

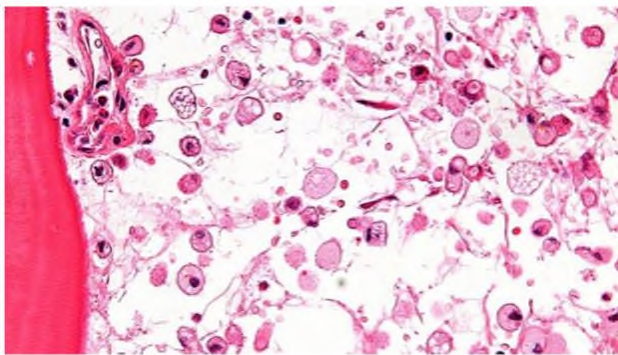
ХВОРОБА ГОШЕ: СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ЛІКУВАННЯ І ДІАГНОСТИКИ

Хвороба Гоше є тяжким спадковим захворюванням, яке потребує раннього виявлення, чіткого виконання схеми застосування лікарського засобу та пожиттєве безперервне його проведення. Під час лікування орфанної недуги немає місця самолікуванню та народним методам. У разі діагностування хвороби Гоше особі потрібен ретельний медичний нагляд протягом багатьох років. Оскільки хвороба вражає різні органи, медичну допомогу надає група лікарів, серед них гематолог, ревматолог, ортопед, гастроентеролог, невролог, психіатр. Сучасна медицина дозволяє значно покращити стан таких пацієнтів. Особлива роль належить міждисциплінарному підходу та генетичному консультуванню родин.

Ключові слова: *Хвороба Гоше, дефіцит лізосомального ферменту, глікоцереброзидаза, генетичні аспекти хвороби, замісна ферментотерапія, субстратредукційна терапія, симптоматичне лікування, профілактика хвороби Гоше.*

Хвороба Гоше – це спадкове панетнічне (орфанне) захворювання, що зазвичай виявляється у дитинстві та обумовлене дефіцитом активності лізосомального ферменту глікоцереброзидази [1]. Хвороба Гоше вражає одну дитину із 50000 новонароджених у світі, тобто є рідкісною генетичною недугою. Найчастіше вона зустрічається серед євреїв ашкеназі східноєвропейського походження (групи євреїв, які історично проживали на території України): один випадок на 450 осіб. Вважається, що ймовірність народження хворої дитини у двох носіїв мутації гену становить 25%. Зазвичай, носії однієї копії мутації не хворіють.

Етіологія і патогенез. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом, причиною є дефіцит лізосомального ферменту кислої β -глюкозидази (глікоцереброзидази). У нормі цей фермент розщеплює глікоцереброзид – жироподібну речовину [1, 2].



Дефіцит ферменту призводить до прогресуючого накопичення нерозщепленого субстрату – глікоцереброзиду в лізосомах макрофагів та інших клітин, наприклад, остеобластів. Заповнені ліпідами «клітини Гоше» акумулюються в різних тканинах і органах, особливо в селезінці, печінці, кістковому мозку, легенях та мозку. Хвороба є мультисистемною, тобто уражає одночасно декілька органів, зокрема, печінку, селезінку, кісткову тканину та іноді – нервову систему, що зумовлює симптоми захворювання.

Класифікація. Розрізняють три основні типи

хвороби Гоше [3]:

- Тип I (неконвульсивна, ненеуропатична форма. Каталог фенотипових маркерів людини (MIM) 230800) – найпоширеніший (95 % пацієнтів), не вражає центральну нервову систему. Може проявлятися у будь-якому віці.
- Тип II (гостра нейропатична форма, MIM 230900) – рідкісна, тяжка, з раннім ураженням нервової системи; починається у дитинстві, часто летальна.
- Тип III (хронічна нейропатична форма, MIM 231000) – прогресує повільно, вражає нервову систему у дитячому чи підлітковому віці.

В електронній базі Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» станом на жовтень 2021 року нараховувалось 75 пацієнти з хворобою Гоше: 31 дитина та 44 дорослих пацієнтів. Серед них з I-м типом – 68 осіб (25 дітей, 43 дорослих), III-м типом – 4 особи (3 дитини, 1 дорослий). II-й (нейропатичний) тип хвороби Гоше було діагностовано у 3 дітей, всі померли у перші роки життя. Серед населення Західної та Східної Європи частота хвороби Гоше типу I становить від 1:40000 до 1:60000. Нейропатичний тип недуги зустрічається значно рідше і становить 1:100000 населення.

Генетичні аспекти хвороби Гоше. Хвороба Гоше є генетичною патологією, яка успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Отже, захворювання розвивається тільки за умови гомозиготного носійства мутантного алеля гена, тоді як гетерозиготи здорові, але можуть передавати мутантний ген своїм дітям. Хворіють на цю патологію особи обох статей.

Ген глюкоцереброзидази бета (GBA), мутації якого є причиною розвитку хвороби Гоше, розташований на хромосомі 1 у ділянці 1q21-22. Цей ген – невеликий за розміром (11 екзонів), але характеризується дуже високою спонтанною мутабельністю. Так, на сьогодні ідентифіковано понад 300 мутацій GBA, хоча більше 95% із них є нейтральними чи з низьким ризиком розвитку захворювання [4].

Встановлено, що 50...60% випадків хвороби Гоше у загальній популяції спричиняють лише п'ять мутацій у гені GBA – N370S, L444P, 84GG, IVS2+1 та R463C. Неможливо передбачити клінічний перебіг хвороби Гоше на підставі вимірювання активності ферменту. Натомість досить ефективним є прогнозування на підставі ідентифікації мутацій гену GBA.

Вважається, наприклад, що гомозиготне носійство мутації N370S асоціюється з найбільш легким перебігом хвороби Гоше I типу. У гетероалельних носіїв цієї мутації (N370S/L444P, N370S/84GG тощо) зазвичай більш виражені вісцеральні прояви, частіше розвивається аваскулярний остеонекроз, раніше (ще у дитячому віці) діагностується захворювання порівняно із гомозиготними носіями N370S.

Ранній початок і тяжкі ураження центральної нервової системи при хворобі Гоше II типу найчастіше пов'язані із гомозиготним носійством мутації L444P. Також II тип захворювання можливий при гомозиготному носійстві мутації D409H та компаунд-гетерозиготному носійстві мутацій L444P/D409H.

Хвороба Гоше III типу, специфічними ознаками якої є формування серцево-судинних кальцифікатів, розвиток неатеросклеротичної коронарної хвороби, гідроцефалії та міоклонічної епілепсії, найчастіше зумовлена гомозиготним носійством мутації D409H.

Клінічні прояви. Залежно від типу захворювання, пацієнти можуть мати такі симптоми:

- збільшення печінки та селезінки (гепатоспленомегалія);
- анемія, тромбоцитопенія;
- біль у кістках, патологічні переломи;
- затримка росту у дітей;
- неврологічні порушення (у типах II і III): ригідність, судоми, труднощі з ковтанням тощо.

В окремих пацієнтів спостерігаються важкі симптоми, в деякого їх немає взагалі. Симптоми поступово розвиваються з віком.

Ознаки та симптоми ненеуропатичної форми хвороби Гоше у дітей включають спленомегалію, гепатомегалію, тромбоцитопенію, анемію, відставання у фізичному та психологічному розвитку, затримку зросту і статевого дозрівання, остеопенію, інтенсивні болі у кістках (гострі кісткові кризи) та часті переломи. При ненеуропатичній формі хвороби, що часто невірно описують як патологію дорослого віку, у більшості пацієнтів симптоми проявляються у дитинстві, а діагноз встановлюється у віці до 20 років. Ранній початок захворювання асоціюється з більш тяжким перебігом та високим ризиком появи патологічних ускладнень. У 75% пацієнтів з наявністю симптомів, які не отримували патогенетичну терапію, спостерігався субоптимальний розвиток організму.

Основні характеристики різних типів хвороби Гоше представлені у таблиці.

Таблиця 1

Клінічна класифікація хвороби Гоше

	I тип	II тип	III тип
Поширеність	1:50000 у загальній популяції	1:100000 у загальній популяції	1:100000 у загальній популяції
Дебют захворювання	У будь-якому віці	Від 2 міс. До 1 року	У дитячому віці
Тривалість життя, років	6...80	до 2	2...60
Первинне ураження ЦНС	Немає	Тяжкого ступеня	Від легкого до тяжкого ступеня
Органомегалія	Від легкого до тяжкого ступеня	Від середнього до тяжкого ступеня	Від легкого до тяжкого ступеня
Гематологічні порушення	Від легкого до тяжкого ступеня	Тяжкого ступеня	Від легкого до тяжкого ступеня
Ураження кісток	Від повної відсутності до тяжкого ступеня	Немає	Від повної відсутності до тяжкого ступеня

При хворобі Гоше I типу основними проявами є затримка росту та статевого розвитку, біль у кістках, виражене збільшення печінки та селезінки, схильність до крововиливів та кровотеч. Ранній дебют захворювання асоціюється із більш тяжким його перебігом.

Маніфестація хвороби Гоше II типу зазвичай відбувається на першому році життя, причому в клінічній картині переважають неврологічні (страбізм, тризм, пригнічення смоктального та ковтального рефлексів тощо) та гематологічні порушення.

