

24. Tock L., Damaso A. R., de Piano A. et al. Longerm effects of metformin and lifestyle modification on non-alcoholic Fatty liver disease obese adolescent // J. Obes. – 2010. pii: 831901.
25. Young L. H., Wackers F. J. T., Chyun D. A. et al. Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes: The DIAD Study: A Randomized Controlled Trial // JAMA. – 2009. – Vol. 301, N 15. – P. 1547–1555.

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТФОРМІНУ ЯК ПОЧАТКОВОЇ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2

А. В. Лавренко, Л. О. Куценко, І. Л. Солохіна, М. С. Расін, І. П. Кайдашев (Полтава)

Застосування метформіну протягом 1 міс лікування у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) і цукровий діабет (ЦД) типу 2 приводить до зниження інсулінорезистентності та зменшення активності системного запалення (достовірне зниження концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНО- α). Зменшення активності системного запалення позитивно впливає на перебіг ІХС (достовірне зниження функціонального класу стабільної стенокардії). При цьому ЦД типу 2 є достатньо успішно модифікованим фактором ризику при ІХС за умови його адекватного контролю.

Ключові слова: метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, інсулінорезистентність, метформін, цукровий діабет типу 2.

EFFICACY OF METFORMIN AS INITIAL THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES TYPE 2

A.V. Lavrenko, L.A. Kutsenko, I.L. Solokhina, M.S. Racin, I.P. Kaidashev (Poltava)

The use of metformin during the first month of treatment of patients with coronary artery disease and diabetes type 2 led to the decrease of insulin resistance and reduced activity of systemic inflammation (significant decrease in the concentrations of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF-alpha). Reduced activity of systemic inflammation had a beneficial effect on the course of coronary artery disease (significant decrease in the functional class of stable angina). Type 2 diabetes appears to be quite successfully modifiable risk factor for coronary artery disease by the adequate controls.

Key words: metabolic syndrome, coronary artery disease, metformin, insulin resistance, diabetes type 2.

УДК 616.441–006.32–085 (447)

Надійшла 11.10.2010

*Н. В. ОЛЬХОВИЧ, О. М. ГРИЩЕНКО, Н. О. ПІЧКУР, А. М. НЕДОБОЙ,
Н. С. ТРОФІМОВА, Т. П. ІВАНОВА, Н. Г. ГОРОВЕНКО (Київ)*

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТОЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРОБИ ГОШЕ В УКРАЇНІ

Центр метаболічних захворювань, відділення педіатрії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», відділ генетичної діагностики Інституту генетичної та регенеративної медицини АМН України <nolhovich@gmail.com>

На підставі даних клінічного і лабораторного моніторингу проведено аналіз ефективності лікування 17 хворих з хворобою Гоше (ХГ), які отримували ферментозамісну терапію протягом 2 років і більше. Регулярні інфузії рекомбінантної глюкоцереброзидази знижували прояви гепатоспленомегалії та панцитопенії, зменшували біль в кістках та кісткові кризи у більшості хворих на ХГ I типу, що приводило до значного покращання самопочуття і підвищення якості життя хворих. Ефективність лікування залежала від регулярності введення препарату, його дози та від ступеня тяжкості захворювання. Практично не піддавались корекції ураження кісток у дорослих хворих і неврологічні порушення, що підтверджує необхідність раннього лікування до формування

незворотних змін у цих органах і системах. Активність хітотріозидази у плазмі крові є комплексним та найбільш інформативним лабораторним показником, що відображає активність патологічного процесу при ХГ, тому саме його необхідно використовувати для оцінки ефективності лікування ХГ з метою корекції дози препарату рекомбінантної глюкоцереброзидази.

Ключові слова: хвороба Гоше, рекомбінантна глюкоцереброзидаза, ферментозамісна терапія.

За останні три десятиріччя ферментозамісна терапія (ФЗТ) лізосомних хвороб накопичення пройшла шлях від теоретичних розробок до практичного втілення у медичну практику з високою клінічною ефективністю. Цей успіх ґрунтується на розумінні біохімічних перетворень, що відбуваються в лізосомах, – біогенезі самих органел, дозріванні, сортиру та здійсненні гідролітичних функцій лізосомних ферментів, а також патології, що виникає внаслідок порушення того чи іншого етапу цих процесів. Найбільшого успіху досягнуто у впровадженні ФЗТ хвороби Гоше (ХГ).

ХГ – спадкове аутосомно-рецесивне захворювання, спричинене порушенням функції одного з лізосомних ферментів – глюкоцереброзидази [5]. Недостатня активність цього ферменту призводить до накопичення глікозилцераміду в клітинах організму, особливо у вісцеральних макрофагах.

Виділяють три типи ХГ: I – ненеуронопатичний; II – гострий нейронопатичний; III – хронічний нейронопатичний. Всі три типи маніфестують гепатоспленомегалією з накопиченням глікозилцераміду у макрофагах печінки, селезінки, лімфатичної тканини та кісткового мозку [15].

