



Орфанные заболевания в детском возрасте. Болезнь Гоше

Темой очередного круглого стола по актуальным проблемам в медицине стали орфанные заболевания в детском возрасте. Во время дискуссии эксперты детально обсудили болезнь Гоше — редкое наследственное заболевание обмена веществ, вызванное недостатком фермента, который отвечает за расщепление жиров.

Участниками дискуссии стали *Елена Сергеевна Лапотентова*, врач — детский онколог-гематолог приемного отделения (с инфекционной палатой) (заведующая)/куратор болезни Гоше ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», *Александра Александровна Ретровская*, врач лучевой диагностики кабинета МРТ ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», *Елена Константиновна Филипович*, заведующая 1-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», главный внештатный детский невролог Комитета по здравоохранению Мингорисполкома, *Елена Анатольевна Калинина*, заместитель директора по медицинской генетике ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», *Ирина Всеволодовна Наумчик*, ведущий научный сотрудник РНПЦ «Мать и дитя», *Ирина Александровна Тарасюк*, врач —

клинический фармаколог УЗ «3-я детская городская клиническая больница», главный внештатный клинический фармаколог Комитета по здравоохранению Мингорисполкома, *Николай Ефимович Хейфец*, заведующий лабораторией стратегического развития здравоохранения ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения», *Марина Михайловна Сачек*, главный редактор журнала «Здравоохранение. Healthcare», д. м. н., профессор кафедры организации здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Модератором круглого стола выступила *Ирина Владимировна Жевнеронок*, заведующая 2-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», главный внештатный специалист по наследственным нервно-мышечным заболеваниям у пациентов до 18 лет Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Она отметила, что орфанными являются заболевания, которые встречаются с частотой не более 1 случая на 10 000 населения. Вместе с тем одно из последних исследований с оценкой глобальной распространенности редких (орфанных) заболеваний в мире, проведенное с анализом



международной базы Orphanet, показало, что в мире от этих заболеваний могут страдать порядка от 223 до 446 млн людей. На сегодняшний день создано множество препаратов, которые помогают остановить прогрессирующее течение орфанных заболеваний, и число лекарственных препаратов продолжает расти. С каждым годом диагностические технологии увеличиваются и совершенствуются, поэтому врачи-педиатры и врачи-специалисты должны быть информированы об особенностях течения тех орфанных заболеваний, которые мы можем остановить, тем самым улучшив качество жизни пациентов. В последнее время орфанные заболевания, большинство из которых приводят к инвалидности в детском возрасте, находятся под более пристальным вниманием медиков. Одним из них является болезнь Гоше.

Об истории болезни Гоше, первых случаях заболевания в Беларуси рассказала **Елена Сергеевна Лапотентова**:

— Это заболевание с более чем столетней историей. Французский врач Филипп Чарльз Эрнест Гоше в 1882 г. описал случай увеличенной селезенки у женщины 32 лет, которая с детства страдала от анемии, кровотечений, различных инфекционных осложнений. На вскрытии он обнаружил в селезенке необычно большие клетки и расценил их как злокачественные эпителиальные клетки. Спустя 20 лет после подробного описания врачом Натаном Бриллоном клинической картины прижизненно у пациента со спленомегалией заболевание было названо болезнью Гоше. 1955 г. ознаменовался открытием лизосом бельгийским биохимиком Кристианом де Дювом, который в последующем был удостоен Нобелевской премии за данное открытие. Только в 1965 г. было выяснено, что накопление глюкоцереброзида происходит вследствие недостаточности фермента кислой β -D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы). Лечение в 1991 г. пациентов с болезнью Гоше типа I и III с применением ферментозаместительной терапии стало настоящей революцией. Это было исполнение мечты врача Роско Брэди, который впервые выразил эту концепцию в 1966 г., через год после определения врожденного дефицита глюкоцереброзидазы в качестве этиологии заболевания. Тем не менее потребовалось более 25 лет интенсивных исследований для получения фермента из плаценты человека.

