

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИИ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.В. Зуб*, Е.В. Жуковская**

*Челябинский детский онкогематологический центр, Россия,

**Челябинская государственная медицинская академия, кафедра детских болезней № 2

Болезнь Гоше (БГ) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в структурном гене β -D-глюкоцереброзидазы, фермента, присутствующего в лизосомах всех типов тканей. Изменение структуры фермента в результате генных мутаций ведет к нарушению расщепления глюкоцереброзида, который накапливается в клетках всех тканей. При БГ выделяют три типа в зависимости от наличия неврологических признаков: ненейропатический; острый нейропатический; хронический нейропатический. В исследовании, диагностике и лечении БГ последовательно реализовались все методические подходы, присущие наследственным болезням обмена. Они включают анализ патологических метаболитов, дефектного фермента, мутантного гена, методы ферментзаместительной терапии, субстратподавляющей и генотерапии.

Ключевые слова: дети, болезнь Гоше, методы ферментзаместительной терапии.

Введение. Медицинская общественность ряда стран в 80-е годы минувшего столетия обратила внимание на редкие заболевания. Редкие или «орфанные» заболевания – это патология, которая встречается с незначительной частотой, жизнеугрожающая или хронически прогрессирующая, приводящая к смерти или инвалидности. В мировой практике разработаны количественные критерии редких заболеваний. В различных странах они варьируют от 1 на 1500–2500 человек населения страны.

В государствах Европейского союза (ЕС) насчитывается более 25 млн человек, страдающих разнообразными редкими заболеваниями, в России таких людей около 1,5 млн человек. В США, Японии, Сингапуре, Австралии, странах ЕС приняты законы, стимулирующие научные и производственные центры по разработке средств диагностики и лечения этих заболеваний [3].

Формулярным Комитетом Российской академии медицинских наук в декабре 2007 г. создана Профессиональная служба по редким заболеваниям, требующим дорогостоящего лечения, которая объединяет научных исследователей, врачей, менеджеров здравоохранения, провизоров и пациентов. Целью создания Профессиональной службы являлись общественный мониторинг за реализацией проекта по 7 редким нозологиям: гемофилия, муковисцидоз, гипопитарный нанизм, болезнь Гоше, миелолейкоз, рассеянный склероз после трансплантации органов и (или) тканей, оценка динамики качества жизни пациентов, их удовлетворенности ситуацией с лекарственным обеспечением и медицинской помощью в целом. В апреле 2008 г. результаты работы Профессиональной службы одобрены Президиумом РАМН. Было вынесено реше-

ние о подготовке проекта Государственной целевой программы по редким заболеваниям. Основные стратегические положения программы: централизация вопросов сложной диагностики в федеральных центрах и их филиалах, централизованное и персонализированное лекарственное обеспечение, индивидуальный мониторинг, специальные методы регистрации медицинских технологий, открытость программы [2].

Наиболее изученной среди редких лизосомальных болезней накопления является болезнь Гоше (БГ) Это генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента β -D-глюкозидазы и характеризуется накоплением клеток Гоше в костном мозге, печени, селезенке, головном мозге и других органах. Впервые описание болезни Гоше опубликовано Р. Gaucher в 1882 г. [3, 4, 8]. Деление БГ на три типа основывается на присутствии (1 тип) или отсутствии (типы 2 и 3) неврологических симптомов. Клинические фенотипы встречаются с различной частотой. Самыми частыми является тип 1 БГ (частота 1:40000 до 1:60000 в разных популяциях), типы 2 и 3 встречаются реже (примерно 1:100000). Заболевание одинаково часто встречается у лиц обоего пола. Самая многочисленная когорта пациентов включает детей до 10 лет.

В качестве основных диагностических методик при БГ используются: измерение активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах; молекулярно-генетический анализ. Контроль за эффективностью проводимой терапии проводится по определению уровня хитотриазидазы в сыворотке.

Результаты молекулярно-генетического анализа в мире демонстрируют возможную концен-

трацию отдельных мутаций в различных этнических группах. Частота специфических мутантных аллелей варьирует в разных популяциях [1]. Наиболее частые мутации N370S, L444P, 84-85insG и IVS2+1G→A составляют более 96 % мутантных аллелей у больных евреев ашкенази и менее 75 % мутантных аллелей у больных других национальностей. В Японии среди больных с болезнью Гоше не выявлено мутаций N370S и с.84-85ins G, а наиболее частыми являются мутации L444P и F213I [4, 8]. В португальской популяции больных мутация N370S составляет 63 % мутантных аллелей, часто встречаются 2 редкие мутации – G377S и N396T. В Швеции часто встречается 3 тип болезни Гоше, больные являются гомозиготами по точечным мутациям L444P.

Имиглюцераза показана для использования в качестве пожизненной ферментной заместительной терапии больных с подтвержденным диагнозом болезни Гоше типов 1 и 3, у которых имеются клинически значимые не-неврологические проявления болезни [5, 6].

Терапия имиглюцеразой оказывает такое же действие, как и природный фермент, представляя источник действующей глюкоцереброзидазы в клетке, где есть ее дефицит, и снижает накопление глюкоцереброзида. Под действием имиглюцеразы про-

исходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. В связи с гетерогенностью болезни Гоше доза Церезима для каждого пациента должна подбираться индивидуально. Доза может повышаться или снижаться, в зависимости от успешности достижения клинических целей на основании оценки клинических проявлений [7, 8].

Цель работы: оценить клинические особенности пациентов с болезнью Гоше Челябинской области на фоне применения ферментозаместительной терапии.

Материалы и методы. В работу включено 11 пациентов с болезнью Гоше, зарегистрированных на территории Челябинской области; клинический метод (учитывая проспективный характер наблюдения в течение 30 лет, исследование носит продольный характер); биохимический метод исследования (измерение активности β -D-глюкозидазы и хитотриозидазы); гистологический метод исследования.

Результаты обследования. Всего за 30-летний период наблюдения в детском онкогематологическом центре г. Челябинска наблюдалось 11 детей. Средний возраст на момент диагностики 4 года. Клинический фенотип гетерогенен, но ни одного случая с нейропатическими проявлениями не заре-

Клинические особенности пациента с болезнью Гоше на фоне терапии

Дата	Клинические особенности	Паренхиматозные органы		Показатели крови		Костные изменения	Хитотриозидаза (норма до 200 нМ/мг/ч)	Лечение
		Печень, см	Селезенка, см	Нб, г/л	Тц, тыс.			
1985 г. (2 года)	Диагноз установлен: в пунктате костного мозга клетки Гоше; гепатоспленомегалия; тромбоцитопения	+ 4	+ 6	108	84	На рентгенографии в дистальных диафизах бедренных костей – широкие полосы просветления	Не определялась	Заместительная и симптоматическая терапия
1990 г. (7 лет)	Контрольное обследование в ГНЦ РАМН г. Москва. Диагноз болезни Гоше подтвержден; рентгенологические изменения бедренных костей	+ 4	+ 6	80	75	На рентгенографии очаги деструкции в нижней трети обоих бедер	Не определялась	Заместительная и симптоматическая терапия
1995 г. (12 лет)	Сохранение гематоспленомегалии, анемии, тромбоцитопении	+ 4	+ 6	82	72	Прежние	Не определялась	Заместительная и симптоматическая терапия
2003 г. (20 лет)	Наращение анемии	+ 4	+ 6	37	77	Прежние	Не определялась	Заместительная и симптоматическая терапия
2007 г. (24 года)	Положительная рентгенологическая динамика бедренных костей, определение уровня хитотриозидазы, назначение церезима в декабре	+ 4	+ 7	88	78	На рентгенографии очаги деструкции в нижней трети обоих бедер не определяются	13968 нМ/мг/ч	Церезим из расчета 25 ед./кг х 2 раза в месяц
2009 г. (26 лет)	Улучшение гематологических показателей	+ 4	+ 7	125	170	Нет	Не определялась	Церезим из расчета 25 ед./кг х 2 раза в месяц

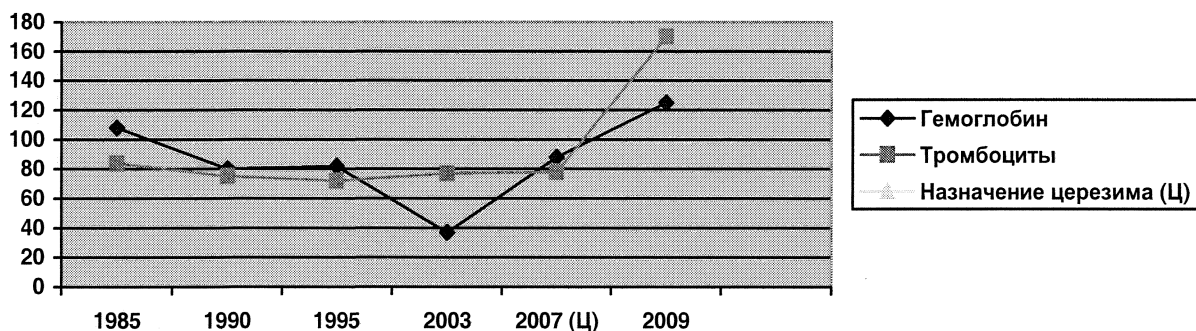


Рис. 1. Уровень гематологических показателей

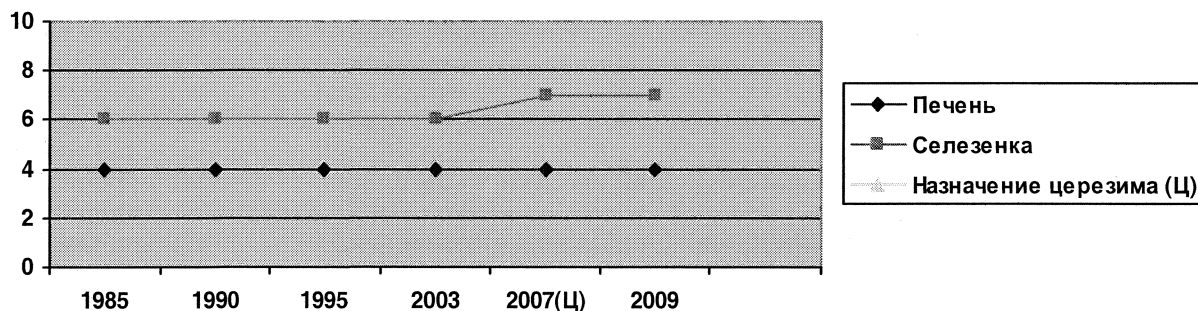


Рис. 2. Уровень паренхиматозных органов

гистрировано. Большинство пациентов было обследовано в медико-генетическом центре РАМН и им подтвержден 1 тип болезни Гоше. Частота этого наследственного заболевания 1:100000, что ниже общепринятых показателей почти на половину. Этот факт, как и отсутствие пациентов со 2 и 3 типами болезни Гоше также свидетельствует о существенных дефектах диагностики данной патологии. Учитывая высокий индекс межнациональной ассимиляции на территории Урала, не представляется возможным достоверно подтвердить принадлежность пациентов к этнической группе евреев ашкенази.

Клинический пример:

Пациент Е 75.2/01

В июле 1985 года обследован в Челябинской областной детской клинической больнице, выставлен диагноз: Болезнь Гоше 1 типа (см. таблицу). Диагноз подтвержден в НЦЗД РАМН в 1990 году.

Получал симптоматическую и заместительную терапию.

В ноябре 2007 года впервые проведено исследование активности ферментов β -D-глюкозидазы, которая составила 1,2 нМ/мг/ч (резко снижена), хитотриазидазы – 13968,0 нМ4МУФ/мл/ч (резко повышена). С 1 полугодия 2008 года проводится ферментная заместительная терапия препаратом Церезим в дозе 25 ед./кг массы тела внутривенно, капельно 1 раз в 2 недели. Аллергической реакции на препарат не отмечалось. Было выявлено, что применение Церезима привело к улучшению гематологических и костных показателей (рис. 1, 2). На фоне проводимой терапии показатели хитотриазидазы больше не определялись.

Таким образом, диагностика болезни Гоше

требует проведения комплексного обследования, которое позволяет правильно установить диагноз, а значит назначить терапию на ранней стадии заболевания и улучшить качество жизни детей с данной патологией.

Литература

1. Букина, Т.М. и др. // Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии, 2004. – Т. 3, № 4. – С. 36–42.
2. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев, М.Д. Бриллиант. – М., 1985. – С. 157–351.
3. Соколов, А.А. Редкие заболевания и сиротские медицинские технологии / А.А. Соколов. – СПб., 2008. – <http://www.pharmvestnik>.
4. Type 1 Gaucher disease: Molecular, biochemical, and clinical characterization of patients from northern Portugal / O. Amaral, L. Lacerda, R. Santos et al. // Biochem Med Metab Biol, 1993. – V. 49. – P. 97–107.
5. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease / E. Beutler, T. Gelbart, W. Kuhl et al. // Blood, 1992. – V. 79. – P. 1662–1666.
6. Eto, Y. Clinical and molecular characteristics of Japanese Gaucher disease / Y. Eto, H. Ida // Neurochem Res, 1999. – V. 24. – P. 207–211.
7. Erikson, A. Neuronopathic forms of Gaucher's disease / A. Erikson // Presented at the First Workshop of European Working Group on Gaucher's Disease, October 13–16, 1994. – Trieste, Italy, 1994.
8. Gaucher Registry Annual Report, 2004. – V. 5–10. – P. 4–12.

Поступила в редакцию 11 октября 2009 г.