

# Хвороба Гоше: сучасні проблеми лікування і діагностики та перспективи покращення якості життя пацієнтів

16 лютого 2018 року за підтримки Громадської організації «Всеукраїнська орфана метаболічна академія» та Національної дитячої спеціалізованої лікарні (НДСЛ) «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України відбулась науково-практична конференція з міжнародною участю «Хвороба Гоше: новий вимір – якість життя та нові можливості». Цей захід мав на меті врегулювати організацію надання медичної допомоги та моніторингу стану пацієнтів із хворобою Гоше. На сьогодні проблема діагностики та лікування орфанних захворювань в Україні, до яких належить ця патологія, стоїть дуже гостро. Питання, які виникають у процесі ведення пацієнтів із хворобою Гоше, слід детально розглядати на заходах саме такого формату. У рамках науково-практичної конференції проведено нараду-семинар за участю представників МОЗ України, Державного експертного центру МОЗ України, мультидисциплінарної групи фахівців НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, представників професійних громадських організацій. Власним досвідом ведення пацієнтів із хворобою Гоше з вітчизняними лікарями поділились іноземні колеги з Польщі та Ізраїлю, що свідчить про високий рівень організації заходу. Учасники семінару мали можливість прослухати інформативні лекції, взяти участь у майстер-класах, дискусіях та розгляді клінічних випадків.



Доповідь, присвячену ранній діагностиці, лікуванню та моніторингу пацієнтів із хворобою Гоше в Україні, представила завідувача Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України, кандидат медичних наук **Наталія Олександрівна Пічкур**.

— Лізосомальні захворювання — це одна з найбільш поширених нозологічних груп у структурі спадкової патології метаболізму. Згідно з МКХ-10 хвороба Гоше належить до класу IV «Захворювання ендокринної системи, розлади травлення та порушення обміну речовин» (E00-E90), а саме:

E70-E90 — порушення обміну речовин;

E75 — порушення обміну сфінголіпідів та інші захворювання накопичення ліпідів;

E75.2 — інші сфінголіпідози.

У загальній структурі сфінголіпідозів, діагностованих в Україні за період із 1996 до 2017 року, на хворобу Гоше припадає 39,38% усіх випадків (Н.О. Пічкур, 2017). Оскільки практично всі клітини людського організму (окрім еритроцитів) містять лізосоми, для клінічної картини цієї патології характерна мультисимптомність. Найчастіше трапляються ураження структур ретикулоендотеліальної системи, що проявляються гепатомегалією (у 87% пацієнтів), спленомегалією (у 95% пацієнтів), анемією (у 40%), тромбоцитопенією (у 50%) (P. Kaplan, 2006).

Що ж стосується класифікації та епідеміології хвороби Гоше, то I тип (хронічний ненейропатичний) в європейській популяції зустрічається рідко (до 1:40000), він більш поширений у турецькій популяції та серед євреїв ашкеназі (1:1000). У цієї категорії пацієнтів клінічна маніфестація захворювання не залежить від віку хворого. Хвороба Гоше II типу (гострий нейропатичний) — панетнічна форма захворювання, частота якої становить 1:100000. Тип III (хронічний нейропатичний) маніфестує у дитячому віці, його частота — 1:100000.

Діагностика хвороби Гоше, як і будь-якого орфанного захворювання, — це дуже складний та багатовісний процес. До встановлення правильного діагнозу пацієнта можуть проконсультувати до 8 лікарів різної спеціалізації (P. Mistry et al., 2007). На етапі встановлення попереднього діагнозу хворобу Гоше, найімовірніше, запідозрять педіатри та гематологи (D. Elstein et al., 2015). Ситуація в Україні дещо відрізняється: лізосомальні захворювання діагностують переважно гематологи та генетики, а педіатри у структурі діагностики цієї патології посідають лише 4-те місце: такі дані були отримані на базі Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Важлива проблема діагностичного процесу у цих випадках — це затримка верифікації діагнозу хвороби Гоше. Згідно із даними зарубіжних джерел, середня тривалість терміну від появи перших симптомів хвороби Гоше I типу до встановлення остаточного діагнозу становить 2 роки. У 19% пацієнтів затримка верифікації діагнозу сягає 5 років (As. Thomas et al., 2013). В Україні термін від появи перших симптомів хвороби Гоше до верифікації діагнозу значно довший і в середньому становить 5 років, а у 27% пацієнтів затримка діагностування становить близько 7 років. Пізня діагностика орфанних захворювань асоційована з недостатньою обізнаністю лікарів про цю нозологічну групу. Майстерність сучасного педіатра полягає у вмінні зіставляти всі дані про стан пацієнта та розглядати орфанне захворювання як можливий варіант діагнозу у конкретного хворого. Затримка верифікації діагнозу також пов'язана з поліморфністю клінічних проявів захворювання, появою неспецифічних симптомів та легким перебігом хвороби у деяких хворих (A. Mehta et al., 2015). Часто пацієнтам із хворобою Гоше спершу встановлюють

гематологічний діагноз (лейкемія, лімфома, множинна міелома, імунна тромбоцитопенічна пурпура, анемія хронічного захворювання). Діагностичні помилки призводять до проведення необґрунтованих інвазивних маніпуляцій та лікування: призначення глюкокортикоїдної терапії, біопсії печінки та кісткового мозку, спленектомії.

Правильний алгоритм діагностики хвороби Гоше включає клінічне обстеження, а також морфологічне, біохімічне та молекулярно-генетичне дослідження. Перші симптоми відображають гематологічні прояви захворювання: часта кровотеча з носа та ясен вказує на тромбоцитопенію, хронічна втома — на анемію, біль і дискомфорт у животі — на спленомегалію та гепатомегалію (D. Hughes et al., 2007). Діагностично важливою ознакою при хворобі Гоше є гіперферитинемія, яка зустрічається у 87% пацієнтів із хворобою Гоше. Підвищення рівня феритину у крові може стати причиною помилкового встановлення діагнозу гемохроматозу. З метою виключення цього захворювання потрібно визначити рівень насичення трансфертину сироватки крові.

Лабораторними тестами для виявлення хвороби Гоше є оцінка активності глюкоцеребозидози (проводиться у зразку лімфоцитів периферичної крові або в культурі фібробластів) та ДНК-аналіз. У результаті аналізу історії хвороби 25 пацієнтів у віці до 18 років із цим захворюванням було виявлено такі помилки у діагностиці: збільшення об'єму живота як важливу клінічну ознаку захворювання часто не брали до уваги; 98% пацієнтам не призначали аналіз крові на феритин, у 87% дітей було виявлено гіпохромну анемію у віці до 1 року, що також не враховували спеціалісти.

Оптимальне лікування хвороби Гоше включає проведення специфічної патогенетичної терапії (ферментна замісна терапія (ФЗТ), субстрат-редукційна терапія), а також купірування симптомів (знеболення, ортопедичні операції, призначення препаратів кальцію, заліза, біфосфонатів). В Україні ФЗТ вперше було застосовано у 2002 році. На сьогодні за підтримки компанії Sanofi Genzyme ФЗТ іміглюцеразою отримують 25 дітей та 39 дорослих пацієнтів із хворобою Гоше.

Вкрай важливе значення у веденні пацієнтів із хворобою Гоше має регулярний моніторинг, який поряд із відповідальним ставленням самого пацієнта до свого здоров'я є запорукою успішного лікування. Пацієнт систематично має проходити планове обстеження, передбачене чинним клінічним протоколом. За його результатами лікар оцінює перебіг захворювання та за необхідності коригує дозу ферментного препарату. Створення в Україні єдиної системи стандартизованого клінічного моніторингу пацієнтів із хворобою Гоше, яка об'єднає первинний, вторинний та високоспеціалізований рівні надання медичної допомоги, дозволить суттєво покращити її якість та оптимізувати ранню діагностику цього орфанного захворювання. Ведення таких пацієнтів потребує цільового та індивідуального підходу з обов'язковим залученням різних фахівців, які входять до складу єдиної мультидисциплінарної команди.

Незважаючи на те що хвороба Гоше — це рідкісне захворювання, яке часто перебуває поза увагою педіатрів та лікарів сімейної медицини, питання ранньої діагностики цієї патології та вибору оптимального лікування є актуальними не тільки в Україні, а й в інших державах. Значний інтерес учасників конференції викликала доповідь професора Арі Зірмана (м. Єрусалим, Ізраїль), який докладно розповів про десятирічний досвід застосування ФЗТ препаратами таліглюцерази.

Почесним гостем науково-практичної конференції стала професор Меморіального інституту дитячого здоров'я Анна Тилкі-Шиманська (м. Варшава, Польща), яка поділилася з вітчизняними фахівцями світовим досвідом

діагностики хвороби Гоше та висвітлила положення сучасних міжнародних протоколів лікування цього захворювання.

— Основним тестом у діагностиці хвороби Гоше є визначення рівня β-глюкозидази. Проте за даними лише цього аналізу неможливо оцінити ступінь тяжкості захворювання. Тому рекомендовано додатково проводити оцінку генотипу та інших біохімічних маркерів. Сьогодні в Польщі існує можливість безоплатного виконання тесту «сухої краплі крові», і цей аналіз поки що є основним методом верифікації діагнозу хвороби Гоше. Сучасним біомаркером хвороби Гоше є глюкозилсфінгозин Lyso GI1 — специфічний субстрат, який накопичується у різних клітинах організму, а не тільки в макрофагах (V. Murugesan et al., 2016). Окрім чутливих та специфічних маркерів захворювання, при встановленні діагнозу враховують також гематологічні ознаки, а саме: зниження рівня гемоглобіну, тромбоцитів, дефіцит факторів згортання крові IX, X та XI, підвищення вмісту феритину у сироватці крові. Біохімічними маркерами хвороби Гоше є підвищений рівень глюкозилсфінгозину Lyso GI1, хітотріозидози, кислоти фосфатази, знижений рівень холестерину та дефіцит вітамінів E, D і B<sub>12</sub>.

Метою лікування цього генетичного захворювання є досягнення стану, найбільш наближеного до гомеостазу, шляхом модифікації порушеного біохімічного процесу. За результатами клінічних досліджень, проведених лікарем Narman Varton, була доведена ефективність трьох доз препаратів для ФЗТ (15, 30 і 60 одиниць на 1 кг маси тіла), які були схвалені Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських препаратів (FDA) США та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA). Моніторинг результатів лікування виявив те, що через високу вартість препаратів велика кількість медичних закладів у країнах Європи стали використовувати менші дози, які є ефективними тільки у пацієнтів із легким перебігом захворювання. Така практика є небезпечною, адже невідповідність дози ферментного препарату ступеню тяжкості захворювання досить часто призводить до погіршення його клінічного перебігу та розвитку серйозних ускладнень. Отже, дозу препарату для ФЗТ необхідно підбирати індивідуально відповідно до результатів моніторингу стану пацієнта.

Створення оновленої клінічної настанови «Хвороба Гоше» та уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам із хворобою Гоше потребує синтезу положень міжнародних керівництв та вітчизняного досвіду, комісійного обговорення та прийняття рішення щодо створення єдиної системи діагностики, лікування та моніторингу пацієнтів із хворобою Гоше від первинного до високоспеціалізованого рівня за єдиними уніфікованими стандартами. Встановлення діагнозу цього орфанного захворювання має включати консенсусну мультидисциплінарну експертну оцінку стану пацієнта за єдиним стандартизованим алгоритмом на підставі ретельного зіставлення даних клінічного обстеження, біохімічного та молекулярно-генетичного досліджень.

\*\*\*

Заключним етапом науково-практичної конференції стало обговорення проекту клінічної настанови «Хвороба Гоше» — документа, затвердження якого має на меті об'єктивну оцінку стану пацієнта шляхом визначення ступеня тяжкості захворювання для початку проведення ФЗТ. Створення єдиної системи діагностики та моніторингу, стандартизація надання медичної допомоги пацієнтам із хворобою Гоше дозволить підвищити якість життя орфанних хворих, що відкриє для них «новий вимір» для реалізації власного потенціалу.

Підготувала Ілона Цюпа