DOI: 10.15690/pf.v13i4.1607

Г.Б. Мовсисян[1, 3], О.С. Гундобина[1], Л.С. Намазова-Баранова[1, 2, 3], К.В. Савостьянов[1], А.Н. Пушков[1], В.В. Черников[1], Н.Н. Мазанова[1], А.М. Романюк[4], В.И. Смирнов[1]

[1] Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
[4] Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Демографическая и клинико-генетическая характеристика детей с болезнью Гоше в Российской Федерации: данные педиатрического регистра

Контактная информация:
Мовсисян Гоар Борисовна, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ педиатрии НЦЗД
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 3, **тел.:** +7 (499) 134-02-76, **e-mail:** gongurik@mail.ru
Статья поступила: 31.05.2016 г., **принята к печати:** 25.08.2016 г.

Регистры являются эффективным инструментом учета динамики состояния пациентов с редкой патологией. ***Цель исследования:*** *изучить демографические и клинико-генетические особенности болезни Гоше у детей в России.* ***Методы.*** *Проведено ретроспективное исследование данных о детях с болезнью Гоше, включенных в педиатрический регистр. Период учета данных — с 2006 по 2016 г.* ***Результаты.*** *Зарегистрировано 115 детей с болезнью Гоше в возрасте от 3 мес до 17 лет 11 мес (медиана возраста диагностики 5 лет), из них 62 (53,9%) девочки. Распространенность болезни составила 0,32 случая на 100 тыс. детского населения. С 1-м типом болезни Гоше было 95 (82,6%) детей, со 2-м типом — 6 (5,2%), с 3-м типом — 14 (12,2%). Максимальное число больных выявлено в Центральном (27; 23,5%) и Приволжском (27; 23,5%) федеральных округах, наименьшее — в Дальневосточном (3; 2,6%). На момент диагностики у всех пациентов выявлена спленомегалия. Гено- и фенотипические корреляции у 90 детей с болезнью Гоше распределились следующим образом: при 1-м типе (n = 77) в 21 (27,3%) случае установлен генотип p.N370S/p.L444P, у 12 (15,6%) — p.N370S/другая мутация; при 2-м и 3-м типах у 13 детей с нейронопатическими формами в 9 (69,2%) случаях — p.L444P/p.L444P, в 3 (23,1%) — p.L444P/p.D409H. Оставшиеся генотипы были представлены другими мутациями, 13 из которых выявлены впервые. Мутация p.W223R (p.W184R) специфична для российских пациентов. Ферментозаместительная терапия проводилась 109 пациентам (94,8%): у 105 (96,3%) детей (1-й и 3-й типы болезни Гоше) — препаратом имиглюцеразы, у 4 (3,7%) детей с 1-м типом — велаглюцеразой альфа. Патогенетическое лечение приводит к купированию основных симптомов заболевания у большинства пациентов.* ***Заключение.*** *Создание и ведение педиатрического регистра болезни Гоше позволяет систематизировать информацию об особенностях течения патологии у детей и оптимизировать подходы к ее мониторингу в Российской Федерации.*
Ключевые слова: *дети, болезнь Гоше, регистр, молекулярно-генетическая диагностика, мутации, имиглюцераза, велаглюцераза альфа.*

(***Для цитирования:*** Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Пушков А.Н., Черников В.В., Мазанова Н.Н., Романюк А.М., Смирнов В.И. Демографическая и клинико-генетическая характеристика детей с болезнью Гоше в Российской Федерации: данные педиатрического регистра. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 354–361. doi: 10.15690/pf.v13i4.1607)

ОБОСНОВАНИЕ

Болезнь Гоше — наиболее распространенная лизосомная болезнь накопления из известных более чем 50 нозологий данной группы [1]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Характерное при этом отсутствие или снижение активности лизосомного фермента глюкоцереброзидазы приводит к накоплению гликолипидного субстрата (глюкоцереброзида) в клетках моноцитарно-макрофагального ряда ретикулоэндотелиальной системы с поражением селезенки, печени, костного мозга, центральной нервной системы (в 1–10% случаев) [1, 2]. Распространенность болезни Гоше в различных регионах мира варьирует в пределах 1:40 000–100 000, однако в некоторых этнических группах (например, среди евреев-ашкенази) значения показателя могут быть существенно выше [3, 4].

В 1991 г. по инициативе группы экспертов, изучающих болезнь Гоше (International Collaborative Gaucher Group, ICGG), был создан международный регистр пациентов, который к 2012 г. охватывал более 6000 пациентов из 62 стран, включая взрослую когорту пациентов из Российской Федерации (РФ) [5]. Целью создания регистра стали изучение особенностей течения болезни Гоше для определения объемов оказания медицинской помощи и долгосрочных эффектов ферментозаместительной терапии, а также разработка клинических рекомендаций для оптимизации мониторинга и лечения пациентов, улучшения качества их жизни.

На основании международного опыта в ряде стран с учетом диагностических и экономических возможностей государства созданы национальные регистры, которые позволили выработать в каждой из стран рекоменда-

ции по учету и мониторингу состояния пациентов [5–7]. Итогом анализа базы данных стала выработка целей терапии, стандартов диагностики, наблюдения и лечения пациентов [5]. Оценка демографических, клинико-генетических параметров и эффективности лечения в рамках одной страны и в сравнении с международными данными помогает оптимизировать тактику длительного ведения пациентов с болезнью Гоше. В 2015 г. в России создан регистр взрослых пациентов с болезнью Гоше на базе ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (Москва), в этом же году заработал и педиатрический регистр на базе Научного центра здоровья детей.