В Беларуси диагноз «болезнь Гоше» впервые был поставлен пациентке в 1965 г., когда в удаленной селезенке были обнаружены клетки, подобные клеткам Гоше; в последующем диагноз был подтвержден лабораторно. Знаменательным также стал апрель 1981 г.: в лаборатории под ру-

ководством Геннадия Лазаревича Цукермана в Могилевском областном лечебно-диагностическом центре пациенту был впервые определен фермент кислая β -D-глюкозидаза, таким образом точно определена болезнь Гоше. Первый пациент с этим заболеванием стал получать ферментозаместительную терапию в 1999 г. благодаря Европейской программе доступности церезима (фирма Genzyme®) в Детском мемориальном институте здоровья (Варшава), с 2002 г. лечение продолжено в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии. Гуманитарная программа завершилась в 2025 г., но лечение продолжается. Сейчас этот 33-летний молодой человек абсолютно реализован, самодостаточен, активен. На данный момент в Республике Беларусь проживают 33 пациента с болезнью Гоше, 8 из них — дети.

Болезнь Гоше — одна из частых форм наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности фермента кислой β -D-глюкозидазы — лизосомного фермента, участвующего в расщеплении глюкоцереброзида — составной части остатков мембран стареющих клеток крови (лейкоцитов, эритроцитов) на глюкозу и керамид. В результате нерасщепленный продукт — глюкоцереброзид — накапливается в лизосомах макрофагов ретикулоэндотелиальной системы с образованием клеток Гоше. Болезнь Гоше — панэтническое заболевание, одинаково часто встречается среди лиц как женского, так и мужского пола. Выделяют три типа болезни в зависимости от отсутствия или наличия поражения центральной нервной системы (ЦНС): тип I — ненейропатический, без поражения ЦНС; тип II и III — нейропатический, с поражением ЦНС.

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген β -D-глюкозидазы картирован на хромосоме 1 (1q21). В настоящее время описано более 400 различных мутаций в гене. Диагностика основывается на определении активности фермента кислой β -D-глюкозидазы в лейкоцитах или фибробластах кожи пациента, проведении молекулярно-генетического исследования с целью определения мутации, также на определении активности хитотриозидазы в плазме (сыворотке) крови и определении гексаилсфингазина (Lyso-Gb-1) в сухих каплях крови. Важную роль играет молекулярно-генетическое исследование, которое позволяет понять, какой тип болезни Гоше у пациента: мутация N370S (N409S, новая номенклатура) в гомозиготном/гетерозиготном состоянии встречается у пациентов с типом I болезни Гоше. Мутация L444P (L483P) в гомозиготном состоянии чаще

встречается при типе III. Мутации H255Q (H294Q)/D409H (D448Q) в гомозиготном состоянии ассоциируются с типом II болезни Гоше. Помимо этого проводятся дополнительные исследования: УЗИ органов брюшной полости, сердца, МРТ брюшной полости с целью определения объема печени и селезенки, МРТ костей нижних конечностей с целью определения состояния костной ткани, лабораторные исследования, позволяющие определить степень и выраженность поражения органов и тканей.

Одинаково ли протекает заболевание? Есть ли разница в клинической картине? Болезнь Гоше типа I имеет различные проявления: от бессимптомного течения заболевания до выраженных клинических проявлений. Бессимптомных пациентов мы можем найти в семье, где уже есть ребенок с болезнью Гоше. Пациенту с выраженными клиническими проявлениями (гепатоспленомегалия, цитопенический синдром, выраженное истощение, развитие тяжелых осложнений в виде кровотечений, патологических переломов костей, формирование вторичных артрозов) диагноз заподозрят раньше. Проблема возникает с пациентами, у которых есть умеренные проявления заболевания: невыраженная гепатоспленомегалия, цитопенический синдром. Примерно у 5 % пациентов может отсутствовать спленомегалия, но есть выраженные костные проявления. И эти пациенты в большинстве случаев диагностируются более длительный период времени. Чем раньше проявляются клинические симптомы заболевания, тем тяжелее протекает болезнь, поэтому принято считать, если диагноз «болезнь Гоше» установлен в детском возрасте, то течение заболевания будет тяжелее. Тип I, ненейропатический, является самым частым вариантом заболевания. По данным международного регистра болезни Гоше, он составляет 92 % от общего числа пациентов. Тип II, острый нейропатический, встречается у детей до 1 года (проявления заболевания могут быть как сразу после рождения, так и после 3—5 мес. жизни), отличается прогрессирующим развитием неврологических симптомов, ведущим к летальному исходу. Тип III, хронический нейропатический, объединяет детей, у которых первые проявления — окуломоторная апраксия, затем нарастают гепатоспленомегалия и цитопенический синдром, ближе к 10 годам наблюдаются неврологические проявления (миоклонии, приступы по типу эпилептических и т. д.).

Опытном наблюдения пациента с неврологическими проявлениями болезни Гоше поделилась **Елена Константиновна Филипович:**

— По данным исследований, в мире насчитывается менее 10 000 таких пациентов. За 30-лет-

ний опыт работы я видела только одного человека с болезнью Гоше типа II, у которого проявлялись неврологические симптомы. Этот ребенок родился пятым в семье. Все другие дети были здоровы. Из клинической картины — судороги в раннем возрасте, повторные респираторные инфекции, а после и окуломоторная апраксия. Сперва окуломоторная апраксия расценивалась специалистами как сходящееся косоглазие, которое стало заметным в возрасте 5—6 мес. Постепенно возникла и выросла мышечная спастичность, появились выраженные бульбарные нарушения, тризм, стали возникать эпизоды апноэ, затем развилась кома. Был поставлен диагноз «болезнь Гоше, тип II (острый нейропатический)». Прогрессирующее течение заболевания быстро привело к летальному исходу в возрасте до 1 года. У детей с болезнью Гоше, если мы говорим про тип III, заболевание протекает не так агрессивно. Элементы окуломоторной апраксии появляются достаточно рано. Они длительное время могут оставаться единственным проявлением заболевания. Характерно возникновение генерализованных миоклоний, которые постепенно нарастают, а также генерализованных тонико-клонических судорожных припадков, резистентных к противосудорожной терапии. Поэтому в случаях наличия у пациентов фармакорезистентной эпилепсии, особенно с приступами миоклонического характера, необходим мультидисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи. Стоит направить пациента для проведения медико-генетического консультирования для исключения каких-либо наследственных нарушений обмена. При возможности подбора и назначения специфической терапии не только улучшается состояние пациента, но и постепенно происходит регресс патологической симптоматики.

И. В. Жевнеронок также поинтересовалась, какие рекомендации можно дать молодым специалистам и врачам педиатрического профиля для правильной диагностики. На вопрос ответила **Е. С. Лапотенцова:**

— Заподозрить болезнь Гоше бывает непросто: она может дебютировать в любом возрасте, клинические проявления разные. Однозначно не следует игнорировать жалобы родителей, тщательно собирать анамнез, проводить осмотр пациента. Красные флаги: гепатоспленомегалия, что может проявляться увеличением живота, в общем анализе крови снижение в первую очередь уровня тромбоцитов, а также наличие анемии, жалобы на боли в костях, задержку роста, развитие аваскулярных некрозов, необоснованные травмой переломы, снижение минеральной плотности костной ткани. Что следует однозначно знать молодым специалистам:

при наличии тромбоцитопении на педиатрическом осмотре нужно обязательно пальпировать печень и селезенку, и осмотр лучше подкрепить проведением УЗИ органов брюшной полости с определением объема селезенки. Если есть возможность, следует определить уровень ферритина.

О существующих инструментальных диагностических методах исследования данного заболевания рассказала **Александра Александровна Ретровская**:

— Диагностика болезни Гоше основана на совокупности ряда методов: биохимического анализа (определение низкой активности фермента β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах), молекулярно-генетического анализа (выявление мутаций в гене *GBA*) и инструментальных исследований (УЗИ, МРТ или рентген для оценки состояния органов и костей). Для постановки диагноза врачи учитывают и клинические симптомы, такие как спленомегалия, гепатомегалия, скелетные аномалии.

С учетом поражения органов-мишеней при болезни Гоше существует достаточно широкий спектр диагностических возможностей. Но определенные методы более информативны. Некоторые помогают сориентироваться, есть ли патологические изменения, но не подходят для динамического наблюдения за пациентом. Например, принимая во внимание такое очень частое проявление заболевания, как увеличение печени и селезенки, на этапе ранней диагностики можно провести УЗИ, выявить, что есть изменения размеров или структуры. Но ультразвуковой метод не позволяет достоверно оценить объем органов, что очень важно для этих пациентов, поскольку органы неправильной формы часто увеличиваются неравномерно. Бывает, что нижний полюс селезенки спускается вплоть до малого таза, и при ультразвуковой диагностике достоверно измерить ее объем невозможно. В этом случае более важно сделать МРТ или, если нет такой возможности, то компьютерную томографию. При этих исследованиях на рабочей станции врача с использованием специализированного программного обеспечения существует возможность достоверно измерить объем, когда обводится контур органов и компьютер автоматически подсчитывает объем обведенной области. Это будет более достоверно, чем использование различных формул.

Для пациентов с болезнью Гоше очень важно точное определение объема печени и селезенки, поскольку, учитывая динамику изменения объемов органов на фоне ферментной заместительной терапии, мы можем оценить ее эффективность, при необходимости скорректировать дозу назначаемого препарата. Также при этих исследованиях можно выявить очаговые изменения. Более чув-

ствительным методом для оценки структурных изменений органов является МРТ.

Могут встречаться такие специфические проявления заболевания, как гошеромы, когда происходит скопление клеток Гоше по типу псевдоопухолей в органах, чаще всего в селезенке. Иногда могут встречаться очаги экстрамедуллярного гемопоэза, но это редкое явление. Необходимо помнить, что при болезни Гоше очаговые изменения в селезенке и особенно в печени могут быть иной природы. Гошеромы в печени — это, скорее, диагноз-исключение. И при обнаружении очаговых изменений прежде всего необходимо исключить другие процессы, такие как гемангиомы, фокальная нодулярная гиперплазия, аденомы, узлы регенерации, кисты, а также злокачественные опухолевые образования, метастазы и др. Необходимо помнить, что у пациентов с болезнью Гоше, особенно у взрослых, повышен риск гепатокарциномы, поэтому очень важно диагностировать очаговые изменения и уточнять их природу.

Также при вышеуказанных исследованиях может быть выявлено увеличение лимфоузлов, что является нечастым проявлением заболевания. Еще одним редким проявлением болезни, как правило, у больных, которые перенесли спленэктомию, а также при типе III, может быть поражение легочной ткани. Заподозрить изменения можно по классической рентгенограмме органов грудной клетки. Компьютерная томография дополняет рентгенограмму, позволяет более детально оценить изменения легочной ткани, а также в средостении, где могут быть выявлены увеличенные лимфатические узлы.

Поражение костей является одним из основных проявлений заболевания и, по данным исследований разных авторов, наблюдается у 70—100 % пациентов с болезнью Гоше типа I. Преимущественно поражаются длинные трубчатые кости и позвоночник.

Поражение костно-суставной системы зачастую является основной клинической проблемой при болезни Гоше типа I, определяет тяжесть течения заболевания и качество жизни пациентов.

Для оценки изменений костной ткани очень важно проведение МРТ в полном объеме. Да, существуют более доступные, дешевые методы исследования костей, но они не покажут полную картину. Например, классическая рентгенография имеет очень низкую информативность для пациентов с болезнью Гоше, но ее можно использовать для оценки костных повреждений, исключения переломов. При МРТ мы можем неинвазивно оценить состояние костного мозга, увидеть патологическую инфильтрацию, характерную для болезни Гоше, такие осложнения, как остеонекрозы. МРТ

позволяет диагностировать изменения еще до рентгенологической стадии.

Очень важно проведение МРТ костей в полном объеме для определения распространенности процесса. Существуют разные шкалы оценки распространенности инфильтрации. Для оценки по шкале Дюссельдорфа необходимо исследовать всю нижнюю конечность, то есть бедро, включая тазобедренный и коленный суставы, голень, в том числе голеностопный сустав, с последующей оценкой распространенности инфильтрации в баллах, что позволяет определить степень поражения и ориентироваться на полученный результат при динамическом наблюдении. При невозможности выполнить сканирование всей конечности необходимо использовать модифицированную шкалу оценки. Она предполагает исследование бедренной кости с захватом тазобедренного и коленного суставов и верхней трети голени — это минимальный объем исследования. Обязательно должно быть выполнение трех последовательностей T1, T2, T2 с жироподавлением в коронарной проекции и с небольшим шагом в 3—4 мм. При этом мы можем выявить обратимые изменения (такие как инфильтрация костного мозга, отек), и необратимые (медуллярные и кортико-медуллярные остеонекрозы, вторичные артрозы, очаги остеолиты, остеосклероза, гошеромы, патологические переломы, деформация костей, в том числе по типу колб Эрленмаера).

Повторюсь, очень важно выполнять обследование костей в полном объеме с обязательной оценкой по шкалам при первичном обследовании и при динамическом наблюдении. Изменение или увеличение балла скажет лечащему врачу о том, адекватно ли назначено лечение, правильно ли подобрана доза, стоит ее увеличить, сохранять или уменьшать.

Подытожу, необходимо проведение на этапе диагностики и в дальнейшем для динамической оценки эффективности ферментозаместительной терапии в обязательном порядке: МРТ или КТ органов брюшной полости с обязательным подсчетом объема органов; МРТ нижних конечностей целиком (бедренная + голени) или МРТ бедер с захватом тазобедренных и коленных суставов и верхней трети голени, с использованием трех импульсных последовательностей (T1, T2, T2 Stir в сог проекции) с определением распространенности инфильтрации (по шкале Дюссельдорфа или модифицированной шкале Дюссельдорфа). Также желательно проведение МРТ позвоночника (для оценки инфильтрации костного мозга), при необходимости Р-графии/КТ органов грудной клетки.

Если мы говорим о динамике, то примерно через какой период времени мы должны направить

пациента на повторный осмотр? В плановом порядке — каждые 12—24 мес.

Еще хочу добавить, что для более достоверного определения инфильтрации костного мозга желательно определять в процентах количество жира в костях (то есть жирового костного мозга). Для этого существует специальное программное обеспечение МР-томографов (более расширенный функционал на основе метода Dixon), которое, к сожалению, не входит в базовый набор программ томографа. Это программное обеспечение позволяет количественно оценить содержание жира и железа в разных тканях, что важно не только для пациентов с болезнью Гоше, но и для пациентов с накоплением железа в тканях (с гемохроматозами, а также перенесшим большое количество гемотрансфузий), пациентов с жировыми гепатозами и других групп. Поэтому желательно при приобретении новых МР-томографов включать эту функцию в пакет приобретаемых программ.

Е. С. Лапотенцова также ответила на вопрос о случаях костного криза при болезни Гоше:

— Для болезни Гоше характерны костные кризы, которые в большинстве случаев развиваются спонтанно, но могут начинаться и после перенесенной вирусной инфекции. Костные кризы сопровождаются мучительными болями, могут быть гиперемия и болезненность в области суставов, резкое снижение двигательной активности. Также может наблюдаться повышение температуры как до субфебрильных цифр, так и свыше 38 °С. На высоте криза отмечаются лейкоцитоз и повышенное СОЭ. Продолжительность криза — от 12—36 ч до 5—10 сут. Кризы могут обуславливаться инфарктами в трубчатых костях (чаще в дистальных отделах бедренных костей, проксимальных отделах большеберцовых и плечевых костей). Клиническая картина похожа на остеомиелит, что приводит к ложному диагнозу.

В нашей практике был ребенок с костными кризами. В возрасте 5—7 лет его периодически беспокоили боли в костях, субфебрильная температура. Пациент неоднократно осматривался педиатром, хирургом (проводилась рентгенография, патологии не обнаружено). При осмотре ревматологом поставлен диагноз «реактивный артрит» (получал лечение). В 12 лет после перенесенной вирусной инфекции стали беспокоить сильные боли в правой голени, субфебрильная температура, госпитализирован по месту жительства, болевой синдром купировать не удалось. Переведен в Минскую областную детскую клиническую больницу с диагнозом «остеомиелит правой большеберцовой кости». Проведена пункция кости, гной не получен. Назначена инфузионная и антибактериальная

терапия, боли прошли. Лечащий врач обратил внимание на изменения в общем анализе крови: легкое снижение гемоглобина, СОЭ — 56 мм/ч. С диагнозом «острый лейкоз» ребенок консультирован в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Проведена костномозговая пункция, обнаружены клетки, подобные клеткам Гоше.