Хвороба Гоше III типу маніфестує у дітей більш старшого віку, при цьому неврологічні прояви з'являються значно пізніше за гематологічні порушення чи органомегалію, тому такі пацієнти можуть тривалий час мати діагноз хвороби Гоше I типу.

Діагностика. Алгоритм діагностики при підозрі на хворобу Гоше включає клінічне обстеження, морфологічне, біохімічне та молекулярно-генетичне дослідження. Зокрема:

- Біохімічні аналізи: зниження активності глюкоцереброзидази в лейкоцитах або фібробластах. У дорослих із хворобою Гоше цей показник зазвичай не перевищує 20...30% від норми, а у дітей часто – 10% від норми.

- Генетичне тестування: виявлення мутацій у гені GBA.

- Морфологічні дослідження: виявлення клітин Гоше в кістковому мозку або інших тканинах.

- УЗД та МРТ: для оцінки збільшення органів та ураження кісток тощо.

Діагностика хвороби Гоше загалом є складним завданням.

Лікування. Історія еволюції лікування хвороби Гоше має початок у 80-тих роках минулого століття з відкриття гену глюкоцереброзидази бета і застосування ферментозамісної терапії алглуцеразою, отриманою з плаценти людини. Згодом, у середині 1990-х рр., на зміну цьому препарату прийшов фермент генно-інженерного походження – іміглуцераза (Церезим® 400 ОД). Початок 2000-х ознаменувався впровадженням ще одного напрямку патогенетичного лікування хвороби Гоше – субстратредукуючої терапії (мілустат), що є альтернативою для пацієнтів із непереносимістю ферментозамісної терапії [5].

На сьогодні лікування хвороби Гоше базується на замісній терапії та інших підходах, спрямованих на корекцію ферментативної недостатності та полегшення симптомів. Основні методи лікування спрямовані на зниження накопичення ліпідів та підтримання функціонування органів:

- *Замісна ферментотерапія (ERT)* – введення рекомбінантного ферменту (наприклад, іміглуцераза, велаглуцераза), що корегує низький рівень ферменту у пацієнтів, тому їхній організм знову здатний розщеплювати глюкоцереброзид. Пацієнтові потрібно робити внутрішньовенні інфузії приблизно кожні два тижні довічно.

На сьогодні найбільший клінічний досвід та доказову базу у лікуванні хвороби Гоше має препарат Церезим® 400 ОД. Його призначають в індивідуальній дозі (до 240 ОД/кг) один раз на два тижні. За результатами тривалого (близько 10 років) спостереження 557 пацієнтів із хворобою Гоше, які отримують іміглуцеразу, встановлено істотне зниження частоти усіх проявів захворювання. Останніми роками з'явилося ще декілька нових препаратів – таліглуцераза, велаглуцераза.

- *Субстратредукційна терапія (SRT)* – показана дорослим людям з першим типом хвороби як альтернатива ERT (мілустат, елілустат), сприяє зменшенню кількості глюкоцереброзиду, який виробляють клітини, тому він не накопичується. А з невеликою кількістю глюкоцереброзиду організм може розібратися самостійно. Є альтернативою для пацієнтів із непереносимістю ферментозамісної терапії.

Першим препаратом для субстратредукуючої терапії хвороби Гоше був мілустат, що є конкурентним інгібітором глюкозилцерамідсинтетази, відповідальної за перший етап синтезу більшості глікофінголіпідів. Цей засіб характеризується не дуже хорошим профілем переносимості (діарея – у 85% пацієнтів і втрата маси – у 65%), тому є альтернативою тільки для тих пацієнтів, у яких не може бути використана ферментозамісна терапія. Нещодавно був впроваджений новий препарат цієї групи зі значно кращим, ніж у мілустата, профілем переносимості – елілустат.

- *Симптоматичне лікування:* переливання крові, знеболювальні, ортопедичні втручання.

Прогноз. Залежить від типу хвороби. При типі I – сприятливий за умов вчасної діагностики і лікування. Типи II і III мають гірший прогноз через ураження нервової системи.

На сьогодні сучасне лікування отримують всі українські пацієнти (діти та дорослі) із хворобою Гоше, як за державний кошт, так і у рамках гуманітарної програми Sanofi Genzyme.

Висновки. Хвороба Гоше є тяжким спадковим захворюванням, яке потребує раннього виявлення, чіткого виконання схеми застосування лікарського засобу та позитивне безперервне його проведення. Під час лікування орфанної недуги немає місця самолікуванню та народним методам. У разі діагностування хвороби Гоше особі потрібен ретельний медичний нагляд протягом багатьох років. Оскільки хвороба вражає різні органи, медичну допомогу надає група лікарів, серед них гематолог, ревматолог, ортопед, гастроентеролог, невролог, психіатр.

Сучасна медицина дозволяє значно покращити стан таких пацієнтів. Особлива роль належить міждисциплінарному підходу та генетичному консультуванню родин.

Профілактика. Профілактика хвороби Гоше є складною через її генетичну природу, але можливі заходи можуть допомогти знизити ризик народження дитини з цим захворюванням або пом'якшити прояви у тих, хто має підвищений ризик. Профілактичні заходи спрямовані на виявлення носіїв та планування родини:

- Генетичне консультування. Особи з високим ризиком передачі захворювання, особливо з родин, де є випадки хвороби Гоше, мають проходити генетичне консультування для оцінки ймовірності передачі хвороби дітям.

- Пренатальна діагностика. Для пар з підвищеним ризиком народження дитини з хворобою Гоше рекомендується пренатальне тестування, яке може визначити наявність мутації в гені GBA у плода.

- Скринінг новонароджених. У деяких регіонах можливе проведення раннього скринінгу новонароджених на ферментативну активність для своєчасного виявлення хвороби та початку лікування ще до появи симптомів.

- Тести на носійство. Особам з груп ризику, зокрема євреям ашкеназі, рекомендовано проходити тестування на носійство мутації в гені GBA, щоб визначити потенційні ризики для майбутніх поколінь.
- Інформування та просвітницька робота. Підвищення обізнаності серед населення щодо хвороби Гоше та її генетичної природи може допомогти знизити поширеність захворювання шляхом своєчасного виявлення носіїв та планування родини з урахуванням ризиків.
- Харчові добавки. Пацієнтам з хворобою Гоше може бути рекомендовано додаткове вживання вітамінів D та K для підтримки кісткової маси та мінералів, таких як кальцій і магній, для зниження ризику остеопорозу. Амінокислоти, такі як L-карнітин, можуть сприяти енергетичному метаболізму, що важливо для підтримки загального стану здоров'я.

References

1. Medychna biolohiia / Za red. V. P. Pishaka, Yu. I. Bazhory. Pidruchnyk. Vynnytsia: Nova knyha, 2017. – 608 s.;
2. Pishak V. P., Meshchyshyn I. F., Pishak O. V. Osnovy medychnoi henetyky: Pidruchnyk. – Chernivtsi, 2015. – 248 s.;
3. Iahmur V. B. Khvoroba Hoshe (suchasnyi pohliad na problemu) Hastroenterolohiia, № 3 (57), 2015 –S: 147-152
4. Vellodi AI, Tylki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. J Inherit Metab Dis. 2009 Oct;32(5):660-4.
5. Khvoroba Hoshe – v zhe ne «syritka»? Tematychnyi nomer «Pediatriia» №1 (44), berezen 2018 r. S. 8-9.

DOI 10.34132.mspc2025.01.08.04

Maksym Diskant
Oleksandr Nevynskyi

GAUSCH DISEASE: CURRENT PROBLEMS OF TREATMENT AND DIAGNOSIS

Gaucher disease is a serious hereditary disease that requires early detection, strict adherence to the medication regimen, and lifelong continuous treatment. There is no room for self-medication or folk methods when treating an orphan disease. If diagnosed with Gaucher disease, a person needs close medical supervision for many years. Since the disease affects various organs, medical care is provided by a team of doctors, including a hematologist, rheumatologist, orthopedist, gastroenterologist, neurologist, and psychiatrist. Modern medicine allows to significantly improve the condition of such patients. A special role belongs to the interdisciplinary approach and genetic counseling of families.

Keywords: *Gaucher disease, lysosomal enzyme deficiency, glucocerebrosidase, genetic aspects of the disease, enzyme replacement therapy, substrate reduction therapy, symptomatic treatment, prevention of Gaucher disease.*

Відомості про автора / Information about the Author

Діскант Максим, студент 181 групи, спеціальність 227 «Терапія та реабілітація» ЧНУ ім. Петра Могили, м. Миколаїв, Україна. E-mail: diskantmaksim4@gmail.com

Diskant Maksym, student of group 181, specialty 227 «Therapy and Rehabilitation» of Petro Mohyla National University, Mykolaiv, Ukraine. E-mail: : diskantmaksim4@gmail.com

Невинський О. Г., кандидат технічних наук, доцент кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, ЧНУ ім. Петра Могили, м. Миколаїв, Україна. E-mail: nevinsky54@ukr.net

Nevynskyi O.G., PhD in Technical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacy, Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Petro Mohyla National University, Mykolaiv, Ukraine. E-mail: nevinsky54@ukr.net, ORCID: 0000-0002-7168-0299

© М. Діскант, О. Невинський
29.05.2025.

Стаття отримана редакцією