Цель настоящего исследования — изучить с помощью российского педиатрического регистра демографические и клинико-генетические особенности болезни Гоше у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование данных о пациентах с болезнью Гоше, включенных в педиатрический регистр.

Критерии соответствия

В регистр включали данные, полученные из выписок и врачебных заключений пациентов в возрасте до 18 лет с подтвержденным результатами энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования диагнозом «Болезнь Гоше».

Условия проведения

Исследование проводили на базе отделения восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва). Проанализированы данные пациентов, наблюдавшихся в период с января 2006 по январь 2016 г.

Методика сбора информации

Энзимодиагностика для верификации диагноза (определение активности глюкоцереброзидазы и хитотриозидазы) проведена на базе лабораторий молекулярной генетики и клеточной биологии НЦЗД и наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (Москва). Определение мутаций в гене *GBA* (ген глюкоцереброзидазы) проведено на базе лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии НЦЗД.

С целью создания базы данных «Регистр детей с болезнью Гоше в РФ» сотрудниками отделения разработана электронная форма индивидуальной регистрационной карты пациента, включающая следующие разделы:

- «Общие сведения»: персональные данные, адрес и контактная информация о пациенте;
- «Диагноз»: данные о дебюте заболевания, постановке диагноза, методах первичной диагностики и типе болезни, установленном согласно международной классификации;
- «Визиты»: согласно плану обследования пациента, раздел включает характеристику клинических симптомов, результаты физикального осмотра (рост, масса тела, размеры печени и селезенки от края реберных дуг в сантиметрах) и лабораторно-инструментальных исследований (концентрация гемоглобина, число тромбоцитов, линейные размеры печени и селезенки по данным ультразвукового исследования/магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии, минеральная плотность костной ткани по данным остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника);

Goar B. Movsisyan[1, 3], Olga S. Gundobina[1], Leyla S. Namazova-Baranova[1, 2, 3], Kirill V. Savostyanov[1], Alexander N. Pushkov[1], Vladislav V. Chernikov[1], Natalya N. Mazanova[1], Alena M. Romanyuk[4], Vladimir I. Smirnov[1]

[1] Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2] Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation
[3] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[4] Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Demographic, Clinical and Genetic Characteristics of Child Gaucher Disease Patients in Russia: Pediatric Register Data

Background: *Registers are an effective tool for tracing the dynamics of patients with rare pathologies.* ***Objective:*** *Our aim was to examine the demographic, clinical and genetic features of child Gaucher disease patients in Russia.* ***Methods:*** *We held a retrospective survey of the pediatric register data with regard to children suffering from Gaucher disease. The period of data accounting was from 2006 to 2016.* ***Results:*** *115 children with Gaucher disease aged from 3 months to 17 years (the median age of diagnosis is 5 years) were registered; 62 them (53.9%) are girls. The prevalence of the disease was 0.32 cases for 100,000 children. 95 (82.6%) children had 1st type of Gaucher disease, 6 (5.2%) — 2nd, and 1 (12.2%) — 3rd. Maximum morbidity was in Central (27; 23.5%) and Volga (27; 23.5%) Federal Districts; minimal — in the Far East (3; 2.6%). By the time of diagnosis all the patients were suffering from splengomegaly. The genotype and phenotype correlations in 90 children with Gaucher disease were as follows: in case of 1st type (n = 77), in 21 (27.3%) cases, the p.N370S/p.L444P genotype was set, in 12 (15.6%) — the p.N370S/other mutation; in case of 2nd and 3rd types, in 13 children with neuropathic forms, in 9 (62.9%) cases — the p.L444P/p.L444P, in 3 (231%) — the p.L444P/p.D409H. The rest of genotypes were presented by other mutations, 13 of which were revealed for the first time. The p.W223R (p.W184R) mutation is specific for Russian patients. Enzyme replacement therapy was carried out for 109 patients (94.8%): in 105 (96.3%) children (1st and 3rd types of Gaucher disease) with imiglucerase, in 4 (3.7%) children with 1st type — with velaglucerase alfa. Pathogenetic treatment stops the main symptoms in most patients.* ***Conclusion:*** *The pediatric Gaucher disease register allows to systemize the data concerning the disease course in children and optimizing the approaches to its monitoring in Russia.*

Key words: *children, Gaucher disease, register, molecular-genetic diagnosis, mutations, imiglucerase, velaglucerase alfa.*

(***For citation:*** Movsisyan Goar B., Gundobina Olga S., Namazova-Baranova Leyla S., Savostyanov Kirill V., Pushkov Alexander N., Chernikov Vladislav V., Mazanova Natalya N., Romanyuk Alena M., Smirnov Vladimir I. Demographic, Clinical and Genetic Characteristics of Child Gaucher Disease Patients in Russia: Pediatric Register Data. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 354–361. doi: 10.15690/pf.v13i4.1607)

- «Лечение»: дата начала терапии, используемый препарат для ферментозаместительной терапии, дозировка, кратность и регулярность его введения пациенту, а также методы вспомогательного лечения.