Найбільш поширений I тип ХГ, що характеризується прогресуючим перебігом без неврологічних порушень. Основною клінічною ознакою ХГ I типу є збільшення паренхіматозних органів, переважно селезінки. Тяжкість клінічних проявів та вік початку захворювання широко варіюють від практично асимптоматичних випадків до тяжких інвалідизуючих станів, при яких вторинні гематологічні та кісткові зміни призводять до високої частоти ускладнень, а нерідко і до смерті хворих.

ХГ II та III типів, крім вісцеральних порушень, супроводжуються ураженням нервової системи [15]. II тип характеризується найтяжчими проявами: середній вік початку захворювання – від 3 до 5 міс; нервові порушення приєднуються вже у 6 міс; хвороба, як правило, швидко прогресує, що призводить до смерті у ранньому дитячому віці. Особливістю клінічних проявів III типу ХГ полягає в тому, що зміни внутрішніх органів (спленомегалія, незначне збільшення печінки) значно випереджають за терміном неврологічні порушення: спленомегалія та збільшення печінки маніфестують від народження або в перші місяці чи роки життя, а неврологічні симптоми приєднуються, як правило, у віці 6–15 років.

Впровадження у клінічну практику ФЗТ радикально змінило природний перебіг ХГ і значно покращило якість життя хворих. Теоретичним підґрунтям ФЗТ ХГ є той факт, що основними клітинами-мішенями патологічного накопичення є макрофаги, на плазматичній мембрані яких існує специфічний манозний рецептор [4, 8, 10]. Рекомбінантна глюкоцереброзидаза, яку вводять внутрішньовенно, зв'язуючись з манозним рецептором макрофагу, шляхом ендоцитозу надходить до лізосоми, в якій забезпечує адекватний процес деградації глікозилцераміду. Єдиним обмеженням цього терапевтичного підходу є неможливість проникнення екзогенного ферменту крізь гемато-енцефалічний бар'єр, що унеможливило корекцію неврологічних порушень, викликаних патологічним процесом накопичення у ЦНС. Тому саме I (ненеуронопатичний) тип ХГ став першим захворюванням, для якого розробили та успішно застосовують ФЗТ. Ефективна ФЗТ цього захворювання стала позитивним поштовхом до активних терапевтичних розробок для інших лізосомних захворювань.

Нині на обліку у Центрі метаболічних захворювань НДСЛ «Охматдит» знаходяться 45 хворих на ХГ, 17 з них отримують ферментозамісну терапію реком-

бінантною глюкоцереброзидазою (Церезим[®], виробництво Джензайм, США) протягом 2 років та більше.

Метою роботи був аналіз ефективності лікування хворих, які отримують ФЗТ, на підставі даних клінічного і лабораторного моніторингування.

Матеріали і методи. Матеріалом дослідження були клінічні та лабораторні дані моніторингового спостереження за 17 хворими на ХГ, які отримували ФЗТ протягом 2 років та більше. Серед них було 7 дітей (6–17 років) та 10 дорослих (18–37 років) з різних регіонів України.

Діагноз ХГ всім хворим було встановлено на підставі клінічних (гепатоспленомегалія), лабораторних (панцитопенія) та морфологічних (клітини Гоше в пунктаті кісткового мозку) даних. У всіх випадках проводили верифікацію діагнозу біохімічним методом за зниженою активністю глюкоцереброзидази в лейкоцитах. Активність глюкоцереброзидази в лейкоцитах визначали флюорометричним методом з використанням синтетичного субстрату 4-метилумбеліферил- β -D-глюкопіранозиду [17]. Всім хворим проведено молекулярно-генетичне дослідження для виявлення мутацій в гені GBA, що спричинили розвиток хвороби. Детекцію мажорних мутацій N370S та L444P проводили з використанням методу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів [7]. Детально розподіл мажорних мутацій в гені GBA у хворих на ХГ з України описано нами раніше [2].

Ступінь тяжкості хвороби визначали згідно з індексом тяжкості (SSI), запропонованим A. Zimhan та співавт. [18]. Тип ХГ визначали на підставі комплексу клінічних даних з урахуванням ураження нервової системи. Клінічне моніторингове обстеження хворих включало дослідження функції та розміру печінки і селезінки, наявність симптомів ураження кісткової та нервової систем [6], лабораторне моніторингове дослідження – гематологічні тести та визначення активності хітотріозидази в плазмі крові. Активність хітотріозидази в плазмі крові визначали флюорометричним методом з використанням синтетичного субстрату 4-метилумбеліферил- β -D-N',N'',N'''-тріацетилхітотріозиду [1].

Результати та їх обговорення. Основними органами-мішенями, які ушкоджуються внаслідок патологічного процесу накопичення глюкоцереброзида при ХГ, є печінка, селезінка, кістковий мозок та скелет. Саме на покращання функціонування цих органів і спрямована терапія. З цієї метою ми використовували рекомбінантну глюкоцереброзидазу (Церезим[®]), яку вводили внутрішньовенно крапельно (протягом 2 год) в дозі 30–60 од./кг 1 раз на 2 тиж.

У табл. 1 наведено дані хворих на ХГ, які отримували ФЗТ більше 2 років. Середній вік, в якому було встановлено діагноз, становив 11 років (3–34 роки). Середнє значення глюкоцереброзидазної активності у гомогенаті лейкоцитів було знижено до $(2,7 \pm 1,4)$ нмоль/(год · на 1 мг білка); референтне значення – $(7,2 \pm 2,1)$ нмоль/(год · на 1 мг білка). У 16 хворих встановлено I тип ХГ. Неврологічні порушення спостерігались у 1 хворого (М.С.) у вигляді гіперкінетичного синдрому з офтальмоплегією, що обумовило встановлення у нього III типу ХГ. Індекс тяжкості захворювання (SSI) до початку ФЗТ не залежав від залишкової активності глюкоцереброзидази та генотипу хворих. Також було відмічено, що індекс SSI, активність глюкоцереброзидази та хітотріозидази в осіб з однаковим генотипом значно варіювали (хворі К. В., Н. Я., Б. Л. та С. М.).

У більшості хворих (11 осіб) була середня та легка форма захворювання на момент початку ФЗТ ($SSI \leq 8$). У 5 хворих до застосування ФЗТ виконано спленектомію (табл. 2). У всіх хворих із збереженою селезінкою (12 осіб) спостерігалось зниження рівня гемоглобіну, тромбоцитів, а у хворих після спленектомії відмічався лейко- та тромбоцитоз. Гепатоспленомегалія як один з перших та основних симптомів спостерігалась у всіх хворих. У 7 хворих була помірна спленомегалія, у 5 – значно виражена. Печінка була значно збільшена у 14 хворих, незначно – у 3. У 4 хворих були ознаки портальної гіпертензії за даними ультразвукової діагностики.

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих на хворобу Гоше, які отримували ферментозамісну терапію

№ п./п.	ППП	Стать	Тип ХГ	Вік встановлення діагнозу, роки	Вік початку ФЗТ, роки	Активність глюкоцереброзидази, нмоль/(год · мг білка) (N = 5,9 – 9,3)	Активність хілотриозидази, нмоль/(год · мл плазми) (N = 0 – 150)	Генотип	Сплекне-томія	SSI до початку ФЗТ	SSI на момент дослідження	Δ SSI	Тривалість ФЗТ
1	Б. Л.	жін.	I	9	17	1,5	25 196	N370S/ N370S	-	6	2	4	4,5
2	Б. К.	жін.	I	9	10	2,6	16 354	N370S/ N370S	-	6	3	3	6
3	Г. О.	чол.	I	15	16	2,9	20 776	L444P/?	+	11	5	6	4
4	Д. І.	жін.	I	12	13	3,2	11 492	N370S/ W184R	-	9	3	6	4,5
5	З. А.	чол.	I	9	12	3,6	7516	N370S/?	+	17	6	11	4
6	К. О.	жін.	I	34	35	2,7	10 166	N370S/ L444P	+	11	5	6	3
7	К. Н.	жін.	I	10	12	2,1	7956	?/?	-	5	2	3	4,5
8	К. В.	жін.	I	10	10	3,3	9061	N370S/ L444P	-	5	2	3	3
9	Л. Р.	чол.	I	8	18	4,2	19 448	N370S/ L444P	-	8	2	6	5,5
10	Л. Л.	жін.	I	8	11	1,58	18 034	N370S/ P178S	-	8	3	5	4,5
11	М. М.	чол.	I	12	15	1,1	26 520	N370S/ Rec Nci I	+	8	5	3	5,5
12	М. Д.	чол.	I	7	8	2,4	10 078	N370S/ N370S	-	8	3	5	2
13	М. С.	чол.	III	11	13	4,2	4552	D409H/R120W/G202R	-	26	22	4	4,5
14	Н. Я.	жін.	I	6	29	3,5	26 520	N370S/ L444P	+	13	6	7	4,5
15	О. Г.	жін.	I	12	16	1,2	19 890	N370S/ N370S	-	8	3	5	4,5
16	С. М.	жін.	I	14	18	2,5	29 614	N370S/ N370S	-	8	4	4	3,5
17	С. О.	жін.	I	3	3	3,9	10 829	N370S/?	-	7	2	5	3

? – мутації N370S або L444P в даному алелі не виявлено.

У 5 хворих був значно виражений геморагічний синдром, кісткові кризи відмічались у 6. Ознаки асептичного некрозу та патологічних переломів спостерігались у 2 хