

## Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер

С.Я. Волгина<sup>1</sup>, Д.И. Садыкова<sup>1</sup>, Е.А. Николаева<sup>2</sup>, Е.И. Паламарчук<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## The hematopoietic stem cell transplantation in children with Hurler syndrome

S.Ya. Volgina<sup>1</sup>, D.I. Sadykova<sup>1</sup>, E.A. Nikolaeva<sup>2</sup>, E.I. Palamarchuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow;

<sup>3</sup>The First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Статья посвящена вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с тяжелой формой мукополисахаридоза I типа – синдромом Гурлер. Показано, что этот метод лечения рекомендован для применения у пациентов в возрасте до 2,5 года с достаточно высоким коэффициентом психомоторного развития. Согласно клиническим рекомендациям трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток проводят в соответствии с традиционными высокодозовыми схемами кондиционирования, которые были разработаны, чтобы обеспечить интенсивную иммуносупрессию для предотвращения отторжения трансплантата. В настоящее время рекомендуется использовать режим кондиционирования сниженной интенсивности. Международное многоцентровое исследование оценило долгосрочный исход у больных с синдромом Гурлер и подтвердило улучшение качества и увеличение продолжительности жизни пациентов.

**Ключевые слова:** дети, мукополисахаридоз I типа (синдром Гурлер), патогенетическое лечение, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

**Для цитирования:** Волгина С.Я., Садыкова Д.И., Николаева Е.А., Паламарчук Е.И. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64:(5): 159–164. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-159-164

The article describes the transplantation of hematopoietic stem cells (HSC) in children with severe form of mucopolysaccharidosis type I – Hurler syndrome. This method is recommended for the patients under 2.5 years with a high rate of psychomotor development. According to clinical guidelines, HSC is performed according to traditional high-dose, chemotherapy-based conditioning regimens which provide intense immunosuppression to prevent graft rejection. Currently, it is recommended to use a reduced-intensity conditioning mode. An international multicenter study assessed the long-term outcome in patients with Hurler syndrome and confirmed improvements in life quality and expectancy.

**Key words:** children, mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome), pathogenetic treatment, hematopoietic stem cell transplantation.

**For citation:** Volgina S.Ya., Sadykova D.I., Nikolaeva E.A., Palamarchuk E.I. The hematopoietic stem cell transplantation in children with Hurler syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2019; 64:(5): 159–164 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-159-164

**М**укополисахаридоз I типа (синдром Гурлер) – редкое генетическое заболевание, имеющее аутосомно-рецессивный тип наследования. Заболевание обусловлено недостаточностью фермента  $\alpha$ -L-идуронидазы, участвующего в катаболизме сложных полисахаридов – гликозаминогликанов.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309  
e-mail: Volgina\_Svetlana@mail.ru

Садыкова Динара Ильгизаровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6662-3548

420011 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220  
125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Паламарчук Елена Игоревна – студентка Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)  
119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 9

В результате дефицита фермента происходит накопление гепарансульфата и дерматансульфата в лизосомах, что приводит к прогрессирующей клеточной и полиорганной дисфункции.

Начальные клинические признаки заболевания появляются на первых месяцах жизни – трудности грудного вскармливания, затруднение дыхания ребенка во время акта сосания (обусловлено особенностями строения носоглотки). В течение нескольких месяцев постепенно формируется «гурлер-подобный» фенотип (огрубление черт лица, увеличение размеров головы, короткая шея и др.), появляются гепатоспленомегалия, пупочные/пахово-мошоночные грыжи, задержка роста, скелетные деформации, ограничение подвижности мелких и крупных суставов, помутнение роговицы, снижение слуха, признаки поражения сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Дети часто болеют ринитом, риносинуситом, отитом; наблюдаются когнитивные расстройства и нарушения поведения (см. таблицу) [1–3].

Таблица. Выраженность клинических проявлений в зависимости от возраста дебюта мукополисахаридоза I типа [1]  
Table. The severity of clinical manifestations depending on the age of debut of mucopolysaccharidosis type I [1]

Система	Симптомы/Нарушения	Новорожденные	Младенцы	Дети	Подростки
Сердечно-сосудистая	Кардиомиопатия	–	+	+	+
	Коронарная болезнь сердца	–	+	+	+
	Утолщение створок клапанов	–	++	+++	+++
Центральная нервная	Нарушение поведения	–	–	±	–
	Цервикальная миелопатия	–	–	++	++
	Гидроцефалия	–	++	++	++
	Регресс развития	–	++	+++	±
	Судороги	–	±	±	–
	Нарушение глотания	–	+	+	+
Пищеварительная	Диарея	–	+	+	+
	Гепатоспленомегалия	–	++	+++	+++
Органы слуха	Потеря слуха	–	±	+	+
	Рецидивирующий средний отит	–	++	++	++
	Помутнение роговицы	–	+	+++	+++
Органы зрения	Глаукома	–	±	+	–
	Дистрофия сетчатки	–	±	±	++
Скелетно-мышечная	Нестабильность атланта-окципитального сочленения	–	±	+	+
	Туннельный карпальный синдром	–	±	++	++
	Грубые черты лица	–	++	+++	++
	Дисплазия тазобедренных суставов	–	+	++	++
	Множественный дизостоз	–	+++	+++	++
	Вальгусная деформация голеней	–	±	±	±
	Грыжи	–	++	++	++
	Контрактуры суставов	–	++	+++	+++
	Кифоз	–	+	++	+
	Макроцефалия	–	+++	+++	++
Дыхательная	Обструктивное апноэ во сне	–	+	++	+++
	Обструкция верхних дыхательных путей	–	±	++	+++

Примечание. «–» – симптомы/нарушения отсутствуют; «±» – встречаются иногда; «+» – редко; «++» – нечасто; «+++» – часто.

Согласно современным рекомендациям выделяют тяжелую (синдром Гурлер) и более легкие (Гурлер-Шейе– и Шейе–синдромы) формы мукополисахаридоза I типа. Дети с тяжелой формой заболевания обычно умирают в возрасте от 5 до 10 лет, в основном от сердечной недостаточности. Специфическое патогенетическое лечение пациентов значительно улучшило качество и продолжительность их жизни и исход болезни.

В 1980 г. трансплантация гемопоэтических стволовых клеток [2] впервые показала перспективность ее использования, и в настоящее время принята в качестве стандарта лечения пациентов с тяжелой формой мукополисахаридоза I типа [3]. С 2001 г. стал

доступным другой вид патогенетического лечения – ферментозаместительная терапия с использованием ларонидазы [4]. Терапевтическая основа для обоих вариантов лечения заключается в том, что фермент  $\alpha$ -L-идуридаза может поглощаться клетками-реципиентами через рецептор маннозо-6-фосфата и затем перемещаться в лизосомы, где и происходит опосредованный гидролиз гликозаминогликанов.

Первоначально лучшие результаты были получены при использовании стволовых клеток костного мозга или пуповинной крови совместимых по HLA родственников доноров [5]. В настоящее время появились обнадеживающие результаты с подобранными по системе HLA неродственными донорами, особенно

с использованием стволовых клеток пуповинной крови. В результате совершенствования методов типирования по системе HLA с последующей поддерживающей терапией выживаемость пациентов увеличилась и в настоящее время в учреждениях, специализирующихся на трансплантации при болезнях обмена веществ, достигает 85%, хотя риск угрозы для жизни детей сохраняется высоким [6–13].

Медицинские показания к трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток регламентированы приказом МЗ РФ от 12 декабря 2018 г. № 875н [14]. Клиническая эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток зависит от возраста ребенка на момент оперативного вмешательства, степени тяжести клинических проявлений, особенно состояния сердечно-сосудистой и нервной систем, а также биологических особенностей донора и возможности достичь стабильной приживаемости трансплантата без развития реакции трансплантата против хозяина. Наилучший клинический исход наблюдался у детей в возрасте до 2,5 года с высоким коэффициентом психомоторного развития [1].

Примечательно, что донорские клетки приживаются даже в головном мозге, тем самым обеспечивая ферментом ткани ЦНС, останавливая снижение нейрокognитивной функции у большинства пациентов [15]. Установлено, что трансплантация гемопоэтических стволовых клеток ведет к уменьшению размеров печени и селезенки, улучшению функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Однако сформированные изменения клапанов сердца, скелета [16], роговицы глаз полностью не исчезают [1, 17].

Ферментозаместительная терапия была введена для лечения менее тяжелых, висцеральных форм мукополисахаридоза I типа, и в настоящее время является стандартом лечения пациентов без неврологических нарушений, поскольку фермент не преодолевает гематоэнцефалический барьер [18].

В литературе имеются данные о комбинации использования ферментозаместительной терапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [19–21]. Комбинированная терапия — фактически новый стандарт лечения пациентов с синдромом Гурлер. Такой подход основан на выявлении в ходе предтрансплантационного курса рисков, которые связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью во время и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. К наиболее значимыми среди этих рисков относятся заболевания верхних и нижних отделов легких [22]. Для всех пациентов с мукополисахаридозом I типа, которым рекомендуется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, J. Tolag и соавт. (2010) [23] предлагают использовать комбинированную терапию с целью снижения угрожающих жизни осложнений после трансплантации.

Согласно клиническим рекомендациям трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в настоящее время проводится в соответствии с традиционными высокодозовыми, основанными на химиотерапии схемами кондиционирования [1]. Ей традиционно предшествует миелоаблативная доза бусульфана в сочетании с циклофосфамидом. Такая схема лечения наиболее распространена [24–26]. Она была разработана, чтобы обеспечить интенсивную иммуносупрессию для предотвращения отторжения трансплантата. Однако, несмотря на эффективность, эта схема приводит к значительному риску заболеваемости и 10–30% риску трансплантационной смерти у пациентов с врожденными нарушениями обмена веществ [22]. Кроме того, воздействие высоких доз указанных препаратов у пациентов с мукополисахаридозом I типа могут привести к развитию поздних осложнений (катаракта, эндокринопатии, нарушения функции легких и сердца, злокачественные новообразования). Так, дети с мукополисахаридозом I типа с раннего возраста имеют проблемы с ростом. Одни исследователи предполагают, что линейное увеличение длины тела может сохраняться после процедуры трансплантации клеток, однако другие в долгосрочной перспективе это отрицают [27].

Положительная динамика, наблюдаемая после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в частности, сопровождается улучшением функции легких в виде уменьшения обструктивных симптомов и снижения частоты апноэ во сне [28]. Долгосрочные сердечно-сосудистые осложнения редко связаны только с воздействием циклофосамида и бусульфана. В результате трансплантации сохраняется функция миокарда, а его гипертрофия регрессирует и у пациентов не развиваются сердечная недостаточность или поражение коронарных артерий. Однако деформации митрального и аортального клапанов сохраняются и продолжают прогрессировать [29]. Нейрокognитивную функцию удается успешно стабилизировать (а в некоторых случаях улучшить) и предотвратить дальнейшее прогрессирующее неврологическое ухудшение, если трансплантация гемопоэтических стволовых клеток проведена на ранней стадии заболевания, т.е. до повреждения ЦНС [6, 27, 28, 30].

Показано, что проведение кондиционирования при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток может повлиять на формирование костей, приводя к развитию остеопении и остеопороза. Со временем это состояние может быть обратимым или потребовать дальнейшей коррекции с помощью препаратов витамина D и кальция или иногда лечения бисфосфонатами.

Следует подчеркнуть, что после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток улучшается подвижность суставов, уменьшаются проблемы, связанные с одонтоидной гипоплазией и кранио-

цервикальным стенозом [31]. Изучение краниоцервикального перехода путем магнитно-резонансной томографии у пациентов с синдромом Гурлер показало стабильные или улучшенные параметры в 67% случаев. Однако, несмотря на благотворное влияние трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на некоторые костно-мышечные проявления, у больных часто наблюдаются скелетные нарушения, и общая тяжесть ортопедических расстройств остается значительной. По наблюдениям авторов [32–34], такие проявления, как груднопоясничный кифоз, сколиоз, дисплазия тазобедренного сустава, *genu valgum*, карпальный туннельный синдром у пациентов прогрессировали и обуславливали необходимость хирургического вмешательства. Через 6 лет после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 47% больных были частично зависимы от инвалидных колясок, 10% передвигались только с помощью инвалидных колясок и 25% регулярно испытывали боль в позвоночнике, бедрах и нижних конечностях из-за наличия ортопедических проблем.

Важно отметить, что после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов в течение всей жизни сохраняется повышенный риск развития злокачественных новообразований (в 10 раз выше, чем в общей популяции) [35, 36]. Кроме того, риск смерти у них в 2 раза выше, чем среди населения в целом [37].

В 2015 г. закончено международное многоцентровое исследование, которое позволило оценить долгосрочный исход у больных с синдромом Гурлер после успешной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В ретроспективный анализ были включены 217 пациентов со средним периодом наблюдения 9,2 года. Анализировались результаты нервно-психического развития и роста, рассматривались исходы в плане ортопедических осложнений, состояния нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, а также зрения и слуха. Важным доказательством эффективности лечения служит сохранение когнитивной функции

в посттрансплантационном периоде развития. Нормальный уровень фермента  $\alpha$ -L-идуридазы и достижение полного донорского химеризма, полученного после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, были весьма важными предикторами хорошего долгосрочного результата [38].

В настоящее время показано, что стабильный смешанный химеризм при синдроме Гурлер может быть достигнут при использовании режима кондиционирования сниженной интенсивности [39], который включает флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>, мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> с введением антитимоцитарного глобулина (АТГАМ) 60 мг/кг [40] или бусульфан 10 мг/кг + тиофосфамид 750 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 120 мг/кг + АТГАМ 90 мг/кг. Для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» применяли циклоспорин А в дозе 1,5 мг/кг 2 раза в сутки в комбинации с метотрексатом (10 мг/м<sup>2</sup>) или микофенолата мофетилом (15 мг/кг 2 раза в сутки в течение 30 дней) [41, 42] или циклофосфамид [43].

Таким образом, в настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток принята в качестве стандарта лечения больных с тяжелой формой мукополисахаридоза I типа. Это вмешательство должно проводиться на ранней стадии заболевания, т.е. до наступления необратимых изменений в головном мозге. Внедрение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток существенно изменило качество и продолжительность жизни пациентов с синдромом Гурлер. Стратегии кондиционирования с пониженной интенсивностью оказались более успешными в снижении заболеваемости и смертности.

Крайне важными остаются своевременная диагностика заболевания и направление больных детей к специалистам междисциплинарного центра, имеющих опыт в мониторинге и оказании специализированной помощи пациентам с мукополисахаридозом I типа, особенно после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мукополисахаридоз I типа у детей. Клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения. М., 2016; 36. [Mucopolysaccharidosis type I in children. Clinical guidelines, approved by the Ministry of health. Moscow, 2016; 36 (in Russ.)]
2. Clarke L.A., Heppner J. Mucopolysaccharidosis Type I. GeneReviews. 2016; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>.
3. Волгина С.Я. Мукополисахаридоз I: вопросы диагностики и лечения. Практическая медицина 2013; 6(75): 61–67. [Volgina S.Ja. Mucopolysaccharidosis I: diagnosis and treatment. Prakticheskaya meditsina 2013; 6(75): 61–67 (in Russ.)]
4. Kakkis E.D., Muenzer J., Tiller G.E., Waber L., Belmont J., Passage M. et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med 2001; 344: 182–188. DOI: 10.1056/NEJM200101183440304
5. Hobbs J.R., Hugh-Jones K., Barrett A.J., Byrom N., Chambers D., Henry K. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. Lancet 1981; 2: 709–712.
6. 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: 2601–2608.
7. Boelens J.J., Rocha V., Aldenhoven M., Wynn R., O'Meara A., Michel G. et al. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syn-

- drome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 618–625. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.01.020
8. Aldenhoven M., Boelens J.J., de Koning T.J. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 485–498. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.01.009
  9. Prasad V.K., Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br J Haematol* 2010; 148(3): 356–372. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07974.x
  10. Prasad V.K., Kurtzberg J. Umbilical cord blood transplantation for non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 643–651. DOI: 10.1038/bmt.2009.290
  11. Prasad V.K., Mendizabal A., Parikh S.H., Szabolcs P., Driscoll T.A., Page K. et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. *Blood* 2008; 112: 2979–2989. DOI: 10.1182/blood-2008-03-140830
  12. Vellodi A., Young E.P., Cooper A., Wraith J.E., Winchester B., Meaney C. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child* 1997; 76: 92–99. DOI: 10.1136/adc.76.2.92
  13. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Масчан А.А., Румянцев А.Г., Киргизов К.Г. Итоги двадцатилетнего опыта трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2011; 90(4): 12–16. [Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Trahtman P.E., Maschan A.A., Rumjancev A.G., Kirgizov K.G. Results of twenty years of experience in hematopoietic stem cell transplantation in children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky)* 2011; 90(4): 12–16 (in Russ.)]
  14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 декабря 2018 г. № 875н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю «хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. № 567н». <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-12.12.2018-N-875n/> [Order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 12, 2018 № 875n “On approval of the Procedure for the provision of medical care for diseases (conditions) for the treatment of which bone marrow transplantation (transplantation) and hematopoietic stem cells are used and amendments to the Procedure for the provision of medical care on the profile “surgery (transplantation of human organs and (or) tissues)”, approved by order of the Ministry of health of the Russian Federation of October 31, 2012 № 567n” (in Russ.)]
  15. Krivit W., Sung J.H., Shapiro E.G., Lockman L.A. Microglia: the effector cell for reconstitution of the central nervous system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Cell Transplant* 1995; 4: 385–392.
  16. Langereis E.J., den Os M.M., Breen C., Jones S.A., Knaven O.C., Mercer J. et al. Progression of Hip Dysplasia in Mucopolysaccharidosis Type I Hurler After Successful Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Bone Joint Surg* 2016; 98(5): 386–395. DOI: 10.2106/JBJS.O.00601
  17. 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. DOI: 10.1186/s13023-019-1027-3
  18. Wraith J.E. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 489–506. DOI: 10.1517/14656566.6.3.489
  19. Wynn R.F., Mercer J., Page J., Carr T.F., Jones S., Wraith J.E. Use of enzyme replacement therapy (Laronidase) before hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis I: experience in 18 patients. *J Pediatr* 2009; 154: 135–139. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.07.004
  20. Cox-Brinkman J., Boelens J.J., Wraith J.E., O'meara A., Veys P., Wijburg F.A. et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 17–21. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705401
  21. Tolar J., Grewal S.S., Bjoraker K.J., Whitley C.B., Shapiro E.G., Charnas L., Orchard P.J. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 531–535. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705934
  22. Orchard P.J., Milla C., Braunlin E., DeFor T., Bjoraker K., Blazar B.R. et al. Pre-transplant risk factors affecting outcome in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45: 1239–1246. DOI: 10.1038/bmt.2009.319
  23. Tolar J., Baker K.S., Orchard P.J. Hematopoietic stem cell transplantation for metabolic storage diseases. *Cellular Therapy and Transplantation* 2010; 2(7): 1–11. DOI: 10.3205/ctt-2010-en-000075.01
  24. Jacobson P., Park J.J., DeFor T.E., Thrall M., Abel S., Krivitt W., Peters C. Oral busulfan pharmacokinetics and engraftment in children with Hurler syndrome and other inherited metabolic storage diseases undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 855–861. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703010
  25. 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: 2601–2608.
  26. Peters C., Balthazor M., Shapiro E.G., King R.J., Kollman C., Hegland J.D. et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood* 1996; 87: 4894–4902.
  27. Souillet G., Guffon N., Maire I., Pujol M., Taylor P., Sevin F. et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1105–1117. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704105
  28. Whitley C.B., Belani K.G., Chang P.N., Summers C.G., Blazar B.R., Tsai M.Y. et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Med Genet* 1993; 46: 209–218. DOI: 10.1002/ajmg.1320460222
  29. Braunlin E.A., Stauffer N.R., Peters C.H., Bass J.L., Berry J.M., Hopwood J.J., Krivitt W. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92: 882–886. DOI: 10.1016/s0002-9149(03)00909-3
  30. Shapiro E.G., Lockman L.A., Balthazor M., Krivitt W. Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 413–429.
  31. Hite S.H., Peters C., Krivitt W. Correction of odontoid dysplasia following bone-marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H). *Pediatr Radiol* 2000; 30: 464–470.
  32. Field R.E., Buchanan J.A., Coppemans M.G., Aichroth P.M. Bone-marrow transplantation in Hurler's syndrome. Effect on skeletal development. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76: 975–981.

33. *Wraith J.E., Alani S.M.* Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. *Arch Dis Child* 1990; 65: 962–963.
34. *Schmidt M., Breyer S., Löbel U., Yarar S., Stücker R., Ullrich K. et al.* Musculoskeletal manifestations in mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11:93. DOI: 10.1186/s13023-016-0470-7
35. *Baker K.S., DeFor T.E., Burns L.J., Ramsay N.K., Neglia J.P., Robison L.L.* New malignancies after blood or marrow stem-cell transplantation in children and adults: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1352–1358.
36. *Bhatia S., Ramsay N.K., Steinbuch M., Dusenbery K.E., Shapiro R.S., Weisdorf D.J. et al.* Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3633–3639.
37. *Bhatia S., Francisco L., Carter A., Sun C.L., Baker K.S., Gurney J.G. et al.* Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007; 110: 3784–3792. DOI: 10.1182/blood-2007-03-082933
38. *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; 125:2164–2172. DOI: 10.1182/blood-2014-11-608075
39. *Storb R., Yu C., Barnett T., Wagner J.L., Deeg H.J., Nash R.A. et al.* Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1997; 89: 3048–3054.
40. *Боровкова А.С., Станчева Н.В., Разумова С.В., Паина О.В., Кожокаръ П.В., Рац А.А. и др.* Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с режимом кондиционирования сниженной интенсивности доз у пациентов с синдромом Гурлера. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2(3): 51–57. [Borovkova A.S., Stancheva N.V., Razumova S.V., Paina O.V., Kozhokar' P.V., Rac A.A. et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced
- dose intensity conditioning in patients with Hurler syndrome. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii* 2015; 2(3): 51–57 (in Russ.)]
41. *Киргизов К.И., Пристанскова Е.А., Сидорова Н.В., Константинова В.В., Пурбуева Б.Б., Финк О.С. и др.* Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с синдромом Гурлер – эффективность миелоаблативного кондиционирования. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2(3): 46–50. [Kirgizov K.I., Pristanskova E.A., Sidorova N.V., Konstantinova V.V., Purbueva B.B., Fink O.S. et al. Transplantation of hematopoietic stem cells in patients with Hurler syndrome – the effectiveness of myeloablative conditioning. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii* 2015; 2(3): 46–50 (in Russ.)]
42. *Боровкова А.С., Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В., Румянцев А.Г.* Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с синдромом Гурлер. *Доктор.Ру* 2016; 5(122): 40–44. [Borovkova A.S., Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V., Zubarovskaja L.S., Afanas'ev B.V., Rumjancev A.G. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with Hurler syndrome. *Doktor.Ru* 2016; 5(122): 40–44 (in Russ.)]
43. *Быкова Т.А., Боровкова А.С., Осипова А.А., Овечкина В.Н., Шевелева П.В., Наджафава 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): 51–58. [Bykova T.A., Borovkova A.S., Osipova A.A., Ovechkina V.N., Sheveleva P.V., Nadzhafava K.Yu. et al. Use of prevention of acute graft-versus-host response based on posttransplant cyclophosphamide in patients with non-malignant hematopoietic diseases and hereditary syndromes that have indications for allogeneic bone marrow transplantation. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* 2018; 17(2): 51–58 (in Russ.)]

Поступила: 04.07.19

Received on: 2019.07.04

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.