Демографические характеристики, используемые при описании пациентов, включали пол, возраст дебюта болезни, возраст установления диагноза, начала терапии, дебюта специфической неврологической симптоматики, смерти. Кроме того, учитывали этнические группы, а также место проживания (федеральный округ РФ).

Клинические критерии болезни включали гепатоспленомегалию, костные боли и костные кризы, геморрагический и астенический синдромы, симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС), задержку физического развития, пигментацию кожи.

Лабораторные критерии болезни включали концентрацию гемоглобина и количество тромбоцитов; активность глюкоцереброзидазы, хитотриозидазы и печеночных аминотрансфераз; уровень липидов, железа и ферритина; протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время.

Оценка эффективности терапии имиглюцеразой проведена только у 35 пациентов с болезнью Гоше 1-го типа, согласно критериям включения: регулярное лечение в дозе 30–60 ЕД/кг на протяжении не менее трех лет; исходные параметры гемоглобина, тромбоцитов, размеров печени и селезенки, не соответствующие норме. Оценивали динамику следующих показателей: концентрация гемоглобина и количество тромбоцитов, линейные размеры печени и селезенки (% от нормы), минеральная плотность костной ткани (Z-score), физическое развитие (рост ребенка в перцентилях). Степень увеличения органов выражали в процентах от показателей нормального линейного размера, определяемого в соответствии с ростом ребенка [8]. У 17 первичных пациентов с болезнью Гоше 1-го типа в возрасте от 5 до 18 лет, не получавших лечения ранее, оценено качество жизни до и через 1 год от начала патогенетической терапии с использованием международного педиатрического вопросника PedsQL (Pediatric Quality of Life).

Регистр создан с использованием программного обеспечения MySQL (Oracle, США).

Статистический анализ

Анализ результатов проводили 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 процентили). Оценка различий проведена одномоментно в трех группах: 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 χ^2 (при df = 2). При наличии статистического подтверждения различий групп переходили к погрупповому статистическому анализу с применением критериев Манна–Уитни и χ^2. Количественные признаки в зависимых (парных) выборках сравнивали с помощью критерия Вилкоксона, качественные признаки — с использованием критерия МакНемара. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Рис. 1. Распределение детей с болезнью Гоше по федеральным округам (данные за 2006–2016 гг.)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

За период с 2006 по 2016 г. зарегистрировано 115 детей с диагнозом «Болезнь Гоше», установленным на основании характерной клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования, подтвержденных результатами энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования, из них с 1-м типом 95 (82,6%) детей, со 2-м — 6 (5,2%), с 3-м — 14 (12,2%). Возраст пациентов колебался от 3 мес до 17 лет 11 мес (медиана возраста диагностики составила 5 лет), мальчиков было 53 (46,1%), девочек — 62 (53,9%). Семейный анамнез был отягощен в 22 (19,1%) случаях.

На этапе диагностического поиска пациенты были консультированы врачами не менее трех различных специальностей, включая педиатра (все дети), гематолога (88; 76,5%), гастроэнтеролога (79; 68,7%), хирурга/ортопеда (27; 23,5%), генетика (25; 21,7%), психоневролога (23; 20,0%), оториноларинголога (11; 13,0%), эндокринолога (11; 9,6%), ревматолога (2; 1,7%), дерматолога (2; 1,7%).

Эпидемиология болезни Гоше

За период учета данных наибольшее число детей с диагнозом «Болезнь Гоше» зарегистрировано в Центральном (27; 23,5%) и Приволжском (27; 23,5%), наименьшее — в Дальневосточном (3; 2,6%) федеральных округах (рис. 1).

Для расчета показателя численности детей с болезнью Гоше использовали данные среднегодовой численности детского населения (в возрасте до 18 лет) на 1 января 2015 г. в каждом федеральном округе РФ, полученные Федеральной службой государственной статистики РФ [9]. К указанной дате, по данным НЦЗД, на территории РФ зарегистрировано 86 детей с болезнью Гоше. Таким образом, распространенность заболевания составила 0,32 на 100 тыс. детского населения. Самый высокий уровень распространенности болезни зарегистрирован в Северо-Кавказском и Уральском, самый низкий — в Дальневосточном федеральном округе (табл. 1).

Клинические проявления болезни Гоше

Наиболее часто клиническая картина болезни Гоше проявлялась увеличением селезенки и печени (рис. 2), среди других лабораторных маркеров отмечены тромбоцитопения и анемия (рис. 3). Установлены характерные для болезни Гоше изменения биохимических показателей: снижение уровней холестерина, липопротеидов высокой плотности, железа и повышение уровней аспартатаминотрансферазы и ферритина. В коагулограмме выявлено удлинение протромбинового и активированного частичного тромбопластинового времени.

Врачебные ошибки на этапе установления диагноза

В ходе дифференциально-диагностического поиска у большинства детей с болезнью Гоше (87%) первоначально

Таблица 1. Численность детей с болезнью Гоше на территории Российской Федерации (по данным на январь 2015 г.)

