

Г.Б. Мовсисян, О.С. Гундобина, Л.С. Намазова-Баранова

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

Оценка эффективности ферментозаместительной терапии у детей с болезнью Гоше по данным международных исследований

Контактная информация:

Гундобина Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр здоровья детей»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, тел.: (499) 134-01-57, e-mail: gundobina@nczd.ru

Статья поступила: 16.03.2014 г., принята к печати: 14.05.2014 г.

В статье представлены данные по истории создания и внедрения в клиническую практику патогенетической ферментозаместительной терапии пациентов с болезнью Гоше. Отмечены два главных этапа: начало применения аналога фермента β -D-глюкозидазы, полученной из плаценты, — альглюцеразы; внедрение рекомбинантной глюкоцереброзидазы — имиглюцеразы. Показано, что единственным эффективным методом лечения болезни Гоше служит ферментозаместительная терапия, которая, по данным международных исследований, купирует основные клинические проявления болезни, улучшая качество жизни больных и не оказывая выраженных побочных эффектов. В настоящее время используют имиглюцеразу, под действием которой происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Имиглюцераза показана для длительной заместительной ферментотерапии у больных с подтвержденной болезнью Гоше 1-го и 3-го типа.

Ключевые слова: болезнь Гоше, ферментозаместительная терапия, имиглюцераза, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (3): 80–83)

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Гоше (БГ) — наиболее распространенная аутосомно-рецессивно наследуемая лизосомная болезнь накопления, возникающая в результате снижения функции фермента β -D-глюкозидазы вследствие мутаций в гене глюкоцереброзидазы *GBA1*, расположенном в хромосоме 1q21. Дефицит активности фермента приводит к накоплению субстрата, сложного гликолипида глюкоцереброзида, в тканевых макро-

фагах многих органов, таких как печень, селезенка, костный мозг [1].

Клинический дебют БГ включает гепатоспленомегалию, гематологические изменения (тромбоцитопению, анемию, лейкопению), скелетные нарушения (хроническую костную боль, костные кризы, снижение минеральной плотности костной ткани, инфаркты трубчатых костей, остеонекроз, остеолизис и патологические переломы), нарушение роста; отмечается

G.B. Movsisyan, O.S. Gundobina, L.S. Namazova-Baranova

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Evaluation of Enzyme Replacement Therapy Efficacy in Children with Gaucher's Disease According to the International Studies

The article presents data on the history of creation of pathogenetic enzyme replacement therapy and its introduction into clinical practice of managing patients with Gaucher's disease. 2 primary stages are distinguished: beginning of use of enzyme β -D-glycosidase analog obtained from placenta and alglucerase; introduction of recombinant glucocerebrosidase (imiglucerase). The article demonstrates that enzyme replacement therapy is the only efficient method of treating Gaucher's disease; according to the international studies; it terminates the primary clinical manifestations of the disease, thus improving quality of life of the patients without any marked side effects. Imiglucerase is used at present; it causes hydrolysis of glycolipid glucocerebroside down to glucose and ceramide by the common way of metabolism of membrane lipids. Imiglucerase is indicated for long-term enzyme replacement therapy in patients with confirmed Gaucher's disease (types 1 and 3).

Key words: Gaucher's disease, enzyme replacement therapy, imiglucerase, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (3): 80–84)

значительное снижение качества жизни ребенка и его семьи [2]. Традиционная классификация БГ признает 3 клинически отличные формы: тип 1 — нейронапатический, тип 2 — острый нейронапатический и тип 3 — хронический нейронапатический. Болезнь Гоше 1-го типа отличается от 2-го и 3-го типов отсутствием неврологических признаков и симптомов, хотя сочетанная неврологическая патология может встречаться и при этой форме [2].

До недавнего времени обнаружение клеток Гоше в пунктате костного мозга, печени и селезенки было единственным методом, подтверждающим БГ. В 1994 г. на Первом Европейском рабочем совещании по изучению БГ (Италия) было установлено, что биохимическим критерием точного диагноза БГ является снижение активности фермента β -D-глюкозидазы ниже 30% от нормы. Уровень β -D-глюкозидазы определяется в лейкоцитах (*in vitro*) или в культуре фибробластов (*in vivo*). Биохимическое определение активности β -D-глюкозидазы проводится с использованием субстрата — радиоактивно меченого глюкоцереброзида или искусственного субстрата 4-метилумбеллиферил- β -глюкопиранозида.

Болезнь Гоше 1-го типа стала первой лизосомной болезнью, при которой успешно была применена ферментозаместительная терапия (ФЗТ): первоначально (с 1991 г.) применялась полученная из плаценты глюкоцереброзидаза (альглюцераза), а затем (с 1994 г.) — рекомбинантная глюкоцереброзидаза (имиглюцераза). При висцеральном (органном) и гематологическом дебюте БГ имиглюцераза так же высокоэффективна, как и при некоторых аспектах костной патологии в пределах широкого диапазона терапевтических доз. Ответ на лечение обусловлен типом заболевания и степенью вовлеченности клеток, органов и систем. В целом наилучший ответ представлен при оценке гематологических и органных параметров. Некоторые аспекты костных поражений, такие как остеонекроз, остеоллизис, не могут быть обратимы. Тем не менее ранее начало лечения снижает риск необратимых осложнений [3].

ИЗ ИСТОРИИ ВОПРОСА

На начальных этапах лечение БГ проводилось лишь с помощью симптоматической или паллиативной терапии, заключавшейся в спленэктомии. Однако, данное вмешательство характеризовалось повышенным риском присоединения вторичной инфекции, повышением частоты костной патологии, избыточным отложением субстрата в печени с развитием фиброза и цирроза и в легких с развитием легочной гипертензии, ухудшением неврологических проявлений при 3-м типе.

Идея возможной коррекции лизосомных болезней накопления путем введения фермента была высказана еще de Duve в 1964 г. Однако, до внедрения этого метода в клиническую практику прошло еще около 20 лет. В экспериментах на культуре клеток с низкой активностью лизосомных ферментов было выявлено, что внесенный в культуральную среду фермент способен проникать в клетку и успешно расщеплять накопленный внутриклеточный субстрат. При этом было показано, что

нет необходимости во введении высоких доз фермента, поскольку даже поддержание 1–5% его нормальной активности достаточно для коррекции метаболического дефекта. В начале 1970-х гг. в пилотных клинических исследованиях было показано, что висцеральные органы хорошо отвечают на терапию, но при лизосомных болезнях накопления не удается восстановить неврологический дефицит, поскольку фермент не проникает в гематоэнцефалический барьер [1, 4].

Впервые в 1974 г. R.O. Brady применил в качестве терапии экстракт плацентарной β -D-глюкозидазы [5] и отметил постепенное улучшение состояния 2 больных. В последующих исследованиях было установлено, что внутривенные инфузии нативной плацентарной β -D-глюкозидазы снижали концентрацию глюкоцереброзида в печени и крови, но клиническая эффективность данной терапии была ограничена [6]. Специфичное воздействие β -D-глюкозидазы на клетки-мишени (макрофаги) было получено после модифицирования фермента с присоединением к нему маннозо-карбогидратных остатков, который был назван альглюцеразой.

В 1991 г. в своем исследовании N. W. Barton и соавт. [6] впервые для лечения 12 пациентов с БГ применили альглюцеразу (Цередаза), которая представляет собой глюкоцереброзидазу, полученную из плаценты человека, направленно воздействующую на макрофаги. Ученые установили, что при дозе Цередазы 60 ЕД/кг, вводимой парентерально каждые 2 нед, размер печени сокращался на 15–20% в течение первых 6 мес лечения и более чем на 25% после 12 мес лечения. В последующем установлено, что эффект от заместительной терапии отмечается и на более низкой дозе фермента — 15–40 ЕД/кг с введением каждые 2 нед [7].

Таким образом, с 1991 г. в мире стала применяться патогенетическая терапия БГ типа 1 (БГ1), основанная на пожизненном заместительном введении фермента, аналога человеческого фермента β -D-глюкозидазы, что приводит к регрессу патологических изменений пораженных органов и восстановлению их функций.

Успех этого метода лечения стимулировал ученых к разработке ФЗТ для других форм лизосомных болезней накопления. В дальнейшем этому способствовало совершенствование генно-инженерных методов: создание систем, способных производить большие количества человеческого фермента, и линий мышей, на которых можно выполнять доклинические исследования по ФЗТ. В качестве первых систем для производства ферментов человека были выработаны клетки яичников китайского хомячка. Эти клетки хорошо культивируются, и в них реализуется очень близкая к человеку система модификации белков. Также важно, что сверхэкспрессия к ДНК лизосомных ферментов в этих клетках приводит к тому, что человеческий белок секретируется в культуральную среду, что позволяет получать фермент в больших количествах [8].

Оценка гематологического и органного ответа и костных обострений является стандартным минимальным критерием оценки эффективности терапии при БГ1 в повседневной практике.

В 1994 г. после успешного проведения двух клинических исследований к применению была допущена имиглюцераза — человеческая рекомбинантная форма глюкоцеребозидазы (Церезим, Джэнзайм, США). Одно из первых исследований по сравнению эффективности имиглюцеразы и аглюцеразы было проведено G.A. Grabowski и др. в 1995 г. Оно включало 15 пациентов с БГ 1-го типа, и по результатам исследования эффективность препаратов была эквивалентна [9]. Под действием имиглюцеразы происходит гидролиз гликолипида глюкоцеребозиды до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. В первом исследовании оценивались безопасность и эффективность альглюцеразы и имиглюцеразы в режиме 60 ЕД/кг каждые 2 нед, во втором — сравнивалась частота введения 15 ЕД/кг 1 раз в 2 нед и 3 раза в нед, при этом существенных различий между группами не получено [1].

Имиглюцераза является стандартом лечения с опытом клинического применения более 19 лет более чем у 5500 пациентов. Показание к применению: длительная ферментозаместительная терапия у пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Гоше 1-го типа (без нейронопатических проявлений) или 3-го типа (с хроническими нейронопатическими проявлениями), у которых имеются клинически значимые неврологические проявления данного заболевания. К неврологическим проявлениям относятся 1 или более из следующих симптомов: анемия (после исключения других причин, таких как дефицит железа), тромбоцитопения, костные заболевания (после исключения других причин, таких как дефицит витамина D), гепатомегалия или спленомегалия. Методы эффективной терапии для 2-го типа не описаны в связи с тем, что препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Церезим выпускается в дозе 200 или 400 ЕД. В связи с гетерогенностью БГ дозу препарата следует подбирать индивидуально: ее можно увеличивать или снижать в зависимости от успешности достижения терапевтических целей на основании оценки клинических проявлений. Первоначальная доза составляет от 30–60 ЕД/кг при 1-м типе до 120 ЕД/кг при 3-м типе. Препарат вводят внутривенно капельно медленно 1 раз в 14 дней [10].

Имеются международные рекомендации по лечению болезни Гоше: применение доз ниже 2,5 ЕД/кг массы тела 3 раза в нед или однократное введение 15 ЕД/кг массы тела каждые 2 нед показало улучшение гематологических параметров и снижение органомегалии, но не влияло на параметры костной системы. Применение начальных доз 60 ЕД/кг массы тела однократно каждые 2 нед в течение 6 мес показало улучшение гематологических и висцеральных параметров, а в дальнейшем приводило к приостановлению прогрессирования или уменьшению выраженных костных поражений. Реакции на введение препарата связаны с образованием антител против введенного белка, но они не постоянные и могут быть купированы стандартными средствами [11, 12].

ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Первые масштабные результаты по оценке эффективности ФЗТ у 1028 пациентов на фоне энзимотерапии в течение 2–5 лет были получены в 2002 г. по данным международного регистра БГ. Среди пациентов с анемией уровень гемоглобина возрос до нормальных или практически нормальных величин в течение 6–12 мес. Среди пациентов с тромбоцитопенией и сохранной селезенкой ответ был получен в первые 2 года с постепенным улучшением в последующем, у спленэктомированных пациентов количество тромбоцитов нормализовалось в первые 6–12 мес. Объемы печени сократились на 30–40% (в 1–1,5 раза), селезенки — на 50–60% (в 2–8 раз). Среди пациентов с костной болью и костными кризами проявления купировались через 2 года от начала терапии у 52 и 94%, соответственно [13].

Последние данные по результатам 10-летней ФЗТ у больных с 1-м типом БГ опубликованы в 2012 г. Проведен анализ в 2 группах среди неспленэктомированных и спленэктомированных пациентов. Начальная доза терапии составляла от 15 до 90 ЕД/кг, после 10 лет у большинства пациентов — от 15 до 45 ЕД/кг каждые 2 нед. Продемонстрировано значительное устойчивое улучшение состояния пациентов с БГ ($p < 0,05$), которое оценивалось по таким параметрам, как уровень гемоглобина, число тромбоцитов, объем печени и селезенки (если больному не проводили спленэктомию), наличие костных болей и костных кризов [3].

Терапевтические цели ФЗТ в педиатрии имеют свои особенности в связи с тем, что ребенок представляет собой растущий, развивающийся организм. Наиболее полный анализ эффективности ФЗТ альглюцеразой/имиглюцеразой в педиатрической практике проведен в 2008 г. у 884 детей с БГ 1-го типа. В 49% случаев БГ1 была диагностирована до 10 лет и еще в 17% — в возрасте от 11 до 20 лет. Исследование включало оценку уровня гемоглобина и тромбоцитов, размеров селезенки и печени, минеральной плотности костной ткани по Z-score, костных проявлений (боли в костях и костные кризы) и ростовых показателей. Через 8 лет от начала терапии было показано улучшение клинических параметров у абсолютного большинства детей: у 100% нормализовался уровень гемоглобина, у 95% — уровень тромбоцитов, нормализовались объемы печени и селезенки; через 6,6 лет нормализовались параметры минеральной костной плотности (исходная медиана Z-score — -1,4, конечная медиана — -0,34), через 2 года не отмечалось костных проявлений в виде костных болей и костных кризов [14].

В отдельных исследованиях была проведена оценка влияния ФЗТ на отдельные клинические параметры. При анализе ростовых показателей около 25% детей с БГ были ниже ожидаемого роста. Восемь из девяти пациентов, которые были на уровне или ниже 5-го перцентиля в начале исследования, через 4–36 мес от начала ФЗТ имели нормальные темпы роста. Таким образом, на фоне ФЗТ у детей удалось добиться средних для популяции показателей роста. В ретроспективном исследовании 212 пациентов с болезнью Гоше

по оценке качества жизни с помощью вопросника SF-36 Health Survey было показано снижение физической активности и общего состояния здоровья у лиц с болезнью Гоше по сравнению с общей популяцией и улучшение этих параметров на фоне ФЗТ. В одном из клинических исследований, включавшем 6-летний период наблюдений, у 9 детей с БГ 1-го типа и 2 детей с БГ 3-го типа на фоне ФЗТ имиглюцеразой отмечена нормализация уровня гемоглобина через 2 года и количества тромбоцитов через 1 год у 7 пациентов, купирование геморрагического синдрома через 6 мес, снижение уровня хитотриозидазы в 10–20 раз [15]. В другом исследовании по влиянию ФЗТ на состояние костной ткани у детей и подростков у 19 пациентов отмечено улучшение Z-score по сравнению с исходными данными: с -1,38 до -0,73 за 8–9 лет, аналогичный ответ у 23 подростков — с -2,16 до -1,13 за 10 лет лечения [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические исследования показали, что ферментозаместительная терапия эффективна, безопасна, хорошо переносится и имеет низкую частоту побочных эффектов. Ранняя диагностика болезни Гоше и своевременное начало терапии имиглюцеразой (Церезим) — важные составляющие для достижения терапевтических целей.

Внедрение ферментозаместительной терапии в клиническую практику позволило значительно сократить число необоснованных паллиативных вмешательств; при применении в соответствующих дозировках — нормализовать параметры гемоглобина и тромбоцитов; сократить размеры печени и селезенки; уменьшить боль в костях, частоту костномозговых кризов, костномозговую инфильтрацию клетками Гоше; нормализовать костную массу, ростовые параметры и значительно улучшить качество жизни пациентов и их семей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zimran A., Elstein D. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics: Targets and Therapy*. 2009; 3: 407–417.
2. Charrow J., Espin J.A., Gribble T.J., Kaplan P., Kolodny E.H., Pastores G.M. et al. Gaucher disease: Recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1754–1760.
3. Weinreb N.J., Goldblatt J., Villalobos J., Charrow J., Cole J.A., Kerstenetzky M., vom Dahl S., Hollak C. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2013; 36: 543–553.
4. Deegan P.B., Cox T.M. Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective. *Drug Design, Development and Therapy*. 2012; 6: 81–106.
5. Brady R.O. Enzyme replacement in the sphingolipidoses. In: J.A. Barranger, R.O. Brady, eds. *The Molecular Basis of Lysosomal Storage Disorders*. Orlando, Fla: Academic Press. 1984. P. 461–478.
6. Barton N.W., Furbish F.S., Murray G.J., Garfield M., Brady R.O. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Nat Acad Sci*. 1990; 87: 1913–6.
7. Hollak C.E.M., Aerts J.M.F.G., Van Weely S. et al. Enzyme supplementation therapy for type 1 Gaucher disease: efficacy of very low dose alglucerase in 12 patients. *Blood*. 1993; 82: 33A.
8. Гундобина О.С. Болезнь Гоше у детей: основные аспекты. *Фарматека*. 2013; 14 (267): 70–73.
9. Grabowski G.A., Hopkin R.J. Enzyme therapy for lysosomal storage disease: Principles, practice, and prospects. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2003; 4: 403–436.
10. Гундобина О.С., Комарова Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Мовсисян Г.Б. Болезнь Гоше у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (3): 72–75.
11. Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H., Andria G., Cox T.M., Giral M., Grabowski G.A., Mistry P.K., Tytki-Szymanska A. Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. *Semin Hematol*. 2004; 41 (5): 4–14.
12. Mistry P.K., Cappelini M.D., Lukina E., Ozsan H., Pascual S.M., Rosebaum H., Solano M.H., Spigelman Z., Villarrubia J., Watman N.P., Massenkeil G. Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease — diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*. 2011; 86 (1): 110–115.
13. Weinreb N.J., Charrow J., Andersson H.C., Kaplan P., Kolodny E.H., Mistry P. et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1,028 patients with type 1 Gaucher disease after 2–5 years of treatment: A report from the Gaucher Registry. *Am J Med*. 2002; 113: 112–119.
14. 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.
15. Shehi B., Bocari G., Vyshka G., Xhepa R., Alushani D. Gaucher's Disease in Albanian Children: Casuistics and Treatment Iran. *J Pediatr*. 2011; 21 (1): 1–7.
16. Mistry P.K., Weinreb N.J., Kaplan P., Cole J.A., Gwosdow A.R., Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: Response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis*. 2011; 46 (1): 66–72.