

Сучасні можливості діагностики та лікування хвороби Гоше

27 березня цього року в рамках 14-го Національного конгресу «Людина та ліки» відбулася Міждисциплінарна школа української академії педіатрії, в ході якої були розглянуті проблеми орфанних захворювань в Україні. Зокрема, лікар-педіатр Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України Яна Ігорівна Дороніна представила інформацію про сучасні можливості діагностики та лікування хвороби Гоше (ХГ).

Клінічний випадок

Дівчинка А., 6 р. Звернення за медичною допомогою зі скаргами на збільшення об'єму живота дитини, рецидивуючий петехіальний висип, носові кровотечі, втомлюваність, біль у ногах. Батьки відмічають поганий набір маси тіла та росту дитини, часті гострі респіраторні захворювання. Об'єктивно: синдром затримки фізичного розвитку, астеничний та геморагічний синдром, що, зокрема, проявлялося блідістю шкірних покривів і наявністю екхімозів та петехій на шкірі, а також гепатоспленомегалією (печінка +3 см, селезінка +11 см).

Дитина народилася від другої неускладненої вагітності, других фізіологічних положів у належний термін, з оцінкою за шкалою Апгар 8/9 балів, масою тіла 3700 г та зростом 57 см. Перебіг неонатального та грудного періоду без особливостей, сімейний анамнез не обтяжений.

З анамнезу захворювання відомо, що 5 років тому дитина хворіла на ГРЗ, із приводу чого було проведено загальний аналіз крові (ЗАК). Було виявлено ознаки залізодефіцитної анемії (рівень гемоглобіну (Hb) у крові був меншим за 100 г/л) та зниження рівня тромбоцитів до 150 тис./мл. Проте призначення препаратів заліза виявилось неефективним, а через 6 місяців батьки відзначили збільшення в об'ємі живота дитини, млявість та блідість шкірних покривів. При повторному ЗАК було виявлено панцитопенію (Hb 86 г/л, лейкоцити 3×10^9 /л, тромбоцити 29 тис./мл). Біохімічний аналіз крові показав незначне підвищення рівня лужної фосфатази до 300 ОД/л. Також було виявлено коагулопатію (зокрема протромбіновий час (ПЧ) склав 17,6 с). Окрім цього, у дитини спостерігалася гіперферитинемія – 480,7 нг/мл. При проведенні ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії органів черевної порожнини (УЗД ОЧП / КТ ОЧП) було підтверджено гепатоспленомегалію, виявлено дифузні зміни паренхіми печінки, а при доплерографії судин печінки та селезінки – початкові ознаки портальної гіпертензії.

Враховуючи скарги дитини на біль у ногах, було проведено двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію, яка показала наявність остеопенії легкого ступеня, та магнітно-резонансну томографію (МРТ) кульшових суглобів та стегнових кісток, де було відмічено розширення дистальних відділів трубчастих кісток по типу колби Ерленмеєра та початкові ознаки синовіту.

При проведенні серологічних досліджень було виключено наявність вірусів гепатиту С, В, ВІЛ, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна – Барр та токсоплазмозу, а при пункції кісткового мозку в пункційному матеріалі спостерігали наявність так званих клітин Гоше – «пінстих» великих клітин округлої форми з ексцентрично розташованим ядром.

Із підозрою на ХГ дитина була направлена в центр орфанних захворювань, де після подальшого обстеження було виявлено зниження активності бета-глюкозидази до 2,6 нмоль/год/мл (при нормі 5,1-9,5 нмоль/год/мл), підвищення активності хітотриозидози до 7293 нмоль/год/мл (при нормі 0-159 нмоль/год/мл), наявність 2 мутацій у гетерозиготному стані, діагноз було верифіковано.

Через рік після встановлення діагнозу, коли дитині виповнилося 7 років, розпочали

проведення патогенетичного лікування ХГ – ферментозамісну терапію (ФЗТ) із використанням внутрішньовенної інфузії іміглюцерази у дозі 30 ОД/кг 1 раз на 2 тижні.

При оцінці дитини через 3 роки після початку ФЗТ скарги відсутні, дитина емоційна, активна, об'єм живота зменшився, позитивна динаміка у фізичному розвитку, ознаки геморагічного синдрому відсутні, патології кістково-суглобової системи немає. Показники гемограми та розміри печінки і селезінки на тлі ФЗТ нормалізувалися. Відмічено позитивну динаміку основного маркера активності процесу – хітотриозидози, активність якої знизилася майже до 1000 нмоль/год/мл. Зберігалися лише початкові ознаки синовіту; порушення конфігурації кісток та ознаки остеопенії відсутні.

Отже, цей клінічний випадок демонструє класичний варіант перебігу ХГ типу I, при якому рання діагностика та вчасно розпочата ФЗТ забезпечили високу якість життя пацієнтки.

ХГ – прогресуюча хронічна мультисистемна патологія, яка зустрічається з частотою 1:40 000-60 000 (у популяції євреїв-ашкеназі – 1:1200) та характеризується вираженою гетерогенністю клінічних проявів і перебігу захворювання (Р.К. Mistry et al., 2012).

В основі ХГ лежить генетично детерміноване зниження активності фермента бета-глюкоцереброзидази, що призводить до накопичення субстрату глюкоцереброзиду (глюкозилцераміду) у лізосомах макрофагів. Заповнені ліпідами так звані клітини Гоше акумулюються в різних тканинах і органах, особливо в селезінці, печінці, кістковому мозку, легенях та мозку.

На момент встановлення діагнозу найчастішими проявами ХГ є абдомінальний дискомфорт або виражене збільшення об'єму живота, спричинені гепатоспленомегалією; тромбоцитопенія на тлі гіперспленізму, яка проявляється кровотечами, появою петехій, екхімозів, хронічною втомою на тлі анемії, підвищеною схильністю до розвитку інфекцій та сепсису внаслідок лейкопенії. Важливим, а іноді й першим симптомом ХГ, є прояви з боку кістково-суглобової системи, а саме затримка фізичного розвитку дитини, біль у ногах, кісткові кризи, деформації тощо. Ураження кістково-суглобової системи має прогресуючий характер. Так, демінералізація може призвести до остеопенії або остеонекрозу, які можуть мати серйозні довгострокові наслідки, наприклад, спровокувати розвиток компресії суглобів, переломи і хронічний біль.

Розрізняють 3 основних типи ХГ: не нейропатичний – тип I, гострий нейропатичний – тип II, хронічний нейропатичний тип – тип III.

Найрозповсюдженішим варіантом є тип I (більше ніж у 90% усіх випадків), який слід запідозрити при наявності наступних клінічних ознак: гепатоспленомегалії (рис. 1), часто безсимптомної; рідко розвивається портальна гіпертензія; панцитопенія на тлі гіперспленізму; скелетних проявів, зумовлених інфільтрацією кісткового мозку так званими клітинами Гоше, включають деформацію кісток у вигляді колб Ерленмеєра (рис. 2), кістковий біль та кризи.

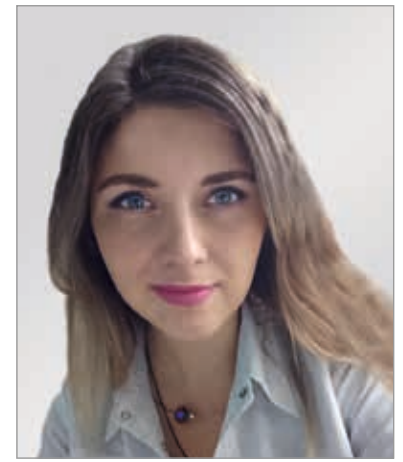
Гостра нейропатична ХГ (тип II) зустрічається рідко (1:500 000), дебютує у віці 3-5 міс. та характеризується наявністю проявів ураження нервової системи у вигляді страбізму, над'ядерного

паралічу погляду, порушення дихання, зниження смотального та ковтального рефлексів, дистонії, епілепсії, тризму, перерозгинання шиї. Сьогодні не існує ефективних методів лікування ХГ типу II, тому більшість дітей помирає в ранньому дитинстві, не доживши до 2 років.

ХГ типу III за поширенням та тяжкістю стану посідає проміжне місце між ХГ I та II типів. Дуже часто неврологічні симптоми проявляються значно пізніше, ніж органомегалія та інші прояви ХГ, тому такі пацієнти тривалий час можуть мати діагноз ХГ типу I. ХГ типу III має повільно прогресуючий перебіг, що часто призводить до летальних наслідків на другому або третьому десятилітті життя.

Діагностика ХГ передбачає проведення клінічного, морфологічного, біохімічного обстеження та молекулярно-генетичного дослідження. При ЗАК виявляють анемію, тромбоцитопенію та/або лейкопенію. При проведенні біохімічного дослідження крові характерним є високий рівень феритину, а при оцінці коагулограми – коагулопатія, на яку вказує подовження ПЧ. УЗД та МРТ печінки дозволяє виявити вогнищеві ураження й оцінити початковий об'єм органів, що необхідно для подальшого контролю ефективності ФЗТ. Денситометрія і УЗД є найбільш чутливими методами, які дозволяють виявити ураження кісток (остеопенію, інфільтрацію кісткового мозку) на ранніх стадіях. Дослідження функції нервової системи включають дослідження руху очей, додаткові нейроофтальмологічні тести, аналіз периферійного слуху, електроенцефалографію та нейропсихометрію. Хворим після спленектомії проводять доплерівську ехокардіографію.

Золотим стандартом діагностики ХГ, що дозволяє точно підтвердити діагноз, є ферментативний аналіз із визначення активності бета-глюкозидази в лейкоцитах периферійної крові, який в Україні здійснюється лише у Центрі орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ». Активність бета-глюкозидази визначають методом «сухої плями» крові (СПК). Ферментна діагностика біоматеріалу проводиться в ARCHIMED LifeScience GmbH Laboratories (Австрія) за рахунок ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», тому для пацієнтів діагностика безкоштовна. При цьому, якщо на тлі наявних клінічних ознак результат СПК негативний, повторний аналіз виконують у лейкоцитах крові. За умови зниженої активності ферменту проводиться молекулярно-генетична ДНК-діагностика для виявлення мутацій у гені глюкоцереброзидази. Допоміжним тестом при діагностиці ХГ є вимірювання активності хітотриозидози, яка разом із CCL18, тартрат-резистентною кислотою фосфатазою та ангіотензинперетворюючим ферментом є важливим маркером для оцінки успішності лікування ХГ. Враховуючи інвазивність пункції кісткового мозку та високу частоту отримання хибнонегативних результатів, на даний час проведення цього дослідження не обов'язкове для діагностики ХГ, утім може використовуватися для диференційної



Я.І. Дороніна

діагностики з іншими лімфопроліферативними захворюваннями.

Ефективним та безпечним методом лікування ХГ є пожиттєва ФЗТ рекомбінантною глюкоцереброзидазою. Для розробки тактики ведення пацієнтів залучаються фахівці різних спеціальностей, а призначення ФЗТ хворим із ХГ здійснюється комісійно, у встановленому порядку, згідно з наказом МОЗ України. Підбір дози препарату індивідуальний для кожного пацієнта, відповідно до його клінічного статусу. Потрібно пам'ятати, що переривання лікування або неоптимальний режим терапії може зумовити прогресування хвороби кісток або їх незворотне ураження.

Пожиттєва безперервна ФЗТ, що є золотим стандартом лікування хвороби Гоше I та 3 типів, більше ніж 20 років представлена іміглюцеразою (Церезим® 400 ОД*); також для лікування хвороби Гоше I типу використовують велаглюцеразу- α і таліглюцеразу- α . Дозу препарату підбирають індивідуально, відповідно до клінічного статусу пацієнта та його молекулярних показників. Протягом усього часу ФЗТ через кожні 6, 12 або 24 місяці проводиться клінічний, лабораторний та інструментальний моніторинг. Підтверджено, що лікування препаратом Церезим® 400 ОД призводить до зменшення гепатомегалії на 30-40% та спленомегалії на 50-60% (N.J. Weinreb et al., 2002). Протягом 4 років лікування як мінімум 70% пацієнтів успішно досягають мети терапії (N.J. Weinreb et al., 2008). Додатковими показниками ефективності препарату Церезим® (N. Weinreb et al., 2007; Andersson et al., 2008; Charrow et al., 2007) є:

- збільшення кількості тромбоцитів, рівня гемоглобіну, усунення залежності від гемотрансфузій;
- запобігання розвитку гепатоспленомегалії, портальної та легеневої гіпертензії;
- зменшення кісткових кризів і болю в кістках;
- відновлення нормального росту у дітей;
- досягнення оптимальної пікової кісткової маси у дітей;
- запобігання остеонекрозу, остеомієліту та інших кісткових ускладнень (за умови вчасного початку терапії);
- підвищення мінеральної щільності кісток;
- підвищення якості життя;
- покращення фізичного та психічного здоров'я пацієнтів із хворобою Гоше.

Окрім патогенетичної ФЗТ, ведення пацієнтів із ХГ передбачає проведення комплексного лікування, а саме – часткову або тотальну спленектомію, трансфузію еритроцитарної або тромбоцитарної маси, свіжозамороженої крові, призначення анальгетиків при болю у кістках, а за необхідності – оперативного втручання, зокрема остеосинтезу, ендопротезування суглобів тощо, призначення кальцію та вітаміну D.

Важливе значення при веденні пацієнтів із рідкісними прогресуючими захворюваннями має їх своєчасна діагностика, лікарі первинної ланки медичної допомоги повинні бути обізнаними щодо проявів цього захворювання. Це зумовлює необхідність підвищувати рівень підготовки медиків, впроваджувати освітні програми та підтримувати ініціативи стосовно тестування та скринінгу. Саме такі завдання поставила перед собою компанія «Санофі-Авентіс Україна». Так, у 2015 р. компанія підписала меморандум про взаєморозуміння з МОЗ України задля покращення діагностики орфанних захворювань шляхом впровадження інноваційних методів і підтримки розвитку системи охорони здоров'я в Україні в галузі рідкісних захворювань, зокрема і ХГ.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

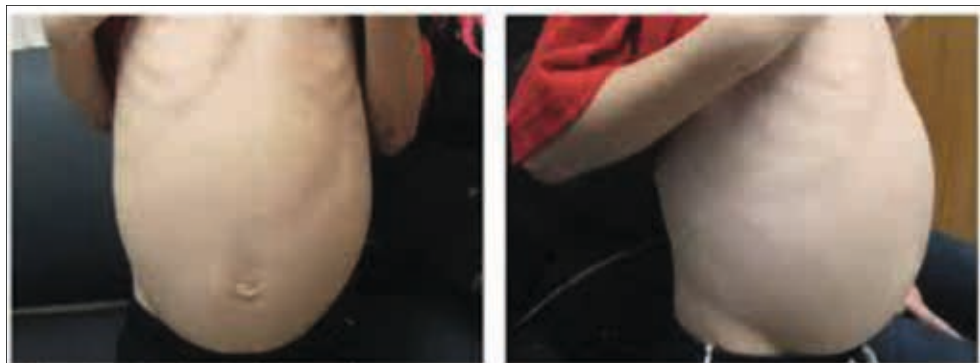


Рис. 1. Виразене збільшення живота при ХГ у зв'язку із органомегалією (S. Vergano, 2016)

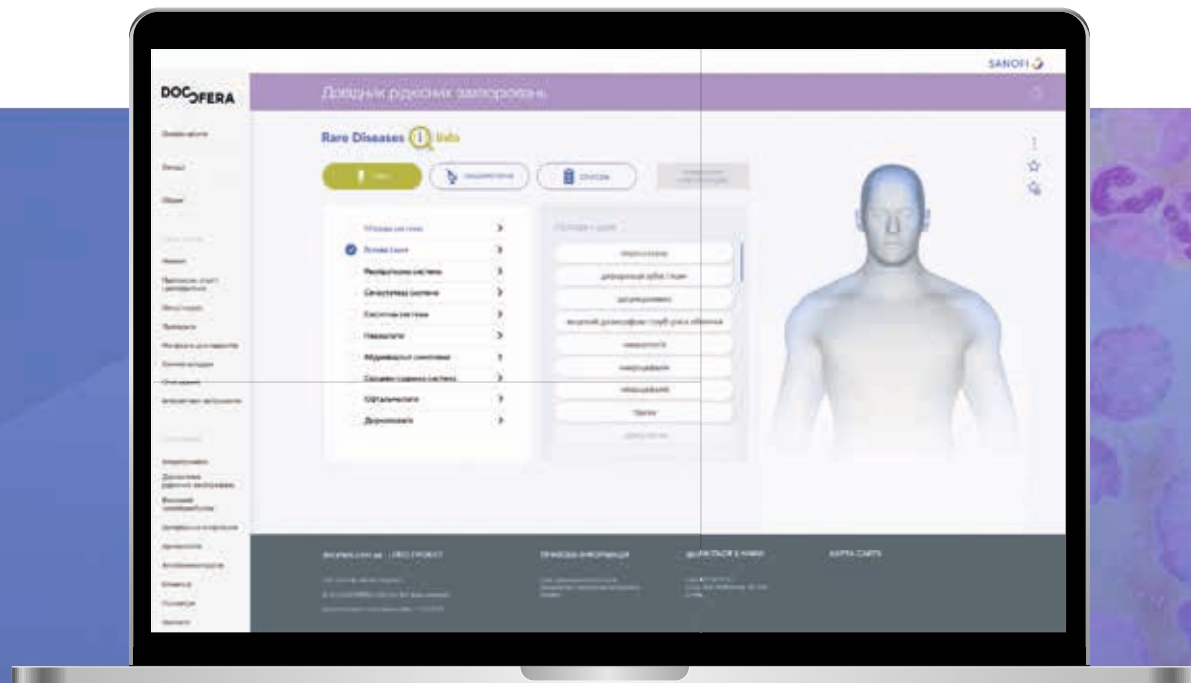


Рис. 2. Деформація стегнової кістки у вигляді колб Ерленмеєра (B. Oliver et al., 2020)

*Лікарський засіб Церезим® 400 ОД, порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій по 400 ОД, зареєстрований в Україні. Р.П. № UA/8659/01/02. Наказ МОЗ № 2205 від 31.10.2019

ДОВІДНИК РІДКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ,

який містить інформацію про 50 рідкісних захворювань



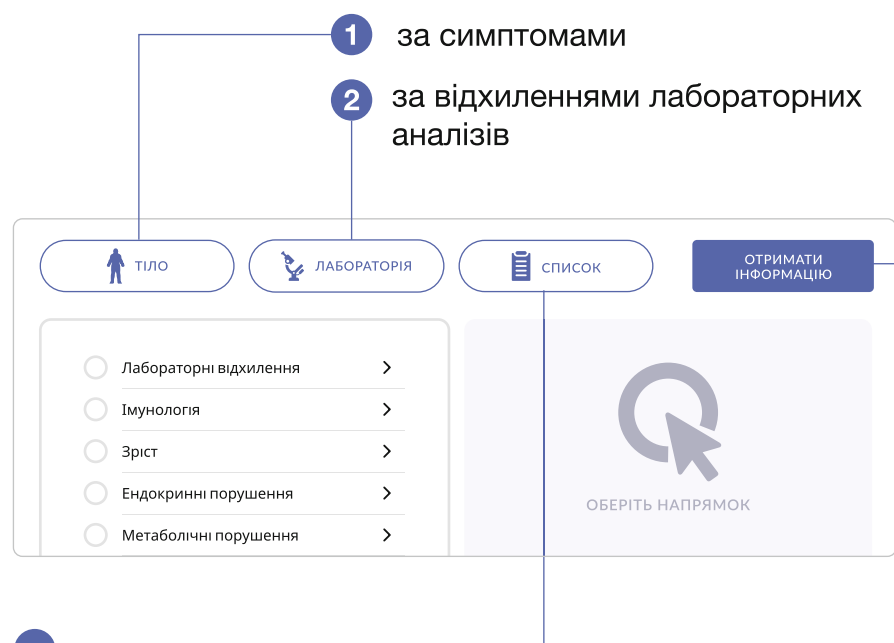
Довідник містить понад

90 симптомів, що можуть бути пов'язані з однією із лізосомних хвороб накопичення

Основна мета довідника

Поглибити Ваші знання про рідкісні захворювання як можливі причини звернення пацієнтів за медичною допомогою на основі ознак і симптомів, а також відхилень у показниках лабораторних аналізів.

Доступні два способи навігації довідником:



Якщо Ви вже знаєте назву рідкісного захворювання, про яке хотіли би дізнатися більше інформації, **виберіть його зі списку захворювань.**

Під час вибору одного із захворювань відобразиться весь список включно із симптомами, зображеннями, літературою і контактними даними медичного закладу, який надає допомогу в діагностиці даних захворювань.



За допомогою будь-якого зі способів Ви можете обрати симптоми, які зустрічаються при певному рідкісному захворюванні.

Натиснувши в довіднику кнопку **«Отримати інформацію»**, Ви отримаєте перелік лізосомних хвороб накопичення, відображених відповідно до обраних симптомів у порядку спадання.

← ПОВЕРНУТИСЯ ДО ДОВІДНИКА
НАЙБІЛЬШУ КІЛЬКІСТЬ ЗБІГІВ ЗА ЗАПИТОМ ЗНАЙДЕНО:

- GM1-гангліозид I типу
 - GM1-гангліозид II типу
 - Хвороба Данона
- ПОКАЗАТИ БІЛЬШЕ



Якщо ви хочете дізнатися більше про хвороби Гоше, Фабрі, Помпе чи мукополісахаридоз I типу, та їх діагностику, в довіднику наведені контактні дані представників ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», до яких можна звернутися для одержання спеціальних карт для проведення

безкоштовної лабораторної діагностики.



Відданість проблемі пацієнтів із рідкісними захворюваннями

Sanofi Genzyme спеціалізується на розробці спеціальних методів виявлення виснажливих хвороб, які часто складно діагностувати та лікувати, даючи надію пацієнтам і членам їхніх сімей.