Федеральный округ	Численность детского населения	Число случаев, абс. (%)	Распространенность, на 100 тыс. детского населения
Приволжский	6 213 396	24 (25,3)	0,39
Центральный	6 841 417	18 (18,9)	0,26
Сибирский	4 312 994	17 (17,9)	0,39
Уральский	2 701 259	11 (11,6)	0,41
Северо-Кавказский	2 736 354	11 (11,6)	0,40
Южный	3 237 829	9 (9,5)	0,28
Северо-Западный	2 513 393	4 (4,2)	0,16
Дальневосточный	1 347 722	1 (1,1)	0,07
Всего	29 904 364	95 (100)	0,32

Рис. 2. Клинические признаки болезни Гоше у детей на этапе постановки диагноза

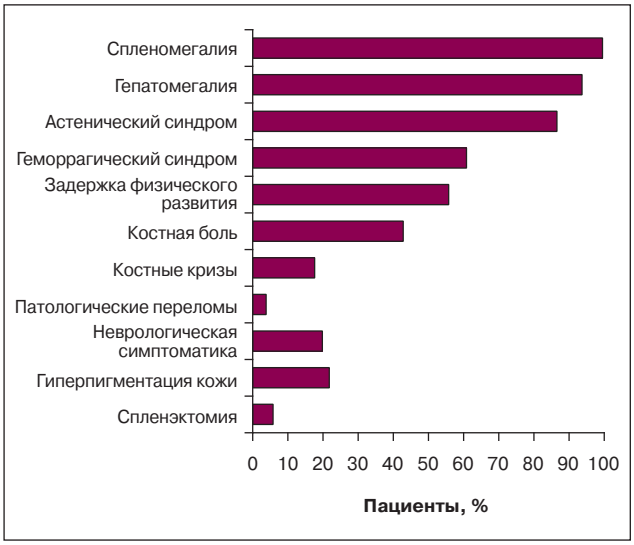
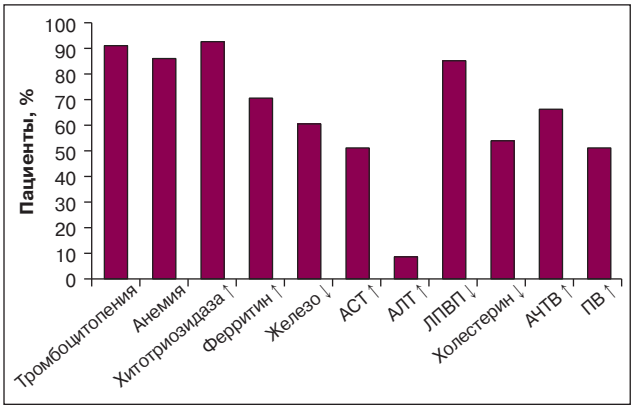


Рис. 3. Лабораторные признаки болезни Гоше у детей на этапе постановки диагноза



Примечание. ↑/↓ — повышенный/пониженный уровень лабораторного маркера. АСТ/АЛТ — аспартат-/аланинаминотрансфераза, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время.

были установлены ошибочные диагнозы и назначена неверная терапия. Так, 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, поэтому оперативное лечение предусматривало антибактериальную поддержку. Наличие гепатоспленомегалии и/или панцитопении у 58 (50,4%) детей было воспринято как течение онкогематологического заболевания. Цирроз печени с портальной гипертензией был ошибочно диагностирован у 15 (13,0%) детей, гепатит инфекционной этиологии — у 49 (42,6%). Большинству пациентов (74; 64,3%) была проведена пункция костного мозга, причем в 12 (10,4%) случаях — повторно. В связи с неустановленной причиной и значительной выраженностью спленомегалии 6 (5,2%) пациентам по месту жительства ошибочно проведена спленэктомия.

Особенности клинических типов болезни Гоше

Анализ распределения детей в группах по полу показал более высокую долю девочек среди больных с нейронопатическими формами болезни Гоше по сравнению с ненейропатическим 1-м типом (p = 0,038). В клинической картине болезни Гоше 1-го типа (ненейропатическая форма болезни) превалирует гематологическая и висцеральная симптоматика в сочетании с костными проявлениями ($p^{1/2}$ типы = 0,040), определяющими тяжесть течения заболевания, в отличие от нейронопатических форм болезни Гоше (2-й и 3-й типы болезни), при которых тяжесть заболевания обусловлена поражением ЦНС ($p^{1/2}$ и $p^{1/3}$ = 0,010) (табл. 2). 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 1-м типе болезни Гоше ($p^{1/2}$ и $p^{1/3}$ < 0,001) — 40 мес (26; 58), в связи с чем назначение терапии было отсрочено по сравнению с 3-м типом болезни (p = 0,001). При болезни Гоше 2-го типа отмечены ранние дебют ($p^{2/3}$ < 0,001) и постановка диагноза ($p^{2/3}$ < 0,001) вследствие тяжелой неврологической симптоматики, наблюдаемой с первых месяцев жизни. Наличие аспирационного синдрома предопределило смерть пациентов от дыхательной недостаточности в возрасте до 1 года. Для болезни Гоше 3-го типа характерно сочетание признаков 1-го и 2-го 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 (глюкоцереброзидазы и хитотриозидазы) при одномоментном групповом анализе не отличалась, однако получено достоверно более высокое значение хитотриозидазы при сравнении между 2-м и 3-м типами болезни Гоше (p = 0,020). Значения медианы концентрации гемоглобина и коли-

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

Показатели	Типы болезни Гоше			*p*
	1-й, *n* = 95	2-й, *n* = 6	3-й, *n* = 14	
Демографические показатели				
Девочки абс. (%)	47 (49)	5 (83)	10 (71)	0,100
Возраст дебюта болезни (Me), мес	32,0 (13,0; 62,0)	1,0 (0,8; 4,0)	12,0 (8,0; 28,5)	0,001
Возраст постановки диагноза (Me), мес	72 (39; 120)	7,0 (5,3; 8,5)	21,5 (15,5; 35,0)	0,001
Возраст начала терапии (Me), мес	89 (52; 131)	-	23 (18; 47)	-
Возраст смерти (Me), мес	-	9 (3; 10)	-	-
Возраст дебюта неврологической симптоматики (Me), мес	-	2,0 (0,8; 3,3)	38 (21; 113)	-
Федеральный округ с максимальной распространенностью	Центральный и Приволжский	Дальневосточный	Северо-Кавказский	-
Молекулярно-генетические показатели*				
Генотипированы, *n* (%)	77/95 (81)	2/6 (33)	11/14 (79)	
p.N370S/p.L444P	21/77 (27)	0 (0)	0 (0)	0,023
p.N370S/p.W184R	10/77 (13)	0 (0)	0 (0)	0,192
p.N370S/p.N370S	2/77 (3)	0 (0)	0 (0)	0,731
p.L444P/p.L444P	2/77 (3)	2/2 (100)	7/11 (64)	0,010
p.L444P/p.D409H	0/77 (0)	0 (0)	3/11 (27)	0,002
p.N370S/другой аллель	31/77 (40)	0 (0)	0 (0)	0,002
p.L444P/другой аллель	8/77 (10)	0 (0)	0 (0)	0,271
Другие генотипы	3/77 (4)	0(0)	1/11 (9)	0,470
Клинико-лабораторные и инструментальные показатели на момент постановки диагноза				
Анемия, абс. (%)	82/95 (86)	5/6 (83)	12/14 (86)	0,975
Гемоглобин (Me), 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 (Me), 10^9/л	93 (65; 123)	97 (56; 120)	96 (75; 129)	0,867
β-D-глюкозидаза (Me), нМ/мг/ч	1,20 (0,60; 1,90)	0,98 (0,47; 2,74)	1,35 (1,00; 1,93)	0,869
Хитотриозидаза (Me), нМ/мл/ч (*n* = 90/6/10)	9386 (5113; 14 011)	15 540 (11 850; 22 620)	8262 (5077; 13 314)	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 (Me):				
• 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 (Me):				
• 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, Me)	-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

Примечание. * — статистический анализ включал сравнение групп с 1-м и 2/3-м типами болезни Гоше. ЦНС — центральная нервная система.

чества тромбоцитов между группами пациентов не различались. Установлены некоторые особенности поражения паренхиматозных органов: выраженное увеличение длины и ширины селезенки было одинаковым для различных типов болезни Гоше, 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 ненейронопатической формы, причем при 2-м типе болезни Гоше увеличение левой доли печени даже несколько превалирует над степенью увеличения правой доли. Спленэктомия в анамнезе была проведена только у пациентов с болезнью Гоше 1-го типа с медианой возраста оперативного вмешательства 93 мес (67; 111). Задержка физического развития чаще отмечалась при нейронопатических формах (2-й и 3-й тип) болезни Гоше по сравнению с 1-м типом ($p^{1/2}$ = 0,007; $p^{1/3}$ = 0,036). Показатель минеральной плотности костной ткани (Z-score) между 1-м и 3-м типами болезни Гоше не отличался (p = 0,931).

Результаты молекулярно-генетического анализа

Молекулярно-генетический анализ проведен у 90 (78,3%) пациентов. Идентифицировано 180 мутантных аллелей, из них 13 новых (ранее не описанных) у 15 (16,7%) детей. В числе новых — 11 миссенс-мута-

ций: *p.Ser81Arg (c.243T>A), p.Gln115Arg (c.344A>G), p.Thr125Ile (c.375C>T), p.Arg209Cys (c.625C>G), p.Phe298Val (c.892T>G), p.Ala308Pro (c.922G>C), p.Phe386Cys (c.1157T>G), p.Ala423Asp (c.1268C>A), p.Leu459Arg (c.1376T>G), p.His461Tyr (c.1381C>T), p.Ile347Phe (c.1039A>T)*; одна нонсенс-мутация — *p.Tyr61X (c.183C>A)* и одна делеция — *p.Ile158_Pro161del (c.474–485del)*. В 12 (13,3%) случаях 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 (11,1%) детей (табл. 3).

Установлены гено- и фенотипические корреляции: мутация *p.N370S* даже в гетерозиготном состоянии характерна для ненейронопатической формы болезни Гоше; мутация *p.L444P* в гомозиготном состоянии связана с поражением нервной системы и характерна для нейронопатических форм болезни Гоше; мутация *p.D409H* обнаружена только у детей с болезнью Гоше 3-го типа, мутация *p.W184R* — только при болезни Гоше 1-го типа. Наиболее частыми генотипами при ненейронопатической форме заболевания были *p.N370S*/другая мутация, *p.N370S/p.L444P, p.N370S/p.W184R*, при нейронопатических формах — *p.L444P/p.L444P* и *p.L444P/p.D409H* (см. табл. 2).

