

Мовсисян Гоар Борисовна

**Оптимизация оказания медицинской помощи детям с болезнью Гоше
в Российской Федерации**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении
“Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей”
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук,
академик РАН

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

Научный консультант:

Кандидат биологических наук

Савостьянов Кирилл Викторович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора Института гематологии,
иммунологии и клеточных технологий,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
Минздрава России

Сметанина Наталия Сергеевна

Доктор медицинских наук,
заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»

Захарова Екатерина Юрьевна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный
исследовательский центр питания и биотехнологии»

Защита состоится «__» _____ 2019 года в «__» часов на заседании диссертационного
совета Д 001.023.01 при федеральном государственном автономном учреждении
“Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей” Министерства
здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский
проспект, 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке федерального
государственного автономного учреждения “Национальный медицинский исследовательский
центр здоровья детей” Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу:
119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте <http://www.nczd.ru>
Автореферат разослан «__» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Болезнь Гоше (БГ) – наиболее распространенная аутосомно-рецессивно наследуемая патология из более чем 50 известных лизосомных болезней накопления, в основе которой лежит генетически детерминированное нарушение каталитической активности фермента β -D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы, ГЦБ), приводящее к избыточному накоплению нерасщепленного гликолипидного субстрата (глюкоцереброзида) в макрофагах/моноцитах ретикулоэндотелиальной системы с развитием симптомов поражения селезенки, печени, костного мозга и, в 1-10% случаев, центральной нервной системы (Weinreb N.J. et al., 2008; Grabowski G.A. et al., 2013).

Известно более 450 различных мутаций гена ГЦБ (*GBA*), отвечающих за развитие заболевания (Koprivica V. et al., 2000, Hruska K.S. et al., 2008). С расширением диагностических возможностей все большую актуальность приобретает выявление новых мутаций данного гена, прежде всего характерных для российской популяции пациентов (Букина Т.М. и соавт., 2007; Лукина К.А. и соавт., 2013). Определение генофенотипических и генодемографических корреляций вносит несомненный вклад в дифференциальную диагностику различных типов БГ, их течение и прогноз (Grabovsky G.A. et al., 1997; Fairley C. et al., 2008; Torralba M.A. et al., 2009).

По последним данным, общепопуляционная распространенность БГ колеблется от 0,70 до 1,75 на 100000, с наибольшей частотой у евреев-ашкенази от 1:450 до 1:2500 (Nalysnyk L. et al., 2016). В настоящее время эпидемиологические исследования лизосомальной патологии, в частности, БГ, - являются одним из приоритетных направлений развития науки США и ряда стран Европы, так как помогают определить объем необходимых мероприятий для эффективного мониторинга наследственных болезней (Kingma S.D. et al., 2015).

Классификация БГ, включающая три основных клинических типа (1 тип - ненейропатический, 2 тип - острый нейропатический, 3 тип – хронический или подострый нейропатический), основана на критерии наличия у пациента первичного поражения центральной нервной системы (ЦНС), степени его выраженности и скорости прогрессирования (Sidransky E. et al., 2012; Rosenbloom B.E. et al., 2013). Однако в связи с полиморфизмом клинической симптоматики заболевания необходимо выявление дополнительных специфических признаков для каждого из трех типов болезни Гоше с целью их своевременной дифференцировки и определения должной тактики персонифицированного мониторинга (Mistry P.K. et al., 2011; Thomas A.S. et al., 2013; Hagit N.B. et al., 2014; Di Rocco M. et al., 2014).

Благодаря разработке в 1990 г. патогенетического лечения, значительно возросло число исследований по определению эффективности и безопасности применения препаратов для ферментной заместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с БГ (Andersson H. et al., 2008; Zimran A. et al., 2010; Weinreb N.J. et al., 2013; Charrow J. Et al., 2015). Помимо клинических параметров, для оценки результативности терапии в настоящее время широко изучается роль параклинических критериев, включающих количественную оценку качества жизни, тяжести течения заболевания и структурных изменений органов с применением различных методик (Weinreb N.J. et al., 2013; Kallish S. et al., 2013; Adar T. et al., 2016). В отличие от зарубежных исследований, изучение эффективности ФЗТ у детей с БГ в РФ до настоящего времени было представлено лишь в работе Павловой Е.В. (2003 г.), в которой присутствуют значимые ограничения по объему выборки, оцениваемым параметрам и времени наблюдения пациентов.

В 1991 г. Международной объединенной группой по изучению БГ был основан крупнейший в настоящее время регистр пациентов (International Collaborative Gaucher Group, ICGG), что позволило медицинскому сообществу пересмотреть прежние представления об особенностях

течения патологии в различных популяциях и возрастных когортах, а также разработать критерии по ее эффективному мониторингу (Charrow J. et al., 2000; Niederau C. et al., 2007; Grabowski G.A. et al., 2014). Однако в отечественной педиатрии в настоящее время не существует эффективного инструмента, систематизирующего данные о клинко-демографическом, эпидемиологическом, молекулярно-генетическом и терапевтическом профиле детей с БГ.

Таким образом, на современном этапе не изучена частота встречаемости БГ у детей в различных федеральных округах РФ, не существует оптимизированных алгоритмов для диагностики и мониторинга заболевания, недостаточно изучен спектр характерных для российской популяции мутаций и их связь с особенностями клинического течения. Учитывая изложенное, верификация БГ на первичном этапе часто сопряжена с большим количеством необоснованных диагностических и лечебных вмешательств, отсроченной инициацией терапии и развитием необратимых осложнений, снижающих качество жизни пациента. Поэтому актуальным в настоящее время является вопрос создания базы данных, позволяющей в полной мере охватить все аспекты заболевания и оптимизировать подходы к оказанию медицинской помощи детям с БГ в РФ.

Цель исследования: систематизировать данные о клинко-демографических, эпидемиологических, молекулярно-генетических и лабораторно-инструментальных особенностях болезни Гоше у детей для оптимизации ее мониторинга в РФ.

Задачи исследования:

1. Создать регистр детей с болезнью Гоше для повышения эффективности мониторинга заболевания в РФ.
2. Определить особенности эпидемиологии и принципы диагностики болезни Гоше у детей в РФ на современном этапе.
3. Выявить частоту и спектр мутаций гена, кодирующего глюкоцереброзидазу, и взаимосвязь генотипа с демографическими, клинко-лабораторными и инструментальными параметрами пациентов с болезнью Гоше.
4. Определить демографические, генофенотипические, клинко-лабораторные и инструментальные отличия трех клинических форм болезни Гоше.
5. Оценить динамику клинического течения, изменение лабораторно-инструментальных показателей и качества жизни детей с болезнью Гоше на фоне патогенетической терапии.
6. Усовершенствовать алгоритмы диагностики и мониторинга болезни Гоше в педиатрической практике.

Научная новизна

Впервые в РФ создан электронный регистр детей с БГ, который представляет эффективный инструмент мониторинга эпидемиологических, демографических, генофенотипических, клинко-лабораторных и лабораторно-инструментальных показателей с оценкой эффективности терапии в отдельной популяции пациентов.

Впервые установлены особенности эпидемиологии и выявления пациентов с БГ в различных федеральных округах РФ, показано, что, несмотря на высокую частоту семейных случаев, своевременная диагностика БГ в РФ отсрочена и характеризуется проведением большого числа необоснованных диагностических и лечебных вмешательств.

Впервые в РФ охарактеризован спектр мутаций и генотипов у детей с БГ. Всего в гене *GBA* идентифицировано 28 различных мутаций с преобладающей частотой встречаемости в экзонах 7, 10, 11 и наибольшим молекулярным разнообразием в экзонах 7, 9 и 10. Большую часть выявленных патогенных вариантов составили миссенс мутации (89%), также установлено по одной делеции, нонсенс-мутации и сплайсинг-мутации с суммарной частотой встречаемости 11%. У 12 (13,1%) пациентов выявлены рекомбинации.

Наиболее частыми мутациями являются *p.N370S* – 70,3% и *p.L444P* – 48,4%, что соответствует международным данным. Специфичной в отличие от других стран для российской популяции пациентов оказалась мутация *p.W184R* – 11,0%, которая является третьей по частоте встречаемости и была ассоциирована с БГ 1 типа. У 11% пациентов было выявлено 7 новых мутаций, не описанных ранее. При изучении генофенотипических корреляций установлено, что при БГ 1 типа чаще выявляются генотипы *p.N370S/p.L444P* (27,0%), *p.N370S/другая мутация* (39,7%) и *p.N370S/p.W184R* (12,8%); у детей с нейронопатическими формами (2 и 3 типы БГ) – *p.L444P/p.L444P* (64,0%) и *p.L444P/p.D409H* (27,0%). Мутация *p.N370S* в гетерозиготном состоянии характерна для БГ 1 типа, а наличие второй мутации в генотипе отягощает тяжесть течения и полиморфизм клинической симптоматики; мутация *p.L444P* в гомозиготном состоянии или в сочетании с мутацией *p.D409H* обуславливает развитие нейронопатических форм заболевания, характеризующихся более ранним дебютом, частой задержкой физического развития, выраженной гепатоспленомегалией и высокими значениями концентрации биомаркеров.

Впервые в РФ проведена оценка долгосрочной ферментной заместительной терапии у детей с БГ и доказана ее высокая эффективность для купирования ключевых клинических проявлений заболевания.

Обосновано применение метода фиброэластометрии (ФЭМ) печени и селезенки для оценки эффективности ферментной заместительной терапии БГ у детей.

Впервые представлены результаты оценки качества жизни детей с БГ с применением валидированного педиатрического вопросника PedsQL, показывающие, что уже через год от начала патогенетической терапии улучшаются параметры физического, эмоционального функционирования и общий балл качества жизни.

Впервые в отечественной медицинской практике по данным анализа особенностей течения БГ у большого количества детей в РФ оптимизированы алгоритмы диагностики и мониторинга заболевания для педиатров и специалистов узкого профиля.

Теоретическая и практическая значимость работы

- Разработан электронный регистр детей с БГ, который позволяет поддерживать систематизацию данных о пациентах и оценивать параметры в динамике.
- Определены основные диагностические ошибки на этапе поиска окончательного диагноза, чтобы избежать необоснованных вмешательств у детей в будущем.
- Представлена эпидемиологическая характеристика БГ у детей в РФ, которая объясняет особенности течения заболевания с учетом его географического распределения.
- Выявление 7 новых патогенных вариантов гена *GBA* пополняет международную базу данных мутаций человеческого генома (Human Genome Mutation Database, HGMD) почти на 2%.
- Проведен анализ динамики клинических, лабораторно-инструментальных параметров и качества жизни на фоне ФЗТ у детей с БГ с определением сроков достижения ключевых целей лечения.
- Разработана шкала для интерпретации значений плотности селезенки по данным фиброэластометрии (ФЭМ), которая может служить дополнительным объективным критерием оценки эффективности патогенетической терапии БГ.
- Предложены усовершенствованные для педиатрической практики РФ алгоритмы диагностики и мониторинга БГ, которые могут быть использованы для выявления групп риска по наличию заболевания и их своевременного специализированного обследования; определения степени выраженности клинических проявлений; установления объема лечебных мероприятий и оценки эффективности ФЗТ.

Методология и методы исследования:

При выполнении настоящей диссертационной работы были отобраны и проанализированы данные отечественной и иностранной литературы, касающиеся вопросов оказания медицинской помощи пациентам с БГ. Особое внимание уделялось источникам, посвященным особенностям течения, мониторинга и лечения данного заболевания в педиатрической когорте пациентов. В работе проведено длительное ретроспективно-проспективное наблюдение 115 детей с БГ. Всем детям проведена энзимодиагностика и 91 пациенту молекулярно-генетическое исследование с использованием современных методик анализа. Проводилась регистрация эпидемиологических, демографических, клиничко-anamнестических и лабораторно-инструментальных данных. Для анализа параметров физического развития использовали программу Aukology, для характеристики гепатолиенального синдрома применяли ультразвуковое исследование и методику ФЭМ; для определения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводили остеоденситометрию, для оценки качества жизни использовали вопросник PedsQL. Полученные данные внесены в электронный регистр, разработанный на базе программного обеспечения MySQL. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием методов описательного, непараметрического, корреляционного и ROC-анализов.

Положения, выносимые на защиту:

1. На современном этапе в РФ сохраняется выраженная гиподиагностика болезни Гоше с высокой частотой необоснованных вмешательств и ошибочной первичной диагностикой у детей, что определяет целесообразность создания педиатрического регистра пациентов, оптимизации алгоритмов раннего выявления и мониторинга заболевания, а также его внедрения в программу неонатального скрининга в ближайшем будущем для адекватной организации оказания медицинской помощи пациентам с данной орфанной патологией.

2. Знания о частоте и особенностях распределения наиболее характерных для российской популяции мутаций гена *GBA*, наряду с наличием генофенотипических корреляций, позволяют оптимизировать алгоритм молекулярно-генетической диагностики болезни Гоше и прогнозировать в определенной степени клиническую форму и тяжесть течения заболевания.

3. Определены основные географические, клиничко-демографические и лабораторно-инструментальные различия трех клинических типов болезни Гоше и установлены сроки достижения основных целей терапии заболевания у детей.

4. Показана целесообразность внедрения методики фиброэластометрии печени и селезенки и применения педиатрического вопросника качества жизни (PedsQL) для оценки эффективности патогенетической терапии у детей с болезнью Гоше.

Степень достоверности результатов исследования

Высокая степень достоверности результатов диссертационной работы подтверждается выбором оптимального дизайна исследования, соответствующего поставленной цели и задачам на этапе планирования, наличием достаточного количества наблюдений, использованием современных методов лабораторного и инструментального обследования, адекватных способов обработки информации и статистического анализа для интерпретации полученных результатов.

Апробация и внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XI Европейской международной конференции, посвященной болезни Гоше – The European Working Group on Gaucher Disease (Хайфа, 2014); в рамках Встречи молодых ученых - Young investigator meeting (Москва, 2015) и Gaucher Preceptorship - 2015 (Прага, 2015); на 7-ом Европейском конгрессе педиатров «7th Europediatrics» (Флоренция, 2015); на международном симпозиуме общества по изучению врожденных дефектов метаболизма - Annual Symposium of the Society for the Study

of Inborn Errors of Metabolism (Лион, 2015); на XVIII, XIX и XX-ом Конгрессах педиатров России с международным участием - «Актуальные проблемы в педиатрии» (Москва, 2015-2016, 2018) и на XVIII Съезде педиатров России - «Актуальные проблемы в педиатрии» (Москва, 2017).

Результаты исследования и предлагаемые методики обследования используются при оказании медицинской помощи детям с БГ в отделении гастроэнтерологии с гепатологической группой НИИ Педиатрии, применяются в работе консультативно-диагностического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, а также внедрены в лекционный курс и практическое обучение студентов и клинических ординаторов на кафедре факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России и на кафедре педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации:

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 8 статей в изданиях, входящих в список рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и базу данных Scopus, 1 методическое пособие для врачей, глава «Болезнь Гоше» в соавторстве в «Атласе редких болезней» и 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 185 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 рисунком, 36 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель содержит 235 источников, из которых 28 отечественных и 207 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой (руководитель – к.м.н. Сурков А.Н.) НИИ Педиатрии федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н. Фисенко А.П.). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол №11 от 17.12.2013 г.). Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

Пациенты и методы исследования:

Исследование включало три основных этапа (Рисунок 1):

Первый этап: проведен сбор жалоб, анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных данных с оценкой качества жизни пациентов на фоне заболевания.

Второй этап: формирование регистра с анализом диагностических, эпидемиологических, клиничко-демографических, генофенотипических, лабораторно-инструментальных данных и оценкой эффективности патогенетической терапии.

Третий этап: усовершенствование алгоритмов диагностики и мониторинга БГ у детей в РФ.

Под наблюдением находилось 145 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев, наблюдавшихся в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (далее «НМИЦ здоровья детей») в период с января 2006 г. по январь 2016 г.. Критерием включения в основную группу исследования являлся диагноз «болезнь Гоше», подтвержденный с помощью энзимодиагностики (снижение активности фермента ГЦБ) и молекулярно-генетического

исследования (выявление характерных мутаций). Из 115 детей с БГ 20 пациентам (17,4%) диагноз был поставлен в «НМИЦ здоровья детей» впервые, 95 пациентов (82,6%) поступили в отделение с установленным ранее диагнозом. Согласно общепринятой классификации БГ, основанной на наличии или отсутствии неврологических проявлений и темпах их прогрессирования, все пациенты были разделены на три группы по основным клиническим типам: ненейропатический (1 тип), острый нейропатический (2 тип), хронический нейропатический (3 тип).

Всем детям с БГ проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с международными и российским клиническими рекомендациями по ведению пациентов с данной патологией.

Для создания базы данных – «Регистр детей с болезнью Гоше в РФ» с использованием программного обеспечения MySQL (корпорация Oracle, США) разработана индивидуальная регистрационная карта пациента, включающая разделы: общие сведения, анамнез, постановка диагноза, визиты и лечение.

По данным анализа историй болезни у 35 детей с БГ 1 типа была оценена эффективность ФЗТ препаратом имиглуцеразы в течение 3-х лет. Проведен учет динамики следующих параметров: концентрация гемоглобина и количество тромбоцитов в клиническом анализе крови, активность хитотриозидазы (ХТ), показатель минеральной плотности костной ткани (МПКТ), линейный рост, масса тела и степени увеличения линейных размеров печени и селезенки по отношению к норме (в %). У 25 детей с БГ 1 типа до и через 1 год от начала ФЗТ проведена оценка качества жизни с применением педиатрического вопросника PedsQL и динамики плотности печени и селезенки по данным фиброэластометрии (ФЭМ).

При разработке шкалы оценки плотности селезенки по данным ФЭМ проанализированы значения эластичности печени и селезенки у 60 детей с БГ (из них у 30 не получавших ранее лечение и у 30 достигших целей ФЗТ) и у 30 практически здоровых детей, проходивших диспансеризацию в консультативно-диагностическом центре «НМИЦ здоровья детей». Затем проведена детальная оценка результатов: сопоставление данных ФЭМ печени с данными ФЭМ селезенки; корреляционный анализ между стадиями фиброза печени по шкале METAVIR и полученными значениями эластичности селезенки; ROC-анализ с выявлением наиболее чувствительных и специфичных пороговых значений эластичности селезенки в сопоставлении со стадиями фиброза печени и в заключение – валидация разработанной шкалы.

При оптимизации алгоритмов диагностики, мониторинга и лечения БГ у детей в РФ проанализированы клиничко-лабораторные и инструментальные данные 115 пациентов, наблюдавшихся в «НМИЦ здоровья детей». За основу взят алгоритм ранней диагностики БГ в педиатрической группе пациентов, предложенный Di Rocco et al. в 2014 г. и результаты анализа разработанной нами базы данных и международного регистра пациентов с данной патологией.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v.21 (IBM Software, США). Описание количественных данных выполнено в виде абсолютных величин, процентов и медианы (25; 75-й процентиля). Оценка различий проведена одномоментно в трех группах пациентов: для количественных признаков с использованием непараметрического аналога дисперсионного анализа — рангового дисперсионного критерия Краскела-Уоллиса (учитывая отличие распределения значений количественных признаков от нормального); для качественных (дискретных) признаков — с помощью критерия хи-квадрат (при $df=2$). При наличии статистического подтверждения различий групп переходили к погрупповому статистическому анализу с применением критериев Манна-Уитни и χ^2 . Для молекулярно-генетических показателей статистический анализ включал сравнение двух групп: 1-го типа

со 2/3-м типами болезни Гоше. Количественные признаки в зависимых (парных) выборках сравнивали с помощью критерия Вилкоксона, качественные признаки — с использованием критерия МакНемара. Для анализа связи между признаками применяли метод корреляции Спирмана (r). Все расчеты проводились при уровне значимости $\alpha=0,05$. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$. Определение уровня пороговых значений показателей при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом построения ROC-кривых.

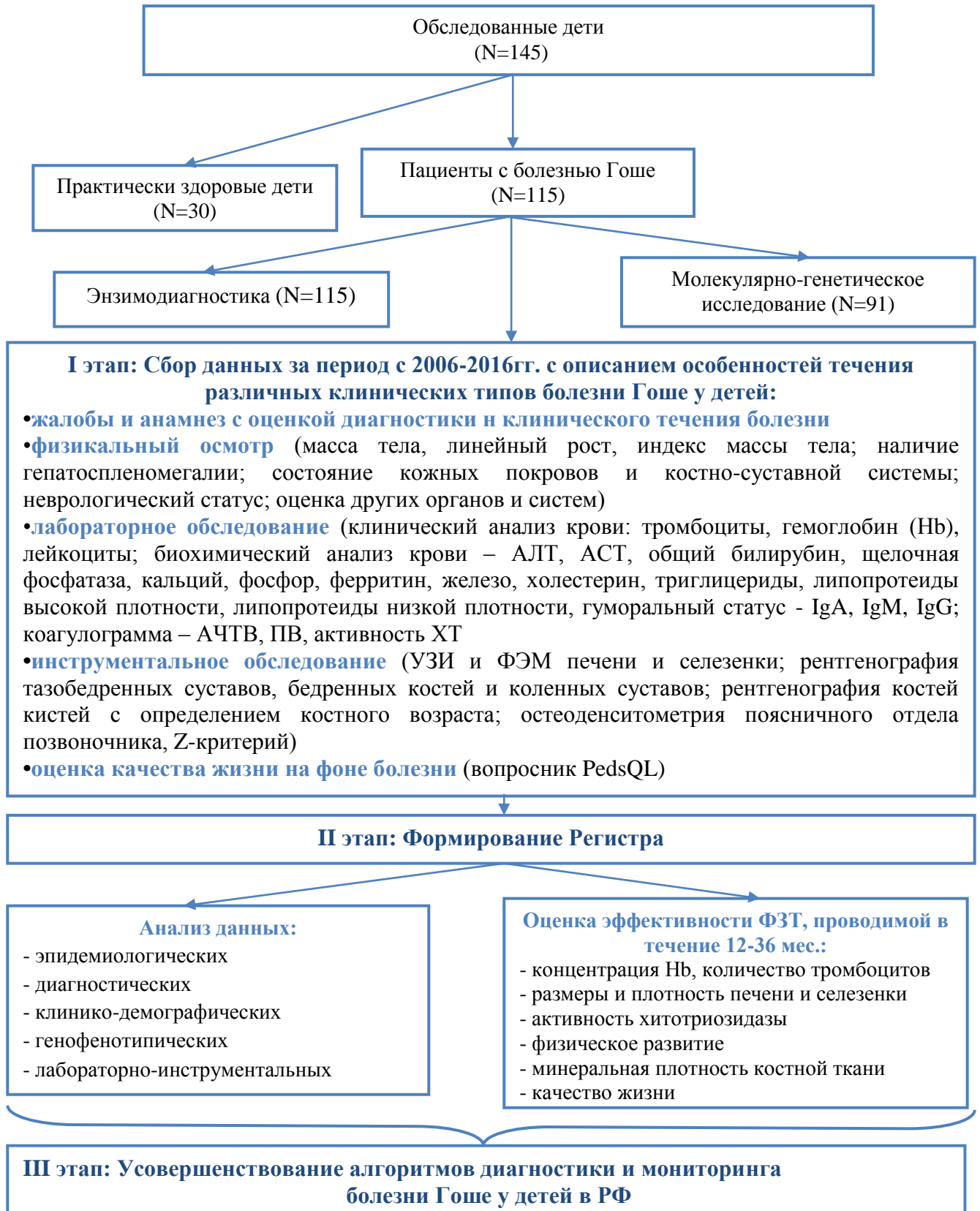


Рисунок 1 - Дизайн исследования: ретроспективно-проспективное нерандомизированное наблюдательное исследование

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период с 2006 по 2016 г. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России зарегистрировано 115 детей с диагнозом болезнь Гоше, установленным на основании характерной клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования и подтвержденным данными энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования, из них с 1 типом – 95 (82,6%), со 2 типом – 6 (5,2%), с 3 типом – 14 (12,2%) детей. Полученные данные соответствуют международным статистическим показателям. Наиболее распространенным является 1 тип БГ (по международным данным, около 90% от общего числа случаев заболевания БГ), 2 тип занимает около 1-5%, 3 тип – 5-10% от общего числа случаев. Возраст пациентов колебался от 3 мес. до 17 лет 11 мес (медиана возраста диагностики составила 5 лет); мальчиков было 53 (46%) и девочек – 62 (54%) человека. Семейный анамнез по БГ был отягощен в 22 (19%) случаях.

За период учета данных наибольшее число детей с диагнозом «болезнь Гоше» поступило в «НМИЦ здоровья детей» из Центрального (27; 23,5%) и Приволжского (27; 23,5%), наименьшее — из Северо-Западного (6; 5,2%) и Дальневосточного (3; 2,6%) федеральных округов (Рисунок 2).



Рисунок-карта 2 - Распределение детей с болезнью Гоше по федеральным округам (данные за 2006–2016 гг.)

Нами были рассчитан показатель распространенности БГ как в целом на территории РФ, так и в отдельных федеральных округах страны.

Как видно из Таблицы 1 наибольший показатель распространенности БГ выявлен в Уральском федеральном округе – 0,68 на 100 тыс. детского населения, а наименьший в Дальневосточном федеральном округе – 0,31 на 100 тыс. детского населения. В итоге общая частота встречаемости БГ у детей на территории РФ составила 0,47 на 100 тыс. детского населения, либо же 1 случай на 470000.

Таблица 1 - Распространенность болезни Гоше у детей на территории Российской Федерации (по данным на январь 2016 г.)

Федеральный округ	Численность детского населения	Число случаев, абс.	Число случаев, %	Распространенность, на 100 тыс. детского населения
Центральный	6 705 371	24	17,7	0,36
Северо-Западный	2 471 176	9	6,6	0,36
Южный	3 161 164	18	13,2	0,57
Северо-Кавказский	2 622 077	13	9,6	0,50
Приволжский	5 878 008	24	17,7	0,41
Уральский	2 655 059	18	13,2	0,68
Сибирский	4 212 779	26	19,1	0,62
Дальневосточный	1 308 834	4	2,9	0,31
Всего	29 014 468	136	100	0,47

Таким образом, данные по численности детей с БГ в РФ не отражают истинную распространенность патологии в нашей стране, поскольку при сопоставлении полученных результатов со статистическими показателями зарубежных государств со значительно меньшей численностью населения получены более низкие цифры. Установленные различия могут быть связаны с отсутствием неонатального скрининга для БГ в РФ, существенной гиподиагностикой патологии в нашей стране и не включением в анализ пациентов старше 18 лет.

Фенотипическая неоднородность проявлений в дебюте БГ обуславливает обращаемость пациента к специалистам не менее трех разных профилей: педиатру (115, 100%), гематологу (88, 76,5%), гастроэнтерологу (79, 68,7%), хирургу (27, 23,5%), генетику (25, 21,7%), психоневрологу (23, 20,0%), отоларингологу (15, 13,0%), эндокринологу (11, 9,6%), ревматологу (2, 1,7%), дерматологу (2, 1,7%). Результаты нашего исследования сопоставимы с международными и показывают более частое консультирование детей педиатром и гематологом, что возможно связано с преимущественной манифестацией заболевания в виде спленомегалии и тромбоцитопении.

В ходе дифференциально-диагностического поиска БГ у большинства детей были установлены ошибочные диагнозы и назначена неверная терапия: у 35 (30,4%) детей снижение концентрации гемоглобина было расценено как проявление железодефицитной анемии, в связи с чем для лечения были рекомендованы препараты железа без эффекта; у 11 (9,6%) детей костные кризы трактовали как течение остеомиелита, им проводили оперативное лечение с антибактериальной поддержкой; наличие гепатоспленомегалии и/или панцитопении было воспринято как течение онкогематологического заболевания у 58 (50,4%) пациентов, как проявление цирроза печени с портальной гипертензией - у 15 (13%) больных или гепатита инфекционной этиологии - у 49 (42,6%) детей. Абсолютному большинству пациентов (74, 64,3%) была проведена пункция костного мозга, причем 12 (10,4%) детям повторно. В связи с неустановленной причиной и значительной выраженностью спленомегалии 6 (5,2%) пациентам по месту жительства ошибочно проведена спленэктомия.

Основные клиническо-лабораторные проявления БГ у детей в РФ соответствовали общеизвестным данным. Как видно из Рисунка 3 (А, Б), наиболее частым клиническим проявлением БГ являлись увеличение селезенки и печени, среди наиболее частых лабораторных проявлений отмечена тромбоцитопения и анемия. Установлены особенности изменения биохимических показателей в виде преимущественного повышения активностей хитотриозидазы (ХТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и концентрации ферритина на фоне снижения содержания железа и показателей липидного обмена (холестерина и ЛПВП).

В коагулограмме выявлено удлинение активированного частичного тромбинового и протромбинового времени.

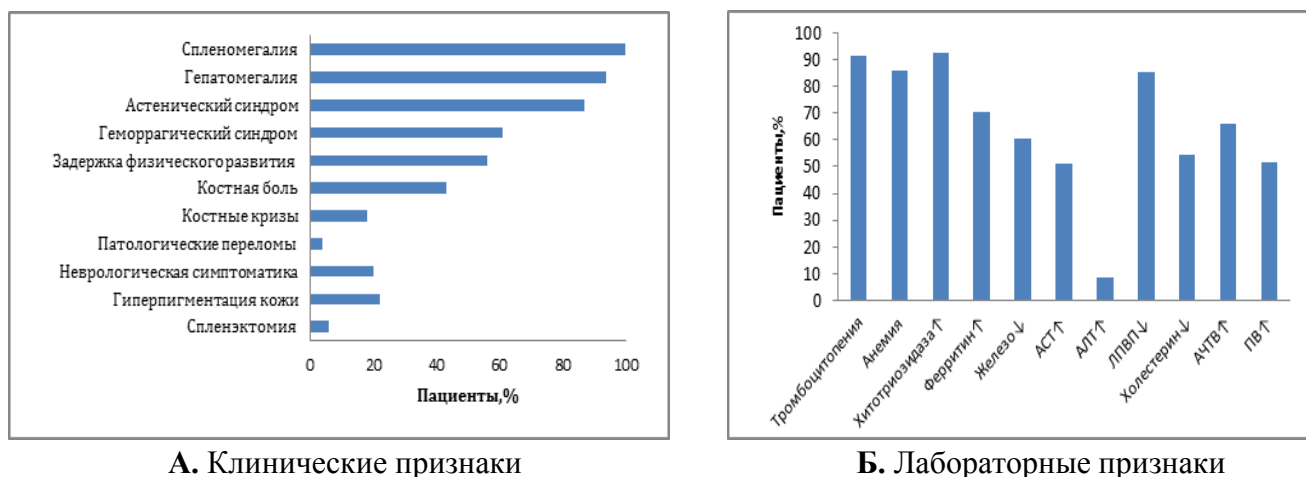


Рисунок 3 - Клинические (А) и лабораторные (Б) признаки болезни Гоше у детей на этапе постановки диагноза (% детей с проявлениями)

Молекулярно-генетическое исследование проведено у 91 (79,0%) из 115 пациентов с БГ. Идентифицировано 182 мутантных аллеля, из них у 10 (11%) детей 7 новых (ранее не описанных), которые пополняют базу данных HGMD почти на 2%. Всего в гене *GBA* идентифицировано 28 различных мутаций с преобладающей частотой встречаемости в экзонах 7, 10, 11 и наибольшим молекулярным разнообразием в экзонах 7, 9 и 10. Большую часть выявленных патогенных вариантов составили миссенс мутации (89%), так же по одной делеции, нонсенс-мутации и сплайсинг-мутации с суммарной частотой встречаемости 11%. У 12 (13%) пациентов выявлены структурные перестройки гена *GBA*. Наиболее распространенными мутациями были *p.N370S* и *p.L444P*, третьей по частоте встречаемости оказалась мутация *p.W184R*, обнаруженная у 10 (11,0%) детей. Мутация *IVS+1G>A*, несмотря на статистически высокую частоту встречаемости в общемировой популяции пациентов с БГ, была представлена только в одном случае. Редкие мутации были представлены у 18 пациентов из них патогенные аллели *p.M85T*, *p.R170C*, *p.N188S*, *p.F213I*, *p.A384D*, *p.R496H* выявлены в двух случаях, мутации, *p.R48W*, *p.I119T*, *p.R120W*, *p.R163X*, *p.Q169X*, *p.R170C*, *p.F298V*, *p.Q350X*, *p.S366G* определялись по одному разу, причем мутации *p.R120W* и *p.T369M* обнаружены однократно в составе комплексного аллеля. В числе новых патогенных аллелей — 5 миссенс-мутаций: *p.Q76R*, *p.T86I*, *p.F259V*, *p.F347C*, *p.I308F*, *p.L249Q*; одна нонсенс-мутация — *p.Y22X* и одна делеция — *p.I119_P122del*, представленная у 4 детей.

Наиболее частыми генотипами в обследованной выборке оказались *p.N370S/p.L444P*, *p.N370S/другая мутация*, *p.L444P/p.L444P*, *p.N370S/p.W184R*, *p.N370S/рекомбинация*, остальные генотипы встретились реже. Генотип *p.N370S/p.N370S*, встречающийся в общей популяции пациентов с частотой до 31%, у детей с БГ в РФ был выявлен только в 2,2% случаев.

Анализ спектра мутаций при различных типах БГ позволил установить, что наиболее часто при 1 типе регистрировали мутации *p.N370S*, *p.L444P*, *p.W184R*, а при нейронопатических формах - *p.L444P* и *p.D409H*.

При анализе спектра генотипов у детей с БГ в РФ установлено, что наиболее часто при БГ 1 типа встречались варианты *p.N370S/p.L444P*, *p.N370S/другая мутация*, *p.N370S/p.W184R*, а при нейронопатических формах БГ - *p.L444P/p.L444P* и *p.L444P/p.D409H*.

По результатам анализа регистра детей с БГ выявлены ключевые демографические и клиничко-лабораторные характеристики заболевания, представленные в Таблице 2.

Таблица 2 - Демографическая, молекулярно-генетическая, клинико-лабораторная и инструментальная характеристика 1-3 типов болезни Гоше у детей

Показатели	Типы болезни Гоше			P
	1-й N = 95	2-й N = 6	3-й N = 14	
<i>Демографические показатели</i>				
Девочки абс. (%)	47 (49)	5 (83)	10 (71)	0,100
Возраст дебюта болезни (Ме), мес	32,0 (13,0; 62,0)	1,0 (0,8; 4,0)	12,0 (8,0; 28,5)	0,001
Возраст постановки диагноза (Ме), мес	72 (39; 120)	7,0 (5,3; 8,5)	21,5 (15,5; 35,0)	0,001
Возраст начала терапии (Ме), мес	89 (52; 131)	-	23 (18; 47)	-
Возраст смерти (Ме), мес	-	9 (3; 10)	-	-
Возраст дебюта неврологической симптоматики (Ме), мес	-	2,0 (0,8; 3,3)	38 (21; 113)	-
Федеральный округ с максимальной распространенностью	Центральный и Приволжский	Дальневосточный	Северо-Кавказский	-
<i>Молекулярно-генетические показатели</i>				
Генотипированы, n (%)	78/95 (82)	2/6 (33)	11/14 (79)	
<i>p.N370S/p.L444P</i>	21/78 (27)	0 (0)	0 (0)	0,023
<i>p.N370S/p.W184R</i>	10/78 (13)	0 (0)	0 (0)	0,192
<i>p.N370S/p.N370S</i>	2/78 (3)	0 (0)	0 (0)	0,731
<i>p.L444P/p.L444P</i>	3/78 (4)	2/2 (100)	7/11 (64)	0,010
<i>p.L444P/p.D409H</i>	0/78 (0)	0 (0)	3/11 (27)	0,002
<i>p.N370S/другая мутация</i>	32/78 (41)	0 (0)	0 (0)	0,002
<i>p.L444P/другая мутация</i>	8/78 (10)	0 (0)	0 (0)	0,271
Другие генотипы	3/78 (4)	0(0)	1/11 (9)	0,470
<i>Клинико-лабораторные и инструментальные показатели на момент постановки диагноза</i>				
Анемия, абс. (%)	82/95 (86)	5/6 (83)	12/14 (86)	0,975
Гемоглобин (Ме), г/л	104 (93; 113)	105 (99; 114)	91 (80; 102)	0,097
Тромбоцитопения, абс.(%)	86/95 (91)	6/6 (100)	13/14 (93)	0,750
Тромбоциты (Ме), 10 ⁹ /л	93 (65; 123)	97 (56; 120)	96 (75; 129)	0,867
β -D-глюкозидаза (Ме), нМ/мг/ч	1,20 (0,60; 1,90)	0,98 (0,47; 2,74)	1,35 (1,00; 1,93)	0,869
Хитотриозидаза (Ме), нМ/мл/ч (n = 90/6/10)	9386 (5113; 14011)	15 540 (11 850; 22 620)	8262 (5077; 13314)	0,150
Задержка физического развития, абс. (%)	30/73 (41)	6/6 (100)	10/14 (71)	0,010
Спленомегалия, абс. (%)	95/95 (100)	6/6 (100)	14/14 (100)	-
Увеличение от нормы (Ме):				
• длина	79 (53; 113)	97 (73; 107)	115 (73; 147)	0,073
• ширина	55 (32; 92)	78 (51; 101)	73 (35; 117)	0,298
Спленэктомия, абс. (%)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	0,500
Гепатомегалия, абс. (%)	89/95 (94)	6/6 (100)	14/14 (100)	0,500
Увеличение от нормы (Ме):				
• правая доля	22 (12; 31)	33 (17; 45)	38 (28; 46)	0,008
• левая доля	0 (0; 3)	35 (23; 54)	8 (0; 22)	< 0,001
Костная боль, абс. (%)	41 (43)	0 (0)	3 (21)	0,038
Костные кризы, абс. (%)	17 (18)	0 (0)	0 (0)	0,100
Минеральная плотность костной ткани (Z-score, Ме)	-0,9 (-1,7; -0,3)	-	-0,9 (-1,3; -0,6)	-
Специфические симптомы поражения ЦНС, абс.(%)	0 (0)	6 (100)	14 (100)	0,01

Дети с БГ 1 типа не отличались по гендерному признаку. Анализ распределения пациентов в группах по полу показал более высокую долю девочек среди больных с нейронопатическими формами (2 и 3 тип) БГ по сравнению с 1 типом ($p = 0,038$), что может быть связано с особенностями распределения детей по половому признаку в федеральных округах в (Дальневосточном и Северо-Кавказском) с наибольшей их выявляемостью, среди которых преобладали северо-кавказские (народы Дагестана, чеченцы, ингуши) и тюркские (турки, башкиры, азербайджанцы) этносы. Полученный результат предположительно обусловлен особенностями географической миграции БГ, накопительным эффектом генофонда и высокой частотой близкородственных браков в указанных популяциях.

В клинической картине БГ 1 типа превалирует гематологическая и висцеральная симптоматика в сочетании с костными проявлениями ($p^{1/2 \text{ типы}} = 0,040$), определяющими тяжесть течения заболевания, в отличие от нейронопатических форм БГ, при которых тяжесть обусловлена поражением ЦНС ($p^{1/2}$ и $p^{1/3} = 0,010$). Более поздний дебют ($p^{1/2} < 0,001$; $p^{1/3} = 0,012$) и максимальный период наблюдения от момента манифестации до постановки диагноза отмечен при БГ 1 типа ($p^{1/2}$ и $p^{1/3} < 0,001$) — 40 мес (26; 58), в связи с чем назначение терапии было отсрочено по сравнению с БГ 3 типа ($p = 0,001$). При БГ 2 типа отмечены ранний дебют ($p^{2/3} < 0,001$) и постановка диагноза ($p^{2/3} < 0,001$) вследствие тяжелой неврологической симптоматики, отмечаемой с первых месяцев жизни. Наличие аспирационного синдрома предопределило смерть пациентов от дыхательной недостаточности в возрасте до 1 года. Для БГ 3 типа характерно сочетание признаков 1 и 2 типа с более поздним дебютом неврологической симптоматики ($p^{2/3} = 0,001$). Ранним и наиболее характерным проявлением поражения ЦНС при данном типе была окуломоторная апраксия (у 14; 100%), дебют которой отмечен в возрасте 38 мес (21; 113).

Активность энзимных маркеров (ГЦБ и ХТ) при одномоментном групповом анализе не отличалась, однако получено достоверно более высокое значение ХТ при сравнении между 2 и 3 типами БГ ($p = 0,020$). Значения медианы концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов между группами пациентов не различались. Установлены некоторые особенности поражения паренхиматозных органов: выраженное увеличение длины и ширины селезенки было одинаковым для различных типов БГ, однако отмечено, что при нейронопатических формах степень увеличения правой ($p^{1/3} = 0,003$) и левой ($p^{1/2} = 0,002$; $p^{1/3} = 0,006$) долей печени выражена в большей степени в отличие от ненейропатической формы, причем при БГ 2 типа увеличение левой доли печени даже несколько превалирует над степенью увеличения правой доли. Спленэктомия в анамнезе была проведена только у пациентов с БГ 1-го типа с медианой возраста оперативного вмешательства 93 мес. (67; 111). Задержка физического развития чаще отмечалась при нейронопатических формах БГ по сравнению с 1 типом ($p^{1/2} = 0,007$; $p^{1/3} = 0,036$). Показатель МПКТ (Z-критерий) между 1 и 3 типами БГ не отличался ($p = 0,931$).

При анализе генотип-эпидемиологических и клинических корреляций получены следующие результаты:

1. Наибольшая частота детей с самыми распространенными генотипами для БГ 1 типа отмечена в Приволжском и Центральном федеральных округах с преобладанием в структуре славянской национальности; для БГ 2 и 3 типов отмечена в Северо-Кавказском федеральном округе с преобладанием кавказских и закавказских этносов.

2. Генотипы, содержащие хотя бы одну мутацию *p.N370S* отмечались только при БГ 1 типа. Мутация *p.L444P* в гомозиготном состоянии выявлена при БГ 2 и 3 типов, в комбинации с мутацией *p.D409H* - при БГ 3 типа. Следует отметить, что генотип *p.L444P/p.L444P* встречался у трех пациентов с БГ 1 типа, однако учитывая, что данное сочетание мутаций

характерно для нейропатических типов БГ не исключен пересмотр клинической формы заболевания при дебюте неврологической симптоматики.

3. При сравнительном анализе генотипов, включающих мутацию *p.N370S*, установлено, что ее сочетание с рекомбинантным аллелем обуславливает наиболее ранний возраст дебюта клинических проявлений и постановки диагноза. Генотип *p.N370S/p.W184R* характеризовался ранним дебютом заболевания, однако не исключается, что особенности диагностики БГ в РФ или легкая тяжесть клинических проявлений предопределили более позднюю постановку диагноза в данной группе пациентов по сравнению с другими генотипами. Наиболее распространенный по данным международного регистра БГ генотип *p.N370S/p.N370S* был выявлен только в двух случаях и характеризовался варьирующим возрастом дебюта, диагностики заболевания и тяжестью клинических проявлений.

4. Генотипы *p.L444P/p.L444P*, *p.L444P/p.D409H* и сочетания редких и рекомбинантных аллелей характеризовались более ранним возрастом дебюта основных клинических проявлений и постановки диагноза БГ по сравнению со всеми другими генотипами.

5. При анализе гендерного распределения установлено, что генотипы, включающие мутации *p.N370S* и *p.L444P* не различались по половому признаку, однако отмечено преобладание генотипа *p.L444P/p.L444P* у мальчиков, а генотипы *p.L444P/другая мутация* и *p.L444P/p.D409H* чаще выявлялись в группе девочек.

При анализе генотип-фенотипических корреляций установлено:

1. Отсутствие достоверных различий по частоте встречаемости цитопении и органомегалии при различных генотипах.

2. Тяжелая костная симптоматика на фоне спленэктомии в анамнезе выявлена только при генотипах, включающих мутацию *p.N370S*, причем у 3-х неродственных пациентов в сочетании с мутацией *p.W184R*, специфичной для российской популяции больных.

3. Неврологическая симптоматика отмечена только при генотипах, содержащих мутацию *p.L444P* в гомозиготном или компаунд гетерозиготном состоянии или в сочетании с мутацией *p.D409H* и при комбинации редкого и рекомбинантного аллеля.

4. Задержка физического развития чаще выявлялась при генотипах, содержащих мутацию *p.L444P*, редкие и рекомбинантные патогенные варианты.

При анализе генотип-лабораторных корреляций выявлено:

1. Наименьшая медиана количества тромбоцитов и концентрации гемоглобина отмечена при генотипах, включающих мутацию *p.L444P* и сочетания редких или рекомбинантных аллелей. Генотипы, включающие мутацию *p.N370S*, характеризовались относительно более высокими значениями количества тромбоцитов.

2. Наиболее высокие значения активности ХТ отмечались при мутации *p.L444P* в гомозиготном состоянии и генотипах, включающих комбинацию редких и рекомбинантных вариантов.

3. Активность ГЦБ достоверно не отличалась при различных генотипах и не коррелировала с тяжестью течения и типом БГ.

4. Повышение активности печеночных аминотрансфераз (причем, преимущественно АСТ) отмечено чаще при генотипах, включающих сочетание мутации *p.N370S* с редким или рекомбинантным аллелем, и при генотипах, сочетающих в себе мутацию *p.L444P*, редкие и рекомбинантные варианты.

5. Отклонения значений липидного спектра, обмена железа, коагуляционного гемостаза и гуморального статуса отмечались при различных генотипах в равной степени.

При анализе генотип-инструментальных корреляций обнаружено:

1. Спленомегалия и гепатомегалия в наибольшей степени были выражены у пациентов с генотипами *p.L444P/p.L444P*, *p.L444P/другая мутация*, и при генотипах, сочетающих

комбинацию редких и рекомбинантных аллелей. Наименьшая степень увеличения линейных размеров печени и селезенки отмечена при генотипах *p.N370S/p.W184R* и *p.L444P/p.D409H*.

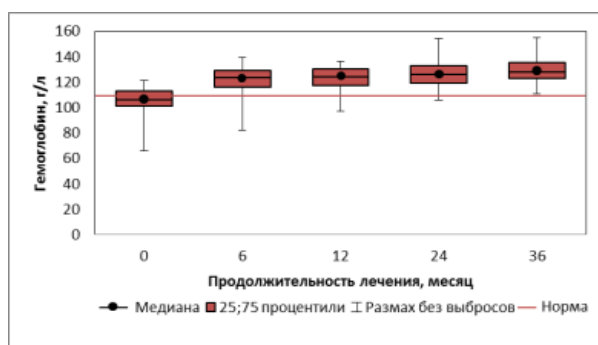
2. Снижение МПКТ наиболее часто отмечено при генотипах *p.N370S/p.L444P*, *p.N370S/другая мутация*, *p.L444P/другая мутация* и представлено только у детей с БГ 1 типа.

3. Тяжелая задержка физического развития чаще регистрировалась при генотипах, включающих мутацию *p.L444P*, и преимущественно выявлялась у детей с нейронопатическими формами БГ.

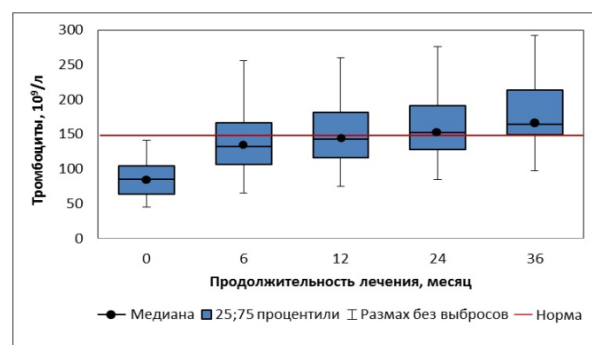
4. Рентгенологические проявления в виде колб Эрленмейера определялись при различных генотипах с примерно одинаковой частотой.

Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей на фоне ФЗТ

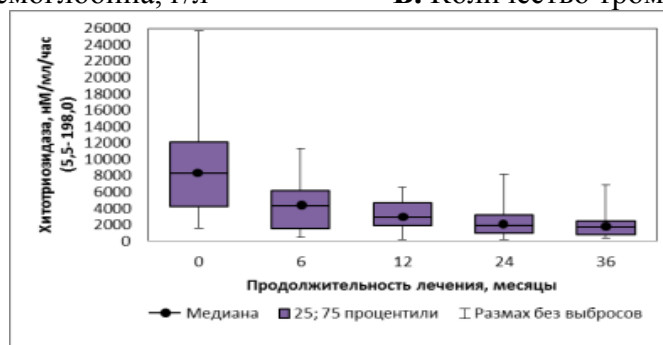
Через три года от начала ФЗТ у 35 пациентов с БГ 1 типа отмечено существенное улучшение ключевых показателей оценки эффективности терапии. Отмечено достоверное повышение медиан концентрации гемоглобина с 106 (101; 113) до 128 (123; 135) г/л и количества тромбоцитов с 85 (59; 105) до 165 (148; 214) $\times 10^9$ /л, ($p < 0,001$). К третьему году лечения значение гемоглобина и тромбоцитов находилось в пределах нормы у 100% и 80% пациентов, соответственно. Следует отметить, что наиболее выраженная динамика повышения обоих показателей отмечена в первые 6 месяцев лечения ($p < 0,001$), в дальнейшем прирост значения по сравнению с предшествующим на точках 12, 24 и 36 месяцев достоверно не различался для концентрации гемоглобина ($p = 0,423$; $0,548$; $0,620$), и достоверно повышался для количества тромбоцитов ($p = 0,005$; $0,003$; $0,017$). При анализе активности ХТ на фоне патогенетической терапии установлено выраженное снижение медианы показателя с 8303 (4224; 12240) до 1680 (692; 2772) нМ/мл/час ($p = 0,003$), наиболее значимое снижение отмечено в первые 6 месяцев от начала лечения ($p = 0,002$). Необходимо подчеркнуть, что значение показателя через 3 года от начала ФЗТ не достигло значения нормы ни у одного из пациентов (Рисунок 4). При оценке ответа на лечение паренхиматозных органов на фоне трехлетней ФЗТ выявлено статистически достоверное ($p < 0,001$) сокращение линейных размеров длины и ширины селезенки на 54 % (47; 51) и 40 % (32; 52); уменьшение размеров правой доли печени на 15,0 % (9; 13), по данным ультразвуковой диагностики (Рисунок 5).



А. Концентрация гемоглобина, г/л

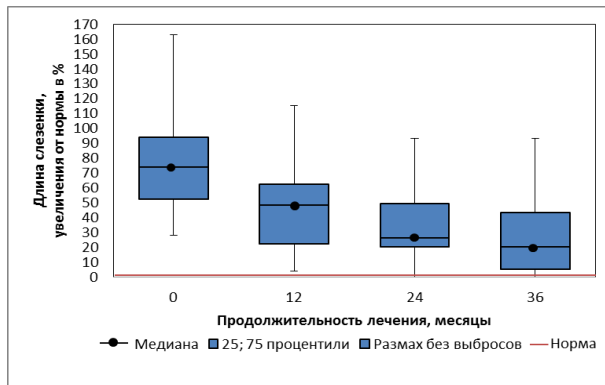


Б. Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ /л

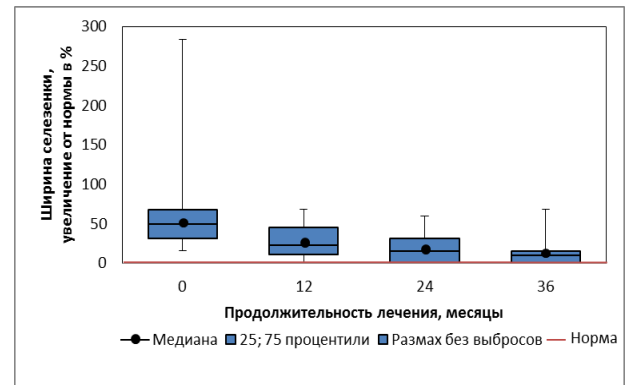


В. Активность хитотриозидазы, нМ/мл/час

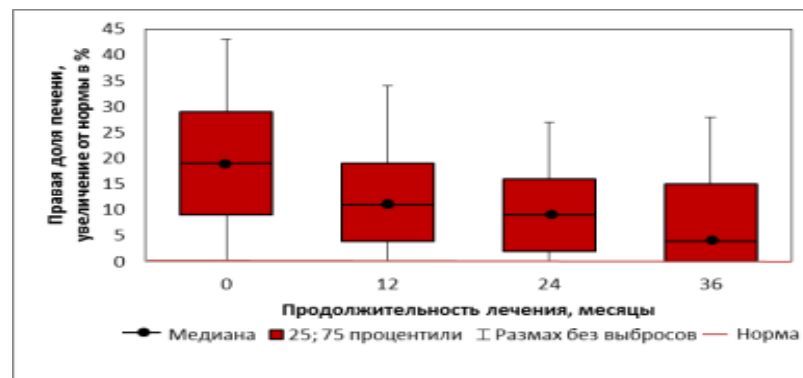
Рисунок 4 - Динамика лабораторных показателей на фоне ФЗТ у детей с болезнью Гоше



А. Длина селезенки, в % от нормы



Б. Ширина селезенки, в % от нормы



В. Правая доля печени, в % от нормы

Рисунок 5 - Динамика гепатолиенального синдрома на фоне ФЗТ у детей с болезнью Гоше

Отмечено достоверное уменьшение плотности печени с 13,3 кПа [5,2; 29,9] до 6,4 кПа [4,8; 17,4], $p < 0,001$) и селезенки с 41,3 кПа [21,0; 55,2] до 21,5 кПа [9,9; 37,7], ($p < 0,001$) по данным ФЭМ на фоне ФЗТ в течение 6-12 месяцев.

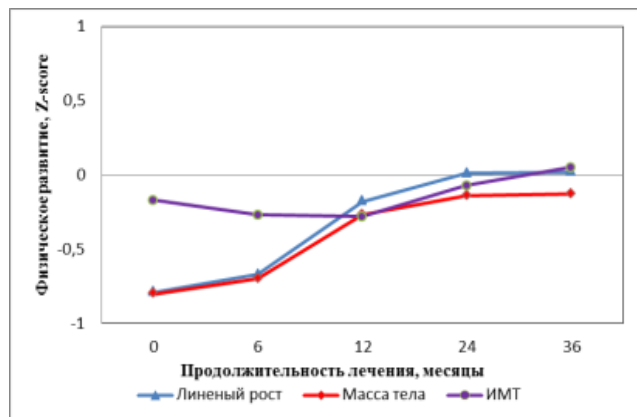
Для количественной оценки структурных изменений печени и селезенки при БГ у детей впервые использована методика ФЭМ и разработана шкала для интерпретации значений эластичности селезенки (Таблица 3).

Таблица 3 - Шкала значений эластичности селезенки у детей с болезнью Гоше

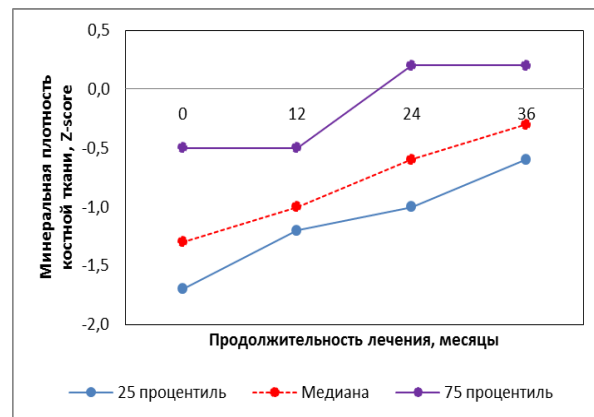
Стадия фиброза селезенки S (spleen)	Интервал средних значений, кПа	Чувствительность, %	Специфичность, %
S0	<17,6	70,00	78,57
S1	17,6-22,4	70,00	78,57
S2	22,5-30,0	80,00	90,00
S3	30,1-45,2	80,00	80,00
S4	>45,2	46,15	100,0

При оценке динамики параметров физического развития отмечено достоверное улучшение медианы Z-score показателей ($p = 0,004$; $0,005$): линейного роста с -0,79 (-1,4; 0,29) до 0,02 (0,71; 0,66), массы тела с -0,8 (-1,37; -0,09) до -0,13 (-0,65; 0,71); значение медианы индекса массы тела достоверно не изменилось ($p = 0,064$). Физическое развитие пациентов исходно было ниже 25 перцентиля у 12 (34%) пациентов, к третьему году лечения оно

сохранилось только у двух пациентов (6%), (Рисунок 6А). Через три года терапии имиглюцеразой выявлено увеличение медианы Z-score минеральной плотности костной ткани ($p < 0,001$) с $-1,3$ ($-1,7; -0,5$) до $-0,3$ ($-0,6; 0,2$); сниженный на фоне лечения показатель МПКТ ($Z\text{-score} \leq -2$) отмечен только у двух пациентов (6%), (Рисунок 6Б).



А. Физическое развитие, Z-score



Б. МПКТ, Z-score

Рисунок 6 - Динамика медианы Z-score показателей физического развития (А) и МПКТ (Б) у детей с болезнью Гоше 1 типа на фоне ФЗТ.

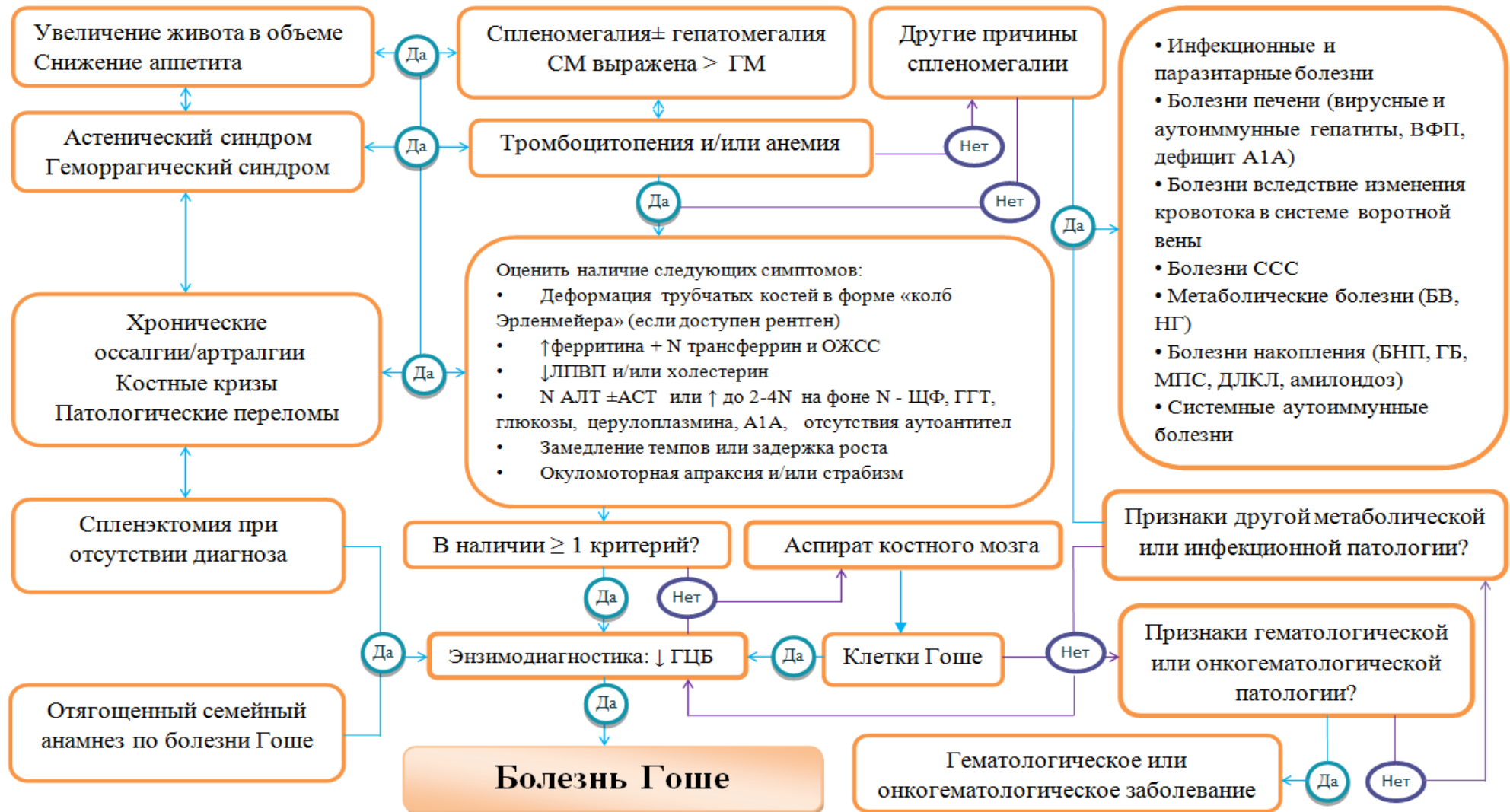
Динамика параметров качества жизни.

При анализе качества жизни, проведенном у 25 нелеченых ранее детей с БГ, исходно отмечалось снижение всех параметров функционирования пациента. По данным анкетирования с помощью вопросника PedsQL через год от начала патогенетической терапии в группе пациентов в возрасте 5-18 лет по ответам детей и родителей отмечено достоверное улучшение параметров физического ($p=0,001; 0,002$), эмоционального ($p=0,01; 0,042$), социального ($p=0,035; 0,001$) функционирования и повышение общего балла качества жизни ($p=0,002; 0,002$). У пациентов в возрасте 2-4 лет по ответам родителей отмечено статистически достоверное улучшение параметра физического функционирования ($p=0,028$) и общего балла качества жизни ($p=0,027$). Показатель функционирования ребенка в детском саду и школе до и после лечения достоверно не различался во всех возрастных группах ($p=0,625; 0,928; 0,140$).

Разработка алгоритмов диагностики, мониторинга и лечения болезни Гоше у детей.

С целью облегчения клинической диагностики БГ и выявления пациентов с большей вероятностью наличия данного заболевания на основании собственного опыта работы и анализа литературных данных составлен перечень специфических симптомов. Для оптимизации мониторинга БГ нами были проанализированы анамнестические данные пациентов, включающие информацию о перинатальном анамнезе; наследственности; причинах обследования; сроках дебюта и постановки диагноза; обращаемости к врачам различных специальностей; диагностических и лечебных ошибках. Дополнительно проведен анализ результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов, на основании чего выявлены наиболее характерные и частые признаки исследуемой патологии, необходимые для контроля лечения (Рисунок 7, 8).

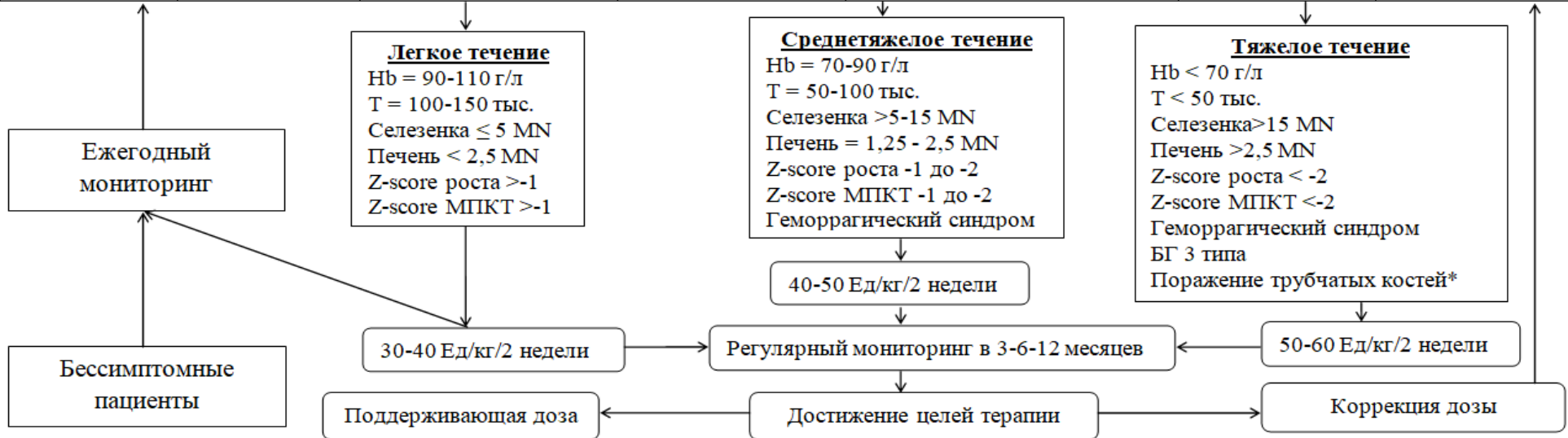
Внедрение данных алгоритмов позволит значительно повысить точность диагностики орфанного заболевания и оптимизировать мониторинг и лечение патологии на разных этапах оказания медицинской помощи детям с БГ в РФ.



Примечание: А1А – альфа-1 антитрипсин, БВ – болезнь Вильсона, БНП – болезнь Нимана-Пика, ВФП – врожденный фиброз печени, ГБ – гликогеновая болезнь, ГЦБ – глюкоцереб্রозидаза, ДКДЛ – дефицит лизосомной кислой липаза, МПС – мукополисахаридоз, НГ – наследственный гемохроматоз, ССС – сердечно-сосудистая система.

Рисунок 7 - Алгоритм диагностики болезни Гоше у детей

Антропометрические показатели (Z-score)	Показатели крови	Биомаркеры	Селезенка/печень	Кости и костный мозг	Нервная система	Качество жизни ребенка на фоне болезни (вопросники)
Длина тела Масса тела ИМТ	Гемоглобин Тромбоциты Лейкоциты АЛТ, АСТ Железо Холестерин ЛПВП Вит. В12, D3 АЧТВ, ПВ IgA, IgM, IgG	Ферритин Хитотриозидаза Глюкозилсфингозин	•УЗИ – линейный размер •МРТ - объем •ФЭМ - плотность	•Рентгенография трубчатых костей, ТБС – “колбы Эрленмейера”, переломы, артроз •МРТ бедренных костей – костный мозг •Рентгенография костей кистей – костный возраст •Остеоденситометрия с 5 лет - Z-score МПКТ	Окуломоторная апраксия Страбизм ЭЭГ МРТ головного мозга	•PedsQL (0-18 лет) •HUI (12-18 лет) •QUALIN (2-4 лет)



Примечание. *Костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей

Рисунок 8 - Базовый алгоритм мониторинга и лечения болезни Гоше у детей после установления диагноза

ВЫВОДЫ

1. На основании созданного педиатрического регистра оптимизирован эпидемиологический, диагностический и лечебный мониторинг болезни Гоше у детей в РФ, по данным которого установлена распространенность заболевания, составляющая 0,32 на 100 000 детского населения с преобладанием в Уральском и Северо-Кавказском федеральных округах, что отражает гиподиагностику патологии в регионах страны. Только у 25% пациентов диагноз подтверждается в течение 6 месяцев с момента первичного обращения. Специфическое патогенетическое лечение на современном этапе получают все пациенты с болезнью Гоше 1 и 3 типов.

2. Установлено, что за 10 летний период (с 2006 по 2016 гг.) наблюдений наибольшее количество детей с болезнью Гоше 1 типа было направлено в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России из Приволжского и Центрального федеральных округов, болезнью Гоше 2 типа - из Дальневосточного и болезнью Гоше 3 типа - из Северо-Кавказского федеральных округов.

3. Несмотря на семейный характер симптоматики в 22% случаев, клинический полиморфизм болезни Гоше приводит к ошибочной трактовке диагноза при первичной обращаемости в 85% случаев; проведению необоснованных диагностических и лечебных мероприятий, в том числе хирургических, в 70% и 50% случаев соответственно, таким образом, приводя к отсрочке установления правильного диагноза до 3,5 лет и назначения адекватного лечения до 4 лет с момента обследования.

4. По данным молекулярно-генетического анализа, у 91 ребенка с болезнью Гоше идентифицировано 28 различных вариантов гена *GBA*, из них 7 выявлено впервые. В числе не описанных ранее вариантов — 5 миссенс-мутаций: *p.Q76R*, *p.T86I*, *p.F259V*, *p.F347C*, *p.I308F*, *p.L249Q*; одна нонсенс-мутация — *p.Y22X* и одна делеция — *p.I119_P122del*, представленная у 4 детей. У 12 (13,1%) пациентов обнаружены рекомбинации гена *GBA* и псевдогена *GBAP*. Установлено, что частота встречаемости наиболее распространенных мутаций и генотипов у детей с БГ в РФ соотносится с данными европейской популяции пациентов и составляет: *p.N370S* – 70,3% и *p.L444P* – 48,4%, *p.N370S/p.L444P* - 23,0% и *p.N370S/другая мутация* – 34,0%. Отличительной особенностью российской популяции детей с болезнью Гоше можно считать мутацию *p.W184R* и генотип *p.N370S/p.W184R*, которые определялись у 11% обследованных пациентов.

5. При определении генофенотипических корреляций установлено, что тяжелая костная симптоматика в сочетании со спленэктомией в анамнезе выявлена только при генотипах, включающих мутацию *p.N370S*, причем удаление селезенки в сочетании с костными кризами отмечено у 3-х неродственных пациентов при сочетании с мутацией *p.W184R*, предопределяющей ранний дебют, но более позднюю постановку диагноза. Сочетание мутации *p.N370S* с рекомбинантной мутацией обуславливает более ранний дебют клинических проявлений и постановки диагноза. Самый распространенный по данным международного регистра болезни Гоше генотип *p.N370S/p.N370S* был выявлен только в двух случаях, характеризовался различным возрастом дебюта, диагностики заболевания и тяжестью клинических проявлений.

6. Наличие мутации *p.L444P* в гомозиготном положении и генотипов, сочетающих редкие и рекомбинантные аллели, обуславливает развитие нейронопатических форм болезни Гоше с наибольшей частотой их выявления у закавказских и кавказских этносов в Северо-Кавказском федеральном округе, ранний дебют основных клинических проявлений и неврологической симптоматики, раннюю постановку диагноза, частую задержку физического развития, более выраженную тромбоцитопению, гепатомегалию и повышенную активность хитотриозидазы.

7. В клинической картине болезни Гоше 1 типа в отличие от нейронопатических форм заболевания отмечены: более поздний дебют и максимальный период наблюдения от момента манифестации до постановки диагноза и начала лечения; превалирование гематологической и висцеральной симптоматики в сочетании с костными проявлениями, определяющими тяжесть течения заболевания; спленэктомический анамнез с медианой возраста оперативного вмешательства 93 мес. (67; 111). При болезни Гоше 2 типа отмечены: ранние дебют и постановка диагноза вследствие тяжелой неврологической симптоматики, отмечаемой с первых месяцев жизни; наличие аспирационного синдрома, предопределяющего смерть пациентов от дыхательной недостаточности в возрасте до 1 года. Для болезни Гоше 3 типа характерны: сочетание признаков 1-го и 2-го типа с более поздним дебютом неврологической симптоматики; поражение ЦНС с преобладанием окуломоторной апраксии (у 14 детей; 100%), дебют которой отмечен в возрасте 38 мес. (21; 113). При нейронопатических формах болезни Гоше задержка физического развития отмечается чаще и степень увеличения долей печени выражена в большей степени в отличие от ненейропатической формы заболевания.

8. У пациентов с болезнью Гоше 1 типа на фоне трехлетней ферментной заместительной терапии имиглуцеразой в дозе от 30-60 ЕД/кг внутривенно капельно каждые 2 недели отмечены статистически значимые изменения ключевых параметров: нормализация концентрации гемоглобина (от 105 до 126 г/л, $p < 0,001$) и количества тромбоцитов (от 86 до 158×10^9 /л, $p < 0,001$); сокращение от исходного увеличения линейных размеров длины (на 54,5%) и ширины (на 40,0%) селезенки ($p < 0,001$) и правой доли печени на 15% ($p < 0,001$); улучшение показателей роста (до лечения задержка у 14 (40%) после лечения у 2 (6%) детей, $p < 0,001$) и минеральной плотности костной ткани (Z-score от -1,3 до -0,3, $p < 0,001$).

9. По данным фиброэластометрии на фоне ферментной заместительной терапии отмечено улучшение показателей эластичности паренхиматозных органов у детей с болезнью Гоше: медиана плотности печени и селезенки до начала специфического лечения соответствовала значениям 13,3 кПа (F4 по шкале METAVIR) и 41,3 кПа, ($p < 0,001$), а через 12 месяцев терапии составила 6,4 кПа (F1 по шкале METAVIR) и 21,5 кПа, ($p < 0,001$) соответственно.

10. Проведенная оценка качества жизни детей с болезнью Гоше 1 типа с применением международного вопросника PedsQL установила, что патогенетическая терапия через 12 месяцев в группе пациентов в возрасте 5-17 лет по ответам детей и родителей статистически значимо улучшает параметры физического ($p = 0,001$; 0,002), эмоционального ($p = 0,01$; 0,042), социального ($p = 0,035$; 0,001) функционирования и повышает общий балл качества жизни ($p = 0,002$; 0,002); у пациентов в возрасте 2-4 лет по ответам родителей улучшает параметр физического функционирования ($p = 0,028$) и общий балл качества жизни ($p = 0,027$).

11. Анализ частоты клинико-лабораторных и инструментальных симптомов на первичном этапе обследования детей позволил установить ключевые параметры диагностики болезни Гоше — поражение паренхиматозных органов в виде спленомегалии у 100% и гепатомегалии у 94,8%; изменение гематологических показателей в виде анемии у 86,1% и тромбоцитопении у 91,3%; изменение биомаркеров в виде повышения активностей хитотриозидазы у 54,0%, АСТ у 51,0% и концентрации ферритина у 70,6% на фоне снижения содержания железа у 60,5% и показателей липидного обмена (холестерина у 54,0% и ЛПВП у 85,0%); удлинение в коагулограмме АЧТВ у 66,2% и ПВ у 51,6%; патологию костной системы в виде хронических костных болей и костных кризов у 43% и 18%; деформацию конечностей по типу “колб Эрленмейера” на рентгенограмме у 55,6%; вовлечение ЦНС у пациентов с болезнью Гоше 2 и 3 типов в виде окуломоторной апраксии в 100% случаев), которые легли в основу созданных алгоритмов диагностики и мониторинга болезни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Электронный регистр пациентов с болезнью Гоше представляет эффективный инструмент по сбору, хранению и анализу информации об особенностях течения заболевания в педиатрической практике и может быть использован как модель для оптимизации оказания медицинской помощи у детей с другой орфанной патологией.

2. Болезнь Гоше характеризуется высокой частотой встречаемости у детей из одной семьи, несмотря на аутосомно-рецессивный характер наследования болезни. Наличие в семье одного ребенка с болезнью Гоше требует обследования всех ее членов с целью динамического наблюдения за состоянием первично бессимптомных пациентов.

3. Для оптимизации мониторинга пациентов с болезнью Гоше на этапе диагностики необходимо проведение молекулярно-генетического исследования. В связи с отставанием дебюта неврологической симптоматики при болезни Гоше 3 типа от развития гематологических и висцеральных проявлений, при выявлении у ребенка генотипов *p.L444P/p.L444P*, *p.L444P/p.D409H* и *p.D409H/p.D409H*, высоко ассоциированных с нейронопатическими формами болезни Гоше, требуется динамическое наблюдение пациента у психоневролога для своевременного пересмотра клинической формы заболевания.

4. По данным анализа динамики клинических, лабораторно-инструментальных параметров и качества жизни медиана сроков достижения целей терапии: для нормализации концентрации гемоглобина составляет в среднем 6-12 месяцев, количества тромбоцитов - 12-24 месяца, параметров физического развития, минеральной плотности костной ткани и качества жизни - 12 месяцев; для сокращения линейных размеров печени и селезенки на 50% требуется 24-36 месяцев.

5. Для широкого использования в клинической педиатрии разработана шкала интерпретации результатов фиброэластометрического исследования плотности селезенки (таблица 3). Включение фиброэластометрии печени и селезенки в стандартный протокол обследования детей с БГ позволит более объективно оценить выраженность структурных изменений паренхиматозных органов и динамику гепатолиенального синдрома на фоне ферментной заместительной терапии.

6. Оценку качества жизни с применением валидированного педиатрического вопросника PedsQL можно использовать при обследовании пациентов как дополнительный критерий контроля эффективности лечения.

7. Для оптимизации оказания медицинской помощи на современном этапе предложены усовершенствованные алгоритмы диагностики и мониторинга болезни Гоше у детей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Гундобина О.С., Комарова Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Мовсисян Г.Б. Болезнь Гоше у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10(6): 72-75.

2. Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С. Оценка эффективности ферментозаместительной терапии у детей с болезнью Гоше по данным международных исследований. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11(3): 80-84.

3. Гундобина О.С., Мовсисян Г.Б., Намазова-Баранова Л.С. Болезнь Гоше типа 1 с костными проявлениями у ребенка 3-х лет. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 17(6): 61-64

4. Гундобина О.С., Мовсисян Г.Б., Комарова Е.В., Намазова-Баранова Л.С. Эффективность и безопасность применения велаглуцеразы альфа у пациентов с болезнью Гоше 1-го типа (по данным международных исследований). *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11(6): 52-55.

5. Савостьянов К.В., Пушков А.А., Геворкян А.К., Гундобина О.С., Никитин А.Г., Пахомов А.В., Муравьева Л.В., Мовсисян Г.Б. Новые патогенные варианты гена *GBA*, кодирующие глюкоцереброзидазу, выявленные у пациентов с болезнью Гоше в российской популяции. *Медицинская генетика*. 2015; 14(4): 3.

6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Лукина Е.А., Геворкян А.К., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Вишнева Е.А., Мовсисян Г.Б. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(3): 244-250.

7. Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Мазанова Н.Н., Романюк А.М. Демографическая и клинико-генетическая характеристика детей с болезнью Гоше в РФ по данным педиатрического регистра. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(4): 354-361.

8. Мовсисян Г.Б., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Гундобина О.С., Семикина Е.Л., Рязанов М.В., Травина М.Л., Черников В.В., Пушков А.А., Букина Т.М. Российский педиатрический опыт по оценке эффективности применения имиглюцеразы для долгосрочной ферментной заместительной терапии болезни Гоше 1-го типа у детей. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017; 72(5): 383-392.

Учебное пособие: Гундобина О.С., Мовсисян Г.Б. Болезнь Гоше у детей: (руководство для врачей) под. ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ; 2016; 32с.

Монографии: Гундобина О.С., Мовсисян Г.Б. - Атлас редких болезней (руководство для врачей) – глава болезнь Гоше. под. ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ; 2016; 420с.

Публикации в других изданиях:

1. Movsisyan G., Gundobina O., Namazova-Baranova L., Malakhov O. A clinical case of successful surgical treatment of bone complications in child with Gaucher disease type 1. The European Working Group on Gaucher Disease. Haifa; 2014.

2. Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Gevorkyan A.K., Gundobina O.S., Lukina E.A., Lukina K.A., Movsisyan G.B., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. Alterations of the *GBA* gene in 120 Russian patients with Gaucher disease. *Journal of inherited metabolic disease*. 2015; 38(1): 271.

3. Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С. Болезнь Гоше в РФ – педиатрический опыт. Научный центр здоровья детей. Сборник материалов XIX Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». Москва; 2016; 192.

Патенты и изобретения:

Патент на изобретение №2629626 Российская Федерация. Способ оценки эффективности лечения болезни Гоше у детей. Мовсисян Г.Б., Сурков А.Н., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С., заявитель ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, заявл. от 05.10.2016.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСТ - аспаратаминотрасфераза

БГ – болезнь Гоше

ГЦБ – глюкоцереброзидаза

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

ФЗТ – ферментная заместительная терапия

ФЭМ – фиброэластометрия

ХТ – хитотриозидаза

ЦНС – центральная нервная система