Проведено генетическое консультирование, дообследование, установлен диагноз «болезнь Гоше типа I». После назначения ферментозаместительной терапии (имиглуцераза, церезим) костные кризы больше не повторялись. Но необходимо отметить, что печень и селезенка у ребенка не пальпировались, на УЗИ органов брюшной полости объем селезенки был увеличен в 3 раза.

В адрес *Е. С. Лапотнтовой* от модератора прозвучало еще несколько вопросов: «Очень часто бывает так, что в дебюте заболевания нет сразу всей симптоматики, она развивается постепенно. Например, педиатр выявил устойчивую анемию, которая не корректируется препаратами железа. Обнаруживается увеличение печени, селезенки. Но пациента не направили вовремя на дальнейшую диагностику, не назначили ферментную заместительную терапию. Через какое время появляется и другая симптоматика? Сколько времени может занять этот процесс? Недели, месяцы или годы? И какие существуют лекарственные препараты для проведения ферментной заместительной терапии в нашей стране?»

— Диагностика болезни Гоше может стать сложной задачей для врачей, не специализирующихся на этом заболевании в связи с их недостаточной осведомленностью о ранних признаках и симптомах болезни, а также с постановкой неправильного диагноза. По данным исследователей, в среднем постановка диагноза болезни Гоше занимает 7—10 лет, а иногда более длительный период. Абсолютно невозможно предсказать, сколько пройдет времени от первых клинических проявлений, которые обнаружил врач, до развития выраженного цитопенического синдрома, гепатоспленомегалии. У каждого пациента по-разному. Есть дети, у которых были легкая анемия или тромбоцитопения, легкая гепатоспленомегалия, и данные состояния расценивали как проявления гепатита или синдрома портальной гипертензии. Иногда пациенты проживают всю жизнь, не зная о наличии такого заболевания, как болезнь Гоше. В нашей практике был пациент, которому поставили диагноз в 75 лет, когда появились выраженные костные боли. При обследовании обнаружена умеренная тромбоцитопения, проведена костно-мозговая пункция, в результате которой найдены клетки, подобные клеткам Гоше. В после-

дующем был установлен диагноз «болезнь Гоше». Когда стали оценивать амбулаторную карту, обнаружили: практически всегда были легкая анемия, умеренная тромбоцитопения, беспокоили боли в области печени, оперирован по поводу желчекаменной болезни (что свойственно для пациентов с болезнью Гоше), по данным УЗИ органов брюшной полости отмечалась спленомегалия. Согласно международному регистру болезни Гоше, заболевание в 58 % случаев диагностируется в возрасте 0—20 лет (дети и молодые взрослые), поэтому должна быть настороженность, особенно у педиатров, в отношении данного заболевания.

Существует два подхода к лечению болезни Гоше: внутривенная ферментозаместительная терапия с использованием рекомбинантной кислой β-D-глюкозидазы и пероральная субстратредуцирующая терапия. В настоящее время для лечения болезни Гоше типа I и III доступны три ферментных препарата: два получены с помощью технологии рекомбинантной ДНК — имиглуцераза (Cerezyme®, Sanofi-Genzyme, впервые препарат представлен в 1994 г., получен на линии клеток яичника китайского хомяка) и талиглуцераза альфа (Elelyso®, Pfizer/Protalix, представлен в 2012 г., получен на линии генетически модифицированных клеток моркови); биоаналогичный препарат — имиглуцераза (Глуразим®, Генериум, был зарегистрирован в Российской Федерации в 2019 г., получен на линии клеток яичника китайского хомяка). Велаглуцераза альфа (VPRIV®, Shire Pharmaceuticais, впервые препарат представлен в 2010 г., получен на линии клеток фибробластов человека) используется только для лечения болезни Гоше типа I.

Пероральная терапия представлена препаратом, селективно ингибирующим глюкозилцерамидсинтетазу, тем самым замедляя выработку глюкозилцерамида. Лекарственный препарат «Элигустат тартрат» (Cergelga®, Sanofi Genzyme), который был одобрен в США в 2014 г. и Европейском союзе в 2015 г., используется в качестве препарата первой линии для взрослых с болезнью Гоше типа I.

Сегодня в Республике Беларусь зарегистрировано два препарата для ферментозаместительной терапии: имиглуцераза (Глуразим) и велаглуцераза альфа (VPRIV).

Ирина Александровна Тарасюк пояснила, как происходит обеспечение лекарственными препаратами детей с болезнью Гоше в Республике Беларусь:

— На сегодняшний день дети получают имиглуцеразу за счет средств республиканского бюджета. Лечение проводят не только гематологи и рентгенологи (лишь на первых этапах). Далее переводим пациентов по месту жительства в областные больницы, так как каждые 2 нед. ездить

в центр многим проблематично. Препарат по лечению болезни Гоше не самый дорогостоящий из ферментозаместительной терапии. Есть огромный плюс в возможности организации лечения: при эффективности и улучшении состояния пациентов доза постепенно снижается. Таким образом, и стоимость лечения тоже уменьшается.

Елена Анатольевна Калинина добавила, что основная часть пациентов — это дети:

— Бывают ситуации, когда диагноз ставят практически новорожденному ребенку, это случается в семьях, где у кого-то из родственников уже диагностирована болезнь Гоше. В таких случаях обследование может назначаться до проявления симптомов. В РНПЦ «Мать и дитя» проводится определение уровня активности фермента в лейкоцитах. Далее при измененной активности фермента можно проводить молекулярную диагностику для подтверждения диагноза.

Также мы знаем, что это заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, когда и мама, и папа являются носителями патологического гена, но они здоровы. Они живут, не знают о возможных рисках, и эта информация становится для них доступной только тогда, когда у ребенка уже установлен диагноз. Проводится молекулярно-генетическая диагностика родителям и сибсам пациента для уточнения носительства мутаций в семье.

Аутосомно-рецессивное наследование предполагает высокий риск (25 %) повторного рождения ребенка с болезнью Гоше. Этот генетический риск актуален при каждой беременности. На данный процесс никак невозможно повлиять, это случайное распределение гена. Зная эту информацию, получая ее от врача-генетика, семья понимает высокий риск, и далее с доктором при планировании беременности родители обсуждают возможности предотвращения повторного рождения больного ребенка. Врач-генетик информирует о тактике, которая может включать инвазивную пренатальную диагностику на ранних сроках беременности, проводится биопсия ворсин хориона с 11-й по 13-ю нед., определяется, больной ли плод, далее семья принимает решение о сохранении или прерывании беременности.

Конечно, мы все понимаем, что основная задача медицинской генетики — это профилактика рождения пациентов с патологией. Любые скрининговые программы должны предполагать отработанную и достоверную методику, обследование всех новорожденных. В глобальном плане болезнь Гоше — это то заболевание, которое может быть включено в программу скрининга ранней диагностики, ранней постановки диагноза, раннего начала лечения и, соответственно, предотвращения тяжелых клинических инвалидизирующих последствий.

Нужно сказать, что у нас в стране разработана и утверждена концепция по расширению программы скрининга новорожденных. В перспективе может быть рассмотрен вопрос включения болезни Гоше в программу неонатального скрининга лизосомных болезней, для которых разработана патогенетическая терапия.

О результатах эффективности лечения рассказала **Е. С. Лапотентова**:

— Современное лечение болезни Гоше заключается в назначении пожизненной ферментозаместительной/субстратредуцирующей терапии, характеризующейся отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью. Своевременно назначенное лечение позволяет остановить прогрессирование заболевания и предотвратить поражение жизненно важных органов. У пациентов с болезнью Гоше типа I терапия приводит к значительному улучшению клинико-лабораторных и ультразвуковых показателей: постепенно уменьшению размеров печени и селезенки, повышению уровня гемоглобина, тромбоцитов, снижению активности хитотриозидазы и глюкозилсфингозина. Улучшение со стороны костной ткани требует более длительного времени (до 8 лет). Пациенты активны, социализированы, учатся, работают, создают семьи, рожают детей. Однако известно, что эффективность этих методов лечения ограничена у пациентов с нейронопатическим вариантом болезни Гоше, поскольку ни рекомбинантный фермент, ни ингибиторы глюкозилцерамидсинтетазы не проникают эффективно через гематоэнцефалический барьер. У пациентов с типом II и III болезни Гоше при развитии миоклоний и эпилептических приступов назначают амброксол. Данный препарат десятилетиями использовался в качестве муколитического средства, он действует как фармакологический шаперон для мутантной кислой β -глюкозидазы. Амброксол способен связывать неправильно свернутые белки глюкоцереброзидазы в эндоплазматическом ретикулуме и способствует их правильному сворачиванию, поступлению в лизосомы. На фоне терапии неврологическая симптоматика может улучшиться. Исследования показали обнадеживающие результаты в лечении амброксолом в высоких дозах (25—30 мг/кг/сут): уменьшилось число миоклоний, эпилептических приступов, повысилась активность. На данный момент в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии пациент с типом II—III болезни Гоше получает как ферментозаместительную терапию, так и амброксол, но мы пока в начале пути, применяем препарат в дозе 20 мг/кг/сут. И изменения, которые мы видим в данной ситуации (прошел тризм, ребенок стал активнее, контактнее),

не могут не радовать. Но существует проблема: у нас нет высоких доз амброксола, а чем старше пациент, тем внушительнее количество препарата необходимо. Неплохо было бы пойти по пути производственных аптек, когда по запросу изготавливают для пациента амброксол в необходимой дозе.

Ведутся исследования о применении амброксола при болезни Паркинсона с мутацией в гене глюкоцереброзидазы (синдром Сидрански) и сахарном диабете 2-го типа, амброксол может стимулировать активность нейроминидазы-1 (NEU1), обращая вспять резистентность к инсулину и нормализуя уровень глюкозы у мышей с ожирением.

Тему алгоритмов наблюдения за больными затронула **Ирина Всеволодовна Наумчик**:

— Алгоритм диагностики болезни Гоше и наблюдения пациентов включает следующие этапы. В отделение медико-генетического консультирования РНПЦ «Мать и дитя» направляют ребенка (реже взрослого) с клиническими проявлениями, характерными для болезни Гоше. В генетической лаборатории определяют уровень фермента β-глюкоцереброзидазы, в случае его выраженного снижения диагноз подтверждают молекулярно-генетическим исследованием. Пациента с подтвержденным диагнозом мы направляем в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии для дополнительных лабораторных и инструментальных исследований с целью оценки состояния костной ткани и других проявлений.

Параллельно пациента направляют на заседания республиканского врачебного консилиума для назначения ферментной заместительной терапии. Заседания консилиума проходят на базе РНПЦ «Мать и дитя» по мере необходимости.

Обычно первые введения препарата проводятся в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Е. С. Лапотенцова является координатором по лечению и наблюдению пациентов с болезнью Гоше. Дети, проживающие в Минске и Минской области, также получают лечение в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии. Пациенты из других регионов получают лечение в гематологических отделениях областных учреждений здравоохранения, их курируют местные врачи. Но периодически им необходимо приезжать в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии для обследования, возможного изменения дозы при улучшении или ухудшении состояния.

Таким образом, ранняя постановка диагноза «болезнь Гоше» и своевременное назначение патогенетической терапии (ферментозаместительной, субстраредуцирующей) определяют благоприятный прогноз и значительно улучшают качество жизни пациентов, предотвращая их инвалидизацию, дает надежду тяжелым пациентам на полноценную, долгую, плодотворную жизнь.

Материал подготовила Д. А. Черная



Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск
Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48
E-mail: zdrav1924@gmail.com

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.gprcm.by
Учреждение не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение. Healthcare» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций – 749122
для индивидуальных подписчиков – 74912

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 562 от 12.08.2025, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Заведующая сектором Д. А. Черная
Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь
Прием статей, информация, реклама Т. П. Вронская
Верстка Д. А. Черная

Подписано в печать 28.11.2025. Тираж 152 экз. Зак. 1094
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект»
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск