

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-83-92

Оценка эффективности аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при мукополисахаридозе I типа (синдром Гурлер): опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Т.А. Быкова, В.Н. Овечкина, А.А. Осипова, А.С. Боровкова, А.А. Доценко, И.В. Маркова, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская, **Б.В. Афанасьев**

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Мукополисахаридоз I типа (МПС IН; синдром Гурлер) относится к наследственным болезням накопления, вызванным дефицитом лизосомального фермента альфа-L-идуронидазы. Использование ферментозаместительной терапии позволяет продлить жизнь пациентов до 6–12 лет, однако радикальным вариантом лечения этого заболевания в настоящее время является только аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Цель исследования: оценить влияние режимов кондиционирования различной интенсивности и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на основе антитимоцитарного глобулина и посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦф) на общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость, частоту развития РТПХ, динамику восстановления уровня альфа-L-идуронидазы и гликозаминогликанов (ГАГ), а также показатели восстановления сердечно-сосудистой системы и когнитивной функции после алло-ТГСК. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование были включены 28 пациентов с МПС IН, которым выполнена алло-ТГСК в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Пятилетняя ОВ составила 89%, БСВ – 57%. Использование миелоаблативных режимов кондиционирования, выполнение алло-ТГСК в срок менее 12 мес от постановки диагноза увеличивают БСВ. Кумулятивная частота острой РТПХ II–IV степени составила 43%, III–IV степени – 18%. Использование ПТЦф значительно снижает частоту данного осложнения (69% против 33%, $p = 0,013$). Уровни альфа-L-идуронидазы и экскреции ГАГ с мочой достигали нормальных значений после алло-ТГСК при условии достижения нормальной функции трансплантата. Алло-ТГСК является эффективным методом терапии пациентов с МПС IН. Миелоаблативные режимы кондиционирования предпочтительны к использованию в данной группе пациентов, однако при наличии сопутствующей патологии либо тяжелого соматического статуса на момент алло-ТГСК возможно использование режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз. Применение ПТЦф в качестве профилактики РТПХ возможно у пациентов с МПС IН без увеличения рисков кардиотоксических осложнений.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, режим кондиционирования, реакция «трансплантат против хозяина», посттрансплантационный циклофосфамид

Быкова Т.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 83–92.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-83-92

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

Контактная информация:

Быкова Татьяна Александровна, канд. мед. наук, заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей с орфанными заболеваниями НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
E-mail: dr.bykova@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

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

T.A. Bykova, V.N. Ovechkina, A.A. Osipova, A.S. Borovkova, A.A. Dotsenko, I.V. Markova, E.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, **B.V. Afanasyev**

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

Correspondence:

Tatyana A. Bykova, Cand. of Sci. (Med.),
Hematologist, Head of the Department of
Bone Marrow Transplantation in Children
with Orphan Diseases at the
R.M. Gorbacheva Memorial Research
Institute of Children Oncology,
Hematology and Transplantation,
I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State
Medical University, Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia, 197022, Saint
Petersburg, Lva Tolstogo st., 6–8
E-mail: dr.bykova@mail.ru

Mucopolysaccharidosis type I (MPS IH; Hurler syndrome) is a hereditary storage disease caused by a deficiency of the lysosomal enzyme alpha-L-iduronidase. Enzyme replacement therapy may extend the lifespan of affected patients by 6–12 years but the only currently available radical treatment option is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Objectives: We aim to evaluate the influence of conditioning regimens of various intensities and "graft versus host" disease (GvHD) prophylaxis with anti-thymocyte globulin and post-transplant Cyclophosphamide (PTCy) on overall (OS) and event-free (EFS) survival, the incidence of GvHD, the normalization of alpha-L-iduronidase and glycosaminoglycan (GAG) levels over time as well as cardiovascular and cognitive recovery following allo-HSCT. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. We included 28 patients with MPS IH who had received allo-HSCT at the clinic at the R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation. The five-year OS was 89%, the EFS – 57%. The use of myeloablative conditioning regimens and allo-HSCT within 12 months of diagnosis improve EFS in affected patients. The cumulative incidence of grade II–IV acute GvHD and grade III–IV acute GvHD was 43% and 18% respectively. The use of PTCy results in a significantly lower incidence of this complication (69% vs 33%, $p = 0.013$). After allo-HSCT, normal alpha-L-iduronidase levels and urinary GAG excretion were achieved in cases where graft function was normal. Allo-HSCT is an effective treatment for patients with MPS IH. Myeloablative conditioning regimens are the preferred treatment modality for this group of patients but in cases of comorbidities or poor physical status at the time of allo-HSCT, conditioning regimens with reduced intensity may be opted for instead. PTCy may be used for GvHD prevention in patients with MPS IH without increasing the risk of cardiac toxicity.

Key words: *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, conditioning regimen, "graft versus host" disease, post-transplant Cyclophosphamide*

Bykova T.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 83–92.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-83-92

Мукополисахаридоз I типа (МПС IH; синдром Гурлер) относится к группе редких наследственных болезней накопления и является самым тяжелым вариантом из мукополисахаридозов с быстро прогрессирующим течением и ранней манифестацией болезни. Развитие МПС IH связано с мутациями в структурном гене лизосомального фермента альфа-L-идуронидазы – *IDUA*, путь наследования – аутосомно-рецессивный. Фермент альфа-L-идуронидаза участвует в катаболизме 2 гликозаминогликанов (ГАГ) – дерматансульфата и гепарансульфата. Проявления заболевания обусловлены нарушением процессов разрушения ГАГ и их накоплением, что способствует гибели клеток и ведет к дисфункции органов [1]. Изменения отмечаются практически во всех органах и тканях: хрящах, сухожилиях, надкостнице, эндокарде и сосудистой стенке, печени, селезенке. Особенностью заболевания является тяжелое поражение центральной нервной системы. Отек мягкой мозговой оболочки вызывает частичную окклюзию субарахноидальных пространств, что приводит к прогрессирующей внутренней и наружной гидроцефалии [2].

В настоящее время существуют 2 стратегии терапии МПС IH, среди которых консервативная ферментозаместительная терапия (ФЗТ), максимально продлевающая жизнь пациентов до 6–12 лет, и аллогенная трансплантация гемопоэтиче-

ских стволовых клеток (алло-ТГСК), направленная на коррекцию дефекта восстановлением физиологических функций [3]. ФЗТ – относительно безопасный и эффективный метод, демонстрирующий на фоне лечения улучшение функции легких, физической активности, снижение уровня ГАГ в тканях, уменьшение выраженности гепатоспленомегалии [4, 5], однако не позволяющий надеяться на сохранение нормальной функции центральной нервной системы [4], поскольку препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Другой проблемой ФЗТ является возможное снижение эффективности лечения ввиду иммуногенности препарата [6–9].

Выполнение алло-ТГСК приводит к эндогенному обеспечению недостающим ферментом всех тканей и органов [10], однако успех данного метода зависит от нескольких факторов. В первую очередь, это возраст ребенка на момент трансплантации и степень тяжести клинических проявлений заболевания. Сохранение когнитивных функций наблюдается у детей в возрасте до 24 месяцев с более высоким коэффициентом психомоторного развития [3, 11–13]. Другим фактором, определяющим долгосрочную выживаемость, является выбор оптимального донора, что обеспечит стойкое достижение полного донорского химеризма, поддержание нормального уровня фермента после алло-ТГСК с минимальным

риском развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [10, 12]. Среди возможных вариантов рассматривается использование совместимого по генам HLA-системы родственного донора, не являющегося носителем, совместимого неродственного донора. При этом для создания иммунологической толерантности, необходимой как для приживления, так и для минимальных проявлений иммунологического конфликта, важную роль играют режимы кондиционирования (РК) и способы профилактики РТПХ. В выборе РК и его интенсивности у детей, особенно с наследственными заболеваниями, необходимо учитывать степень риска токсических осложнений.

Миелоаблативные РК (МАК) на основе бусульфана позволяют увеличить частоту приживления трансплантата, а также, преодолевая гематоэнцефалический барьер, индуцировать восстановление микроглии донорскими клетками [14]. Однако эти РК имеют более высокие риски развития фатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [15], веноокклюзионной болезни печени [12]. РК на основе треоосульфана продемонстрировали свою эффективность с более приемлемым профилем токсических осложнений у пациентов с незлокачественными заболеваниями без увеличения рисков первичного неприживления трансплантата [16]. По результатам мультицентрового проспективного исследования, проведенного L.M. Burroughs и соавт. (2014) на когорте пациентов детского возраста с различными незлокачественными заболеваниями, получивших алло-ТГСК с кондиционированием на основе треоосульфана, общая выживаемость (ОВ) составила 90%, приживление трансплантата достигнуто у всех пациентов. Токсические осложнения были представлены мукозитом, кожной, неврологической токсичностью, панкреатитом, частота развития каждого осложнения не превышала 10% [17].

РТПХ – осложнение, которое в данной когорте пациентов встречается с частотой 13–16% для острой формы (oРТПХ) [10, 12] и порядка 5–15% – для хронической (хРТПХ) [10, 12]. Несмотря на относительно невысокий уровень этого осложнения, минимизация степени выраженности его проявлений для данной категории пациентов является актуальной задачей. В качестве альтернативного варианта стандартному режиму профилактики РТПХ с включением антитимоцитарного иммуноглобулина (АТГ) может служить режим с использованием посттрансплантационного циклофосфида (ПТЦф), эффективность применения которого в настоящее время в большей степени оценена у пациентов с острыми лейкозами [18, 19].

Цель исследования: оценить влияние РК различной интенсивности и профилактики РТПХ на

Таблица 1
Характеристика пациентов с МПС IH при выполнении алло-ТГСК

Table 1
Characteristics of patients with MPS IH who underwent allo-HSCT

Характеристика Characteristic	Значение Value
Распределение по полу, n: Sex distribution, n:	
мужской male	11
женский female	17
Медиана возраста на момент постановки диагноза, мес Median age at the time of diagnosis, months	15 (3–35)
Медиана возраста на момент алло-ТГСК, мес Median age at the time of allo-HSCT, months	24 (10–44)
Период от постановки диагноза до алло-ТГСК, медиана, мес Median time from diagnosis to allo-HSCT, months	9 (4–20)
Донор, n: Donor, n:	
родственный HLA-совместимый HLA-matched related	1
неродственный полностью HLA-совместимый fully HLA-matched unrelated	23
неродственный частично HLA-совместимый partially HLA-matched unrelated	4
РК, n: CR, n:	
МАК/МАС: Bu12–16 + Flu150	11
Treo42 + Thio8 + Flu160	3
РИК/ RIC: Flu150 + Mel140	14
Профилактика РТПХ, n: GvHD prophylaxis, n:	
на основе АТГ + CsA/Tx ± Mtx ± MMF with ATG + CsA/Tx ± Mtx ± MMF	13
на основе ПТЦф + CsA/Tx/Sir ± MMF with PTCy + CsA/Tx/Sir ± MMF	9
с использованием комбинации АТГ и ПТЦф with ATG + PTCy	6
Источник трансплантата, n: Graft source, n:	
костный мозг bone marrow	21
стволовые клетки периферической крови peripheral blood stem cells	7

Notes. MPS IH – mucopolysaccharidosis IH; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CR – conditioning regimen; MAC – myeloablative conditioning; RIC – reduced intensity conditioning regimen; GvHD – “graft versus host” disease.

основе АТГ и ПТЦф на ОВ и бессобытийную выживаемость (БСВ) у пациентов с МПС IH, частоту развития РТПХ, динамику восстановления уровня альфа-L-идуронидазы и ГАГ, а также показатели восстановления сердечно-сосудистой системы и когнитивной функции после алло-ТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование включены 28 пациентов с МПС IH, которым была выполнена алло-ТГСК в период с апреля 2010 г. по февраль 2020 г. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Диагноз устанавливался на основании характерной клинической картины, критически низкого уровня альфа-L-идуронидазы, повышения уровня экскреции ГАГ в моче, молекулярно-генетически подтвержденного дефекта гена *IDUA*. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 15 (3–35) мес.

В качестве терапии на этапе до трансплантации использовалась ФЗТ ларонидазой в стандартном режиме – 100 Ед/кг еженедельно в виде внутривенной инфузии. Медиана возраста на начало ФЗТ – 20 (4–40) мес, длительности терапии – 5 (1–20) мес.

Возраст пациентов на момент алло-ТГСК составил от 10 до 44 месяцев, медиана – 24 мес. В большинстве случаев (27/28) алло-ТГСК выполнялась от неродственного донора, как полностью ($n = 23$), так и частично ($n = 4$) совместимого по генам HLA-системы. В качестве РК использовались схемы МАК (14/28) на основе бусульфана либо треосульфана, а также флударабин + мелфалан-содержащие РК со сниженной интенсивностью доз (РИК) (14/28) (таблица 1). Основанием для применения РИК были более старший возраст пациентов на момент алло-ТГСК, медиана в группе МАК составила 23 мес, в группе РИК – 28 мес, а также значимые осложнения основного заболевания, такие как острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе ($n = 1$), кардиомиопатия и хронический миокардит

($n = 1$), тяжелая пневмония смешанного генеза ($n = 1$) и др.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли в ходе предтрансплантационного обследования, далее рутинно в Д+100, +180, +365. Для анализа использованы результаты показателей работы сердечно-сосудистой системы до алло-ТГСК и через 6 мес после нее.

Когнитивные функции оценивались посредством анализа показателей внимания и концентрации (методика «10 предметов»), объема словарного запаса (методика речевых игр), умения считать, выполнять инструкции, абстрактного мышления (методика ассоциативных рядов), способности к умозаключениям (тесты на словесно-логическое мышление).

Статистический анализ. Медиана наблюдения составила 33 (1–122) мес. Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана–Майера. ОВ рассчитывалась от даты алло-ТГСК до смерти пациента по любой причине, БСВ – от даты алло-ТГСК до наступления любого из неблагоприятных событий (смерть, первичное неприживание или отторжение трансплантата, оРТПХ III–IV степени или распространенная хроническая РТПХ). Сравнение медиан выполнено при помощи теста Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM® SPSS Statistics, версия 25.0.

Таблица 2
Сравнительная характеристика различных РК

Table 2
Comparative analysis of various CRs

Параметр Characteristic	PK CR			
	Bu/Flu	Bu/Flu	Flu/Mel	<i>p</i>
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	11	3	14	
Приживление трансплантата, <i>n</i> Engraftment, <i>n</i>	10/11 (91%)	3/3 (100%)	14/14 (100%)	
Срок приживления трансплантата, мес Time for engraftment, months	23 (17–33)	19 (17–24)	20 (12–25)	0,028
Вторичное отторжение трансплантата, <i>n</i> Secondary graft rejection, <i>n</i>	0/11 (0%)	0/3 (0%)	4/14 (29%)	0,071
Смешанный химеризм, <i>n</i> Mixed chimerism, <i>n</i>	4/11 (36%)	2/3 (67%)	4/14 (29%)	0,785
оРТПХ, <i>n</i> : acute GvHD, <i>n</i> : II–IV степени Grade II–IV III–IV степени Grade III–IV	5/11 (45%) 1/11 (9%)	1/3 (33%) 0/3 (0%)	6/14 (43%) 4/14 (29%)	0,879 0,331
хРТПХ, <i>n</i> : chronic GvHD, <i>n</i> : локальная local распространенная extensive	5/11 (45%) 0/11 (0%)	0/3 (0%) 1/3 (33%)	3/14 (21%) 1/14 (7%)	0,258 0,191
Живы, <i>n</i> Alive, <i>n</i>	11/11 (100%)	3/3 (100%)	3/14 (21%)	0,206

Таблица 3
Характеристика пациентов с МПС IH, у которых было зарегистрировано отторжение трансплантата

Table 3
Characteristics of patients with MPS IH who experienced graft rejection

Пол пациентов Gender	Возраст постановки диагноза, месяцы Age at the time of diagnosis, months	Возраст начала ФЭТ, месяцы Age at the start of enzyme replacement therapy, months	Возраст выполнения алло-ТГСК, месяцы Age at the time of allo-HSCT, months	Тип донора Donor type	РК CR	Профилактика РТПХ GVHD prophylaxis	Источник Graft source	День отторжения Day of rejection	Статус Status	Срок наблюдения, мес Follow-up period, months
Ж F	3	5	10	Неродственный, HLA-совместимый Unrelated, HLA-matched	Flu150/ Mel140	ATG + Sir + MMF	КМ Bone marrow	183	Жива Alive	22
Ж F	7	10	19	Неродственный, HLA-совместимый Unrelated, HLA-matched	Flu150/ Mel140	ATG + CY + CsA	КМ Bone marrow	67	Жива Alive	44
Ж F	24	25	29	Неродственный, HLA-совместимый Unrelated, HLA-matched	Flu150/ Mel140	ATG + CY + CsA	КМ Bone marrow	203	Жива Alive	43
М M	22	30	35	Неродственный, HLA-совместимый Unrelated, HLA-matched	Flu150/ Mel140	ATG + CsA + MTX	КМ Bone marrow	224	Жив Alive	70

Примечание. Ж – женский; М – мужской.
Notes. F – female; M – male

Таблица 4
Результаты оценки когнитивных функций у пациентов с МПС IH после алло-ТГСК

Table 4
The results of cognitive function assessment in patients with MPS IH after allo-HSCT

Параметр Characteristic	Пол пациентов Patients' sex																	
	М M	Ж F	М M	Ж F	Ж F	М M	М M	М M	М M	Ж F	Ж F	Ж F	М M	Ж F	Ж F	Ж F	Ж F	М M
Возраст на момент алло-ТГСК, месяцы Age at the time of allo-HSCT, months	20	24	41	29	29	25	16	20	19	29	20	24	16	22	15	25	24	23
Возраст на момент оценки, годы Age at the time of assessment, years	10	10	11	8	8	5	4	4	4	5	4	4	3	4	2	3	3	3
Период от алло-ТГСК до оценки, мес Time from allo-HSCT to the assessment, months	112	102	101	73	70	44	39	37	33	33	29	28	28	28	17	14	13	12
Внимание и концентрация Attention and concentration																		
Словарный запас Vocabulary size																		
Счет Counting skills																		
Выполнение инструкций Following instructions																		
Абстрактное мышление Abstract thinking																		
Способность к умозаключениям Reasoning																		

Примечание. Зеленым цветом обозначены ячейки, где результат соответствует возрастной норме, желтым – имеются незначительные отклонения, красным – значимая задержка развития того или иного навыка.
Note. Green – performance at age-appropriate level; yellow – slight impairment; red – significant delay.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая и бессобытийная выживаемость. Пятилетняя ОВ в группе пациентов, получивших алло-ТГСК, составила 89% (рисунок 1А), БСВ – 57%

(рисунок 1Б). При оценке факторов риска, влияющих на ОВ, статистически значимых выявлено не было, что, вероятно, связано с малым количеством событий (рисунок 2А). Факторами, достоверно улучшающими БСВ, были использование МАК (78% против 36%, $p = 0,03$) (рисунок 2Б),

Рисунок 1
ОВ (А) и БСВ (Б) пациентов с МПС IH после алло-ТГСК

Figure 1

Overall survival (OS) (A) and event-free survival (EFS) (B) in patients with MPS IH after allo-HSCT

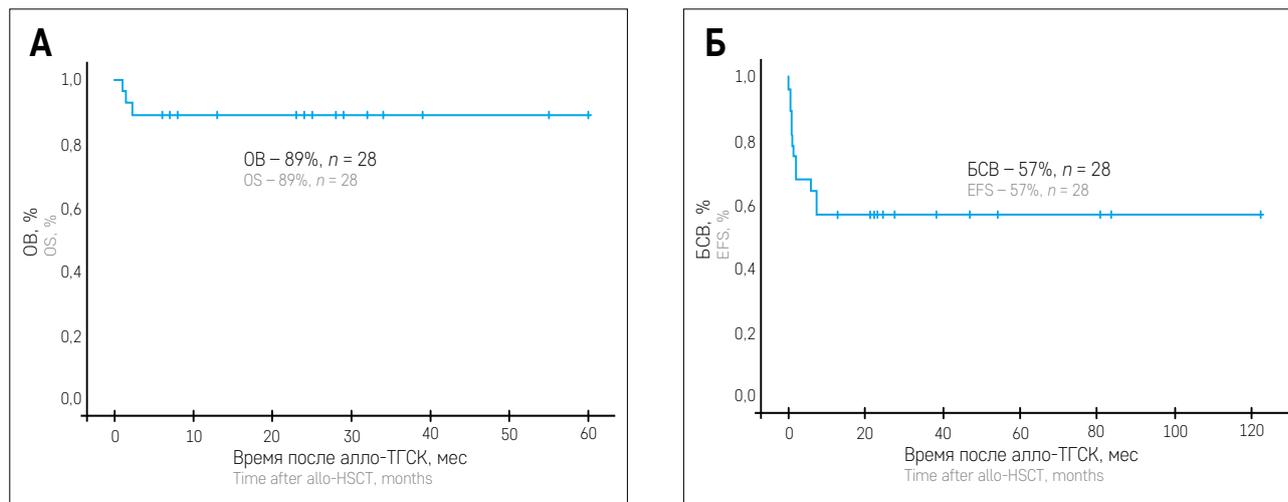


Рисунок 2

ОВ (А) и БСВ (Б) пациентов с МПС IH после алло-ТГСК в зависимости от интенсивности РК

Figure 2

OS (A) and EFS (B) in patients with MPS IH after allo-HSCT according to the intensity of conditioning regimens

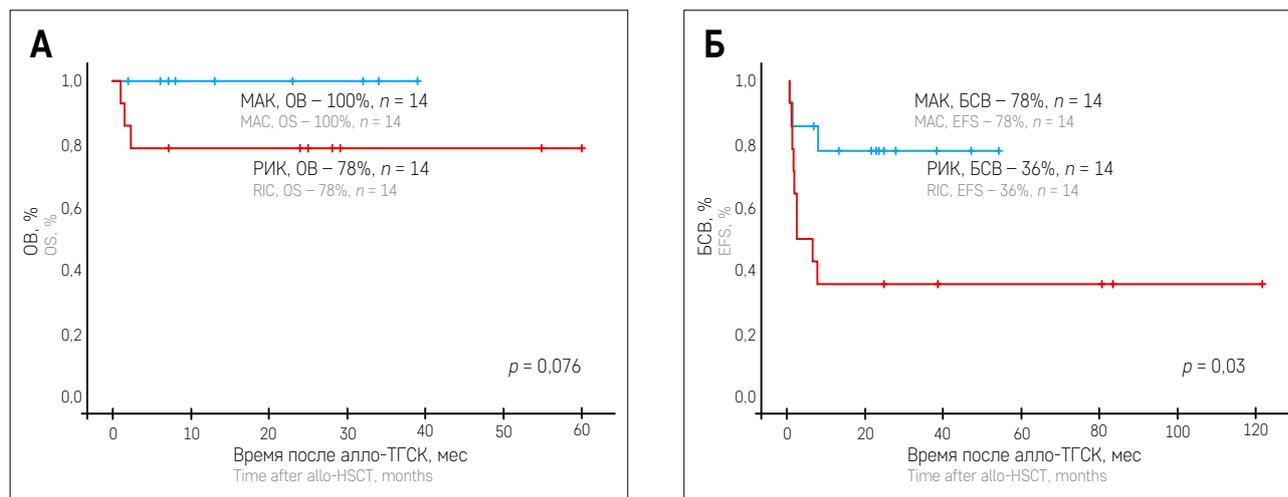
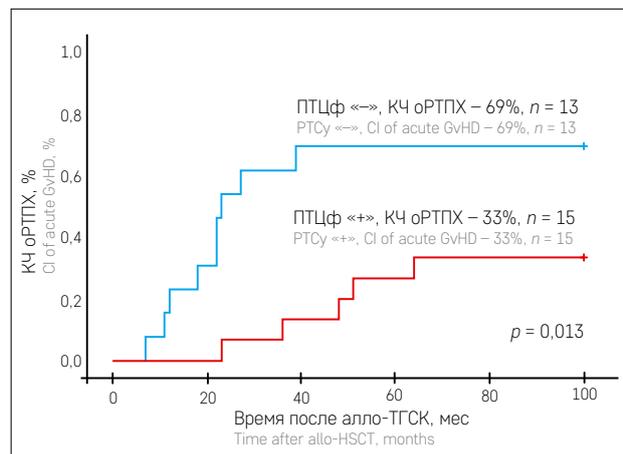


Рисунок 3

КЧ оРТПХ у пациентов с МПС IH после алло-ТГСК в зависимости от варианта профилактики РТПХ

Figure 3

Cumulative incidence (CI) of acute GvHD in patients with MPS IH after allo-HSCT according to the type of GvHD prophylaxis



срок менее 12 мес от постановки диагноза до алло-ТГСК (71% против 14%, $p = 0,004$). Необходимо отметить, что в группе пациентов, которым алло-ТГСК выполнена в возрасте до 2 лет ($n = 13$), период от постановки диагноза до алло-ТГСК составил менее 6 мес, а в качестве РК выбраны миелоаблативные схемы, выживаемость составила 100%.

При более детальном сравнении вариантов РК (таблица 2) значимая разница получена в сроки приживления трансплантата, которые были более длительными при использовании бусульфана-содержащих режимов (медиана составила 23 дня при использовании бусульфана, 19 дней – треосульфана, 20 дней – флударабина, $p = 0,028$). Число пациентов со смешанным химеризмом достоверно не отличалось, однако в группе с использованием РИК ни одному пациенту не удалось его сохранить,

Рисунок 4
Динамика уровня фермента альфа-L-идуронидазы (А) и экскреции ГАГ (Б) в период до и после алло-ТГСК

Figure 4
Alpha-L-iduronidase (A) and glycosaminoglycan excretion (B) levels plotted against time, before and after allo-HSCT

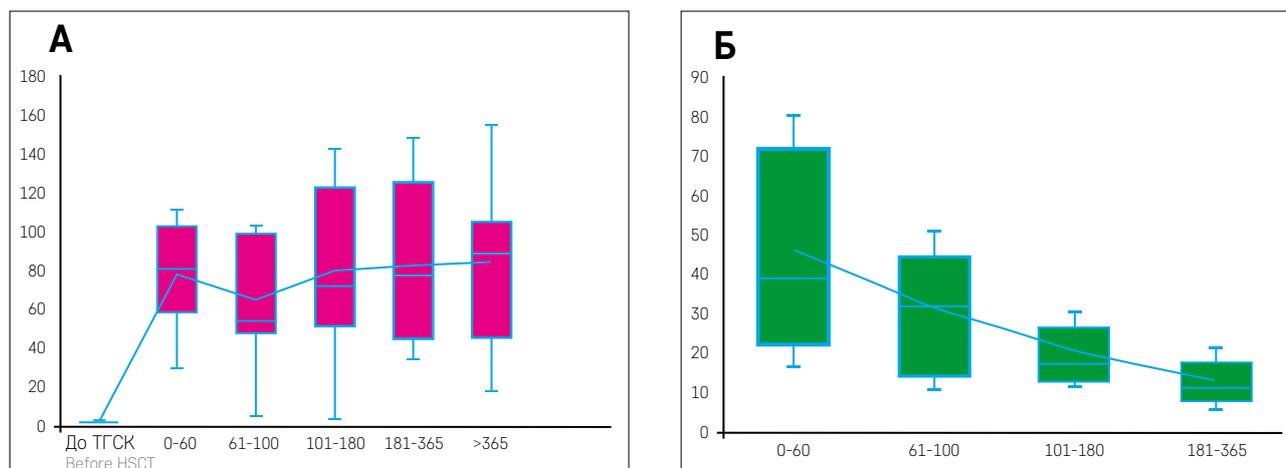
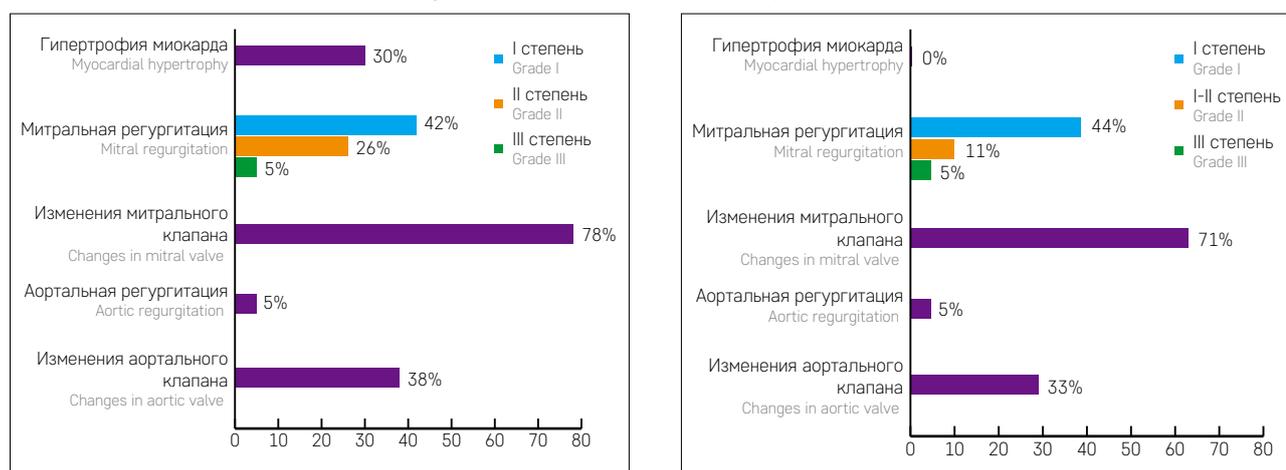


Рисунок 5
Показатели изменения сердечно-сосудистой системы до и после алло-ТГСК у пациентов с МПС IИ

Figure 5
Indicators of cardiovascular system changes before and after allo-HSCT in patients with MPS IИ



у всех зарегистрировано вторичное отторжение трансплантата ($n = 4$, 29%), потребовавшее проведения повторной алло-ТГСК. ОВ при МАК составила 100%, при РИК – 78% ($p = 0,76$), БСВ была статистически значимо различна – 78 и 36% соответственно ($p = 0,03$) (рисунок 2).

Функция трансплантата. Приживление трансплантата достигнуто у 27/28 пациентов. Медиана восстановления лейкоцитов до $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ составила 19 (12–33) дней, нейтрофилов до $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ – 23 (12–33) дня. У 1 пациента зарегистрировано первичное неприживление трансплантата после алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого неродственного донора с МАК (Bu12/Flu150). Возраст этого пациента на момент выполнения алло-ТГСК – 44 месяца. Пациенту выполнена повторная алло-ТГСК от того же донора с достижением восстановления показателей периферической крови и полного донорского химеризма.

Вторичное отторжение трансплантата зарегистрировано у 4 пациентов, их подробная характеристика, а также характеристика выполненных алло-ТГСК представлена в таблице 3. Все пациенты получили повторную алло-ТГСК без смены донора, приживление достигнуто во всех случаях, однако у 1 пациента на Д+105 зарегистрировано повторное отторжение трансплантата, в связи с чем возобновлена ФЗТ.

Реакция «трансплантат против хозяина». ПТЦф в качестве профилактики РТПХ был использован у 15 пациентов, при этом 6 человек получили комбинированный режим – АТГ и ПТЦф. Значимых различий в ОВ (93% против 85%, $p = \text{ns}$), БСВ (66% против 46%, $p = \text{ns}$) в группах с/без ПТЦф не получено. Однако при исключении из анализа пациентов с комбинированной профилактикой показатель БСВ в группе ПТЦф в сравнении с АТГ был значимо выше (89% против 46%, $p = 0,05$). Кумулятивная частота (КЧ) приживления в группах не различалась, однако в группе ПТЦф

фиксирувалась в более поздние сроки, медиана составила 24 дня против 19 дней в группе АТГ ($p = 0,002$).

oРТПХ II–IV степени зарегистрирована у 12 пациентов, III–IV степени – у 5. Таким образом, КЧ oРТПХ II–IV степени составила 43%, III–IV степени – 18%. Фактором, значимо снижающим риски развития данного осложнения, было использование ПТЦф в режиме профилактики oРТПХ (69% против 33%, $p = 0,013$) (рисунок 3), при сравнении групп АТГ против ПТЦф также показана достоверная разница (69% против 33%, $p = 0,045$). Выполнение алло-ТГСК в срок более 13 мес от постановки диагноза увеличивает вероятность развития oРТПХ (80% против 43%, $p = 0,014$).

хРТПХ зарегистрирована у 10 пациентов, лишь 2 человека имели распространенную форму, требующую назначения системной терапии, в качестве профилактики один из них получил АТГ-содержащий режим, второй – комбинацию АТГ и ПТЦф.

Динамика уровня фермента альфа-L-идуронидазы и гликозаминогликанов. У всех пациентов, достигших приживления трансплантата, нормализация уровня фермента регистрировалась уже в первой точке контроля в промежутке между Д+30 и Д+60 и далее сохранялась в диапазоне нормальных значений (рисунок 4А), в связи с чем ФЗТ прекращалась. В случае отторжения трансплантата, подтвержденного снижения уровня альфа-L-идуронидазы ФЗТ возобновлялась на период до выполнения повторной алло-ТГСК. Также оценивалась динамика экскреции ГАГ с мочой (рисунок 4Б), где зарегистрировано плавное снижение показателя до нормальных значений.

Динамика изменения показателей функционирования сердечно-сосудистой системы. При МПС ИН изменения сердечно-сосудистой системы входят в структуру заболевания, таким образом, пациенты потенциально имеют риски развития кардиотоксических осложнений, непосредственно связанных с алло-ТГСК. В связи с этим был осуществлен контроль за изменениями показателей сердечно-сосудистой системы в период до и после алло-ТГСК по данным ЭхоКГ. По результатам анализа ни один пациент не имел токсических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в ранний период после алло-ТГСК ($n = 28$), при контрольном исследовании через 6 мес ($n = 24$) зарегистрировано отсутствие признаков гипертрофии миокарда (у 7 пациентов до алло-ТГСК регистрировались соответствующие изменения по данным ЭхоКГ), снизилась степень митральной регургитации, возросла фракция выброса с 60% (диапазон 22–77%) до 70% (диапазон 62–74%) (рисунок 5).

Оценка когнитивных функций у пациентов с мукополисахаридозом I типа после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Основным фактором, определяющим успешность алло-ТГСК у пациентов с МПС ИН, является восстановление интеллектуального развития детей. Тестирование когнитивных функций было проведено у 18 пациентов, срок после алло-ТГСК которых превышал 12 мес. До алло-ТГСК все из протестированных пациентов имели темповую задержку развития, а также отсутствие речевых навыков. На данный момент 4 пациента, достигшие школьного возраста, посещают общеобразовательную школу, 10 детей младшего возраста посещают учреждения дошкольного образования общего типа. В таблице 4 представлены результаты оценки основных когнитивных функций. Мы можем видеть, что возможность сохранения когнитивных способностей присутствует и в случаях, когда алло-ТГСК выполнена в более позднем возрасте по сравнению с рекомендованными сроками.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты нашего исследования соответствуют полученным ранее данным. В наиболее крупном ретроспективном анализе, выполненном N.J. Rodgers из Университета Миннесоты, описано 134 пациента с МПС ИН, которым было выполнено 155 алло-ТГСК в период с 1983 по 2013 г. [20]. Однолетняя ОВ составила 70%, 25-летняя – 37%. При разделении пациентов по периоду выполнения алло-ТГСК те из них, кому трансплантация выполнена после 2004 г., имели лучшие показатели ОВ: 8-летняя ОВ составила 81% по сравнению с группой исторического контроля, в которой данный показатель не превышал 57%. Это связано, вероятно, с совершенствованием технологии алло-ТГСК и сопроводительной терапии. В ходе анализа нашей когорты пациентов и деления по периоду выполнения алло-ТГСК до и после 2015 г. достоверной разницы в ОВ и БСВ не получено, однако в группе пациентов, которым алло-ТГСК выполнена после 2015 г. ОВ и БСВ были выше: 95% против 75%, 65% против 37% соответственно. По данным мультицентрового исследования, выполненного под руководством M. Aldenhoven [3], значимым предиктором, улучшающим исход терапии, является возраст пациентов – как на момент первичной диагностики, так и на момент выполнения трансплантации. Наше исследование подтверждает значимость данного фактора, однако при оценке когнитивных функций мы можем наблюдать их сохранение даже в случаях выполнения трансплантации в возрасте старше 24 месяцев. Задержка в постановке диагноза зачастую связана с длительным наблюдением у врачей

различных специальностей с изолированными диагнозами. В качестве одного из направлений развития, ориентированного на раннее выявление заболевания, может рассматриваться введение генетического скрининга новорожденных [21, 22]. Тенденции к выбору менее интенсивных РК, связанные с улучшением отдаленных результатов и снижением количества токсических осложнений [23, 24], по результатам нашего исследования не совсем оправдываются. Различий в ОВ не получено, однако уровень БСВ выше в группе с использованием более интенсивных схем. В связи с этим оптимальным кажется применение МАК со сниженной токсичностью. Оптимизация профилактики РТПХ – также актуальный вопрос в настоящее время. Внедрение режимов на основе ПТЦф позволяет снизить частоту развития оРТПХ и хрРТПХ по результатам как опубликованных в литературе данных [18, 19, 25], так и настоящего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Гурлер – наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением. Комплексный подход к наблюдению подобных пациентов позволяет своевременно распознать диагноз и определить тактику дальнейшей терапии. Необходимо отметить, что полиморфизм клинических проявлений МПС IН требует внимательного подхода на этапе диагно-

стики, что снижает вероятность ошибочного диагноза, уменьшает сроки его установления. Ранняя постановка диагноза определяет своевременность выполнения алло-ТГСК у детей с синдромом Гурлер, что предотвращает необратимые повреждения внутренних органов и систем. Выполнение алло-ТГСК на начальных стадиях заболевания позволяет сохранить когнитивные функции. МАК предпочтительны к использованию в данной группе пациентов, однако при наличии сопутствующей патологии либо тяжелом соматическом статусе на момент алло-ТГСК возможно использование РИК. Применение ПТЦф в качестве профилактики РТПХ возможно у пациентов с МПС IН без увеличения рисков кардиотоксических осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Bykova T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>

Ovechkina V.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3357-1339>

Borovkova A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0205-5529>

Osipova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

Dotsenko A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7336-7901>

Markova I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5861-7319>

Semenova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5077-9225>

Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Afanasyev B.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

- Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds.). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th ed. Vol. 2. New York: McGraw-Hill, 1995: 2465–94.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер). Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.; 2013.
- Aldenhoven M., Wynn R.F., Orchard P.J., O'Meara A., Veys P., Fischer A., et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood* 2015; 125 (13): 2164–72. DOI: 10.1182/blood-2014-11-608075
- 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 (1): 229–40. DOI: 10.1542/peds.2007-3847
- Ed J. Wraith. *Mucopolysaccharidoses, Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*; 2013.
- Matalon R. *The Mucopolysaccharidoses, Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition)*; 2015
- Kishnani P.S., Dickson P.I., Muldowney L., Lee J.J., Rosenberg A., Abichandani R., et al. Immune response to enzyme replacement therapies in lysosomal storage diseases and the role of immune tolerance induction. *Mol Genet Metab* 2016; 117 (2): 66–83. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.11.001
- Broomfield A., Jones S.A., Hughes S.M., Bigger B.W. The impact of the immune system on the safety and efficiency of enzyme replacement therapy in lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 2016; 39 (4): 499–512. DOI: 10.1007/s10545-016-9917-1
- Dickson P., Peinovich M., McEntee M., Lester T., Le S., Krieger A., et al. Immune tolerance improves the efficacy of enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis I. *J Clin Invest* 2008; 118 (8): 2868–76. DOI: 10.1172/JCI34676
- Aldenhoven M., Boelens J.J., de Koninck T.J. The clinical outcome of Hurler

- syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (5): 485–98. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.01.009
11. Muenzer J., Wraith J.E., Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009; 123 (1): 19–29.
 12. Boelens J.J., Wynn R.F., O'Meara A., Veys P., Bertrand Y., Souillet G. et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40 (3): 225–33. DOI: 10.1038/sj.bbmt.1705718
 13. Ru M.H., Boelens J.J., Das A.M., Jones S.A., van der Lee J.H., Mahlaoui N., et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:55. DOI: 10.1186/1750-1172-6-55
 14. Capotondo A., Milazzo R., Politi L.S., Quattrini A., Palini A., Plati T., et al. Brain conditioning is instrumental for successful microglia reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109 (37): 15018–23. DOI: 10.1073/pnas.1205858109
 15. Peters C., Shapiro E.G., Anderson J., Henslee-Downey P.J., Klemperer M.R., Cowan M.J., et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood* 1998; 91 (7): 2601–8.
 16. Greystoke B.E., Shapiro G., Anderson J., Henslee-Downey P.J., Klemperer M.R., Cowan M.J., et al. Treosulfan-coin-taining regimens achieve high rates of engraftment associated with low transplant morbidity and mortality in children with non-malignant disease and significant co-morbidities. *Br J Haematol* 2008; 142 (2): 257–62. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07064.x
 17. Burroughs L.M., Nemecek E.R., Torgerson T.R., Storer B.E., Talano J.-A., Domm J., et al. Treosulfan-based conditioning and hematopoietic cell transplantation for nonmalignant diseases: A prospective multicenter trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (12): 1996–2003. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.020
 18. Moiseev I.S., Pirogova O.V., Alyanski A.L., Babenko E.V., Gindina T.L., Darskaya E.I., et al. Risk-adapted GvHD prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in adults after related, unrelated, and haploidentical transplantations. *Eur J Haematol* 2018; 100 (5): 395–402. DOI: 10.1111/ejh.13030
 19. Paina O.V., Kozhokar P.V., Borovkova A.S., Frolova A.S., Ekushov K.A., Bykova T.A., et al. Ten-year experience of allogeneic haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with non-manipulated grafts in children and adolescents with high-risk acute leukemia. *Cell Ther Transplant* 2018; 7 (2): 20–7.
 20. Rodgers N.J., Kaizer A.M., Miller W.P., Rudser K.D., Orchard P.J., Braunlin E.A., et al. Mortality after hematopoietic stem cell transplantation for severe mucopolysaccharidosis type I: the 30-year University of Minnesota experience. *J Inher Metab Dis* 2017; 40 (2): 271–80. DOI: 10.1007/s10545-016-0006-2
 21. Donati M.A., Pasquini E., Spada M., Polo G., Burlina A. Newborn screening in mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr* 2018; 44 (Suppl 2): 126. DOI: 10.1186/s13052-018-0552-3
 22. Arunkumar N., Langan T.J., Stapleton M., Kubaski F., Mason R.W., Singh R., et al. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future. *J Hum Genet* 2020. DOI: 10.1038/s10038-020-0744-8
 23. Семенова Е.В., Станчева Н.В., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Вавилов В.Н., Морозова Е.В. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у детей и подростков с прогностически неблагоприятными формами острого лимфобластного лейкоза. *Онкогематология* 2011; 6 (4): 19–26.
 24. Semenova E. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allo-HSCT) with Different Intensity Conditioning Regimens in Children with Very High Risk Acute Lymphoblastic Leukemia (VHR ALL): A Single-Center Experience. *Blood* 2019.
 25. Быкова Т.А., Боровкова А.С., Осипова А.А., Овечкина В.Н., Шевелева П.В., Наджафова К.Ю. и др. Использование профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфамида у пациентов с незлокачественными заболеваниями системы кроветворения и наследственными синдромами, имеющими показания к выполнению аллогенной трансплантации костного мозга. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (2): 51–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-51-58