S):567–575. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i6S.2364>]