Лечение детей с болезнью Гоше

По данным регистра, лечение по поводу основного заболевания получают все пациенты с болезнью Гоше, кроме детей с острой нейронопатической формой (2-й тип)*. Медиана возраста начала лечения составила 75 мес (35; 127). Ферментозаместительная терапия проводилась двумя зарегистрированными в РФ препаратами для лечения болезни Гоше у детей — имиглюцеразой и велаглюцеразой альфа. Эффективность терапии оценивали на основании купирования гематологических, висцеральных и костных проявлений заболевания, а также изменения качества жизни пациентов по результатам анкетирования с применением педиатрического вопросника PedsQL.

У 35 пациентов с болезнью Гоше 1-го типа на фоне трехлетней терапии имиглюцеразой в дозе 30–60 ЕД/кг внутривенно капельно каждые 2 нед отмечено повышение концентрации гемоглобина со 105 (99; 113) до 126 (123; 134) г/л ($p < 0,001$) и количества тромбоцитов с 86 (59; 105) до 158 (148; 210)$\times 10^9$/л ($p < 0,001$). Также наблюдалось сокращение линейных размеров длины и ширины селезенки на 54 (47; 51) и 35% (31; 52) соответственно ($p < 0,001$); уменьшение размеров правой доли печени на 15% (у 9, 13%; $p < 0,001$); сокращение числа детей с задержкой роста с 14 (40%) до 2 (6%) ($p < 0,001$), увеличение минеральной плотности костной ткани (Z-score) с -1,3 (-1,7; -0,5) до -0,3 (-0,6; 0,2) ($p < 0,001$). При оценке качества жизни у 17 первичных пациентов (не получавших ранее ферментозаместительную терапию) через 1 год от начала патогенетической терапии отмечено улучшение параметров физического, эмоционального и социального функционирования, а также повышение общей оценки качества жизни (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Впервые представлены результаты анализа демографических и клинико-генетических особенностей болезни Гоше у детей, выполненного на основании данных педиатрического регистра. Установлено, что, несмотря на нали-

Таблица 3. Мутации гена *GBA*, кодирующего глюкоцереброзидазу

Мутация*	*n* = 90, абс. (%)	Тип болезни Гоше
p.N409S (p.N370S)	64 (71)	1
p.L483P (p.L444P)	42 (47)	1, 2, 3
p.W223R (p.W184R)	10 (11)	1
p.D448H (p.D409H)	3 (3)	3
Редкие мутации	19 (21)	1, 3
Новые мутации**	15 (17)	1
Структурные перестройки	12 (13)	1

Примечание. * — перед скобками указана номенклатура, рекомендуемая Обществом по изучению вариаций человеческого генома (Human Genome Variation Society, HGVS) и рядом высокорейтинговых журналов, в скобках — традиционная номенклатура;
** — мутации, ранее не описанные в научной литературе.

Таблица 4. Динамика параметров качества жизни детей с болезнью Гоше в возрасте от 5 до 18 лет через 12 мес от начала ферментозаместительной терапии имиглюцеразой (*n* = 17)

Параметр	По оценке детей		*p*	По оценке родителей		*p*
	До ФЗТ	После ФЗТ		До ФЗТ	После ФЗТ	
Физическое функционирование	62 (53; 83)	81 (65; 93)	0,001	62 (50; 77)	71 (66; 87)	0,002
Эмоциональное функционирование	70 (60; 83)	75 (68; 83)	0,01	50 (48; 68)	60 (53; 78)	0,042
Социальное функционирование	80 (73; 95)	90 (83; 95)	0,035	70 (55; 93)	80 (73; 95)	0,001
Функционирование в детском саду/школе	70 (58; 75)	70 (60; 80)	0,625	50 (43; 66)	60 (50; 68)	0,928
Общий балл	75 (62; 78)	79 (71; 87)	0,002	60 (52; 77)	67 (63; 80)	0,002

Примечание. ФЗТ — ферментозаместительная терапия.

* При 2-м типе болезни Гоше лечение не показано в связи с его неэффективностью и нецелесообразностью.

чие определенных закономерностей между генотипом и характером клинических проявлений заболевания, даже при наличии одинаковых мутаций у разных лиц болезнь Гоше характеризуется широким спектром симптомов, требующих от клинициста их своевременного выявления и оценки. Постановка диагноза и назначение регулярной ферментозаместительной терапии в ранние сроки позволят предупредить развитие осложнений, сократить число необоснованных вмешательств и назначений и, тем самым, достичь ключевых целей лечения.

Обсуждение основного результата исследования

Исторически классификация болезни Гоше основана на наличии или отсутствии специфической неврологической симптоматики и темпах ее прогрессирования [10]. Все пациенты были разделены на 3 группы в соответствии с типами болезни Гоше: 1-й тип — ненейронопатический, 2-й тип — острый нейронопатический, 3-й тип — хронический нейронопатический. Полученные данные соответствуют международным статистическим показателям, согласно которым наиболее распространенным является 1-й тип болезни Гоше — около 80–90% от общего числа случаев заболевания, 2-й тип занимает около 1–5%, 3-й тип — 5–10% [10, 11].

Дети с ненейронопатической формой болезни Гоше (1-й тип) не отличались по гендерному признаку. Среди пациентов с нейронопатической формой (2-й и 3-й тип) отмечено превалирование лиц женского пола, что может быть связано с особенностями распределения детей по половому признаку в федеральных округах с наибольшей их выявляемостью — Дальневосточном и Северо-Кавказском, среди которых преобладали северокавказские (народы Дагестана, чеченцы, ингуши) и тюркские (турки, башкиры, азербайджанцы) этносы. Полученный результат предположительно обусловлен особенностями географической миграции болезни Гоше, накопительным эффектом генофонда и высокой частотой близкородственных браков в указанных популяциях.

Рассчитанный нами показатель распространенности болезни Гоше у российских детей не соответствует международным данным в связи с определенными ограничениями исследования. Полученный результат отражает в большей мере численность зарегистрированных детей с болезнью Гоше в различных федеральных округах и в целом по РФ, а не истинную распространенность заболевания. На низкую выявляемость, возможно, влияют сложность получения специфической лабораторной верификации болезни Гоше в отдаленных административных округах, недостаточная информированность врачей и населения в отношении редких наследственных болезней обмена и зачастую низкая квалификация гистологов, приводящие к недооценке клинических симптомов и лабораторно-инструментальных показателей.

В связи с высоким клиническим разнообразием проявлений болезни Гоше ее диагностика требует знания ключевых клинических симптомов. Фенотипическая неоднородность проявлений в дебюте болезни Гоше обусловливает первичную обращаемость пациента к специалистам разного профиля. Результаты нашего исследования сопоставимы с международными и показывают преимущественное консультирование детей педиатром и гематологом, что, вероятно, связано с манифестацией заболевания в виде гематологических и висцеральных проявлений [12].

Высокая частота постановки ошибочных диагнозов и манипуляций на первичном этапе у специалистов различного профиля требует повышения информированности о данной патологии у врачей. Основные клинико-лабораторные проявления болезни Гоше у детей в РФ соответствовали общеизвестным данным [13–15]. Знание таких диагностических критериев заболевания, как сплено- и гепатомегалия, анемия и тромбоцитопения, может помочь в своевременной постановке диагноза [14]. Наличие у ряда пациентов с болезнью Гоше спленэктомии в анамнезе было связано с ошибками диагностики и отсутствием эффективного лечения на момент выявления симптоматики. На современном этапе в связи с наличием эффективного лечения проведение спленэктомии с целью купирования цитопенического синдрома и абдоминального дискомфорта является неоправданным и может быть применимо лишь в случаях, угрожаемых жизни ребенка [16]. Ранняя постановка диагноза при 2-м и 3-м типах, возможно, была обусловлена наличием неврологической симптоматики в сочетании с более выраженной, по сравнению с болезнью Гоше 1-го типа, степенью гепатоспленомегалии.

При изучении гено- и фенотипических корреляций было установлено, что мутация *p.N370S* даже в гетерозиготном состоянии ассоциируется с ненейронопатической формой болезни Гоше; мутация *p.L444P* в гомозиготном состоянии связана с поражением нервной системы и характерна для 2-го и 3-го типов болезни Гоше; мутация *p.D409H* встречается при 3-м типе болезни Гоше и, по данным литературы, в гомозиготном состоянии ассоциируется с поражением сердца и сосудов кальцификатами [17]. Специфичной, в отличие от других стран, для российской популяции пациентов оказалась третья по частоте встречаемости мутация *p.W184R*, ассоциированная с 1-м типом болезни Гоше. Обнаружение генотипа *p.L444P/p.L444P* у двоих детей с 1-м типом болезни Гоше с учетом их раннего возраста (1 и 3 года) и отсутствия признаков поражения ЦНС дает возможность предполагать у них развитие в последующем проявлений хронической нейронопатической формы (3-й тип), что требует динамического наблюдения под контролем невролога. Полученные данные соответствуют результатам анализа мутаций в европейской популяции пациентов неашкеназского происхождения [17, 18].

В начале 90-х гг. XX в. была разработана эффективная патогенетическая ферментозаместительная терапия, которая является «золотым стандартом» лечения пациентов с болезнью Гоше и купирует основные симптомы заболевания [19]. Дети с болезнью Гоше получали лечение преимущественно препаратом имиглюцеразы, что связано с его более ранней регистрацией в РФ, ограничениями по применению велаглюцеразы альфа у детей младше 2 лет и пациентов с болезнью Гоше 3-го типа. По международным данным, при использовании в качестве ферментозаместительной терапии при болезни Гоше 1-го типа как имиглюцеразы, так и велаглюцеразы альфа в равной степени отмечено достижение ключевых целей терапии — купирование анемии, тромбоцитопении, гепатоспленомегалии, костных кризов и улучшение показателей физического развития, минеральной плотности костной ткани и качества жизни пациентов [19, 20]. Полученные нами результаты оценки эффективности терапии имиглюцеразой у 35 детей с болезнью Гоше 1-го типа были сопоставимы с данными зарубежных исследований [19, 20].

Ограничения исследования

При расчете показателя распространенности учитывали детей с болезнью Гоше, наблюдавшихся только в НЦЗД, в связи с отсутствием данных об общем числе пациентов педиатрической когорты с данной патологией

в РФ по причине непроведения неонатального скрининга и невключения взрослой когорты пациентов. При расчете были исключены больные, которым к 1 январю 2015 г. уже исполнилось 18 лет, а также дети с болезнью Гоше 2-го типа, умершие к моменту проведения исследования. Молекулярно-генетический анализ гена *GBA* проводили только 90 детям с болезнью Гоше в связи с отсутствием биоматериала от 25 пациентов к началу проведения исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регистр пациентов с болезнью Гоше — важный инструмент в системе мониторинга, который позволяет проанализировать эпидемиологические, демографические, гено- и фенотипические особенности заболевания у детей и определить объем мероприятий, необходимых для повышения эффективности его диагностики, наблюдения и лечения. Согласно полученным данным, можно сделать вывод о недостаточной выявляемости болезни Гоше у детей в РФ, что требует организации образовательных мероприятий в области орфанной патологии среди врачей и населения и повышения доступности специализированных диагностических лабораторий. Болезнь Гоше у детей характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, однако знание ключевых симптомов заболевания поможет клиницисту в своевременной постановке диагноза. Определение мутаций гена глюкоцереброзидазы является целесообразным для оптимизации мониторинга за пациентами с генотипами, характерными для нейронопатических форм болезни Гоше, в том числе для более точного прогноза заболевания у конкретного пациента. Своевременно назначенная регулярная ферментозаместительная терапия имиглюцеразой при адекватном режиме дозирования позволяет в течение 3 лет достичь ключевых целей лечения у большинства детей с болезнью Гоше 1-го типа.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ORCID

Г.Б. Мовсисян http://orcid.org/0000-0003-2881-4703

Л.С. Намазова-Баранова http://orcid.org/0000-0002-2209-7531

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beutler E, Grabowski GA. *Glucosylceramide lipidosis — Gaucher disease*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3635–3668.
2. Grabowski GA. Lysosomal storage diseases. In: Braunwald E, Fauci AS, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2276–2281.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281(3):249–254. doi: 10.1001/jama.281.3.249.
4. Kingma SD, Bodamer OA, Wijburg FA. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(2):145–157. doi: 10.1016/j.beem.2014.08.004.
5. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2835–2843. doi: 10.1001/archinte.160.18.2835.
6. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):77. doi: 10.1186/1750-1172-7-77.
7. Giraldo P, Pocovi M, Perez-Calvo J, et al. Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica.* 2000;85(8):792–799.
8. *Ультразвуковая анатомия здорового ребенка* / Под ред. И.В. Дворяковского. — М.: Фирма СТРОМ; 2009. — 384 с. [*Ul'trazvukovaya anatomiya zdorovogo rebenka*. Ed by I.V. Dvoryakovskii. Moscow: Firma STROM; 2009. 384 p. (In Russ).]
9. Федеральная служба государственной статистики [интернет]. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2015 года. Статистический бюллетень. [Chislennost' naseleniya Rossiiskoi Federatsii po polu i vozrastu na 1 yanvarya 2015 goda. Statisticheskii byulleten' (In Russ).] Доступно по http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_111/Main.htm. Ссылка активна на 29.04.2016.
10. Grabowski GA, Kolodny EH, Weinreb NJ, et al. *Gaucher disease: Phenotypic and genetic variation*. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 3635–3958.
11. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12(Suppl. 1):72–81.
12. Mistry PK, Sadan S, Yang R, et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol.* 2007;82(8):697–701. doi: 10.1002/ajh.20908.
13. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(6):603–608. doi: 10.1001/archpedi.160.6.603.
14. Di Rocco M, Andria G, Deodato F, et al. Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: proposal for a diagnostic algorithm. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(11):1905–1909. doi: 10.1002/pbc.25165.
15. Thomas AS, Mehta AB, Hughes DA. Diagnosing Gaucher disease: an on-going need for increased awareness amongst haematologists. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;50(3):212–217. doi: 10.1016/j.bcmd.2012.11.004.
16. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):319–336. doi: 10.1007/s10545-008-0779-z.
17. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat.* 2008;29(5):567–583. doi: 10.1002/humu.20676.
18. Лукина К.А., Февралева И.С., Сысоева Е.П., и др. Характеристика генотипов пациентов с болезнью Гоше I типа в Российской Федерации // *Терапевтический архив.* — 2013. — Т. 85. — № 7. — С. 72–75. [Lukina KA, Fevraleva IS, Sysoeva EP, et al. Characterization of the genotypes of patients with Gaucher disease type 1 in the Russian Federation. *Ter Arkh*. 2013;85(7):72–75. (In Russ).]
19. 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. — Т. 11. — № 3. — С. 80–84. [Gundobina OS, Movsisyan GB, Namazova-Baranova LS. valuation of enzyme replacement therapy effectiveness in children with Gaucher's disease according to the international studies. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(3):80–84. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i3.1014.
20. Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics.* 2008;122(6):1182–1190. doi: 10.1542/peds.2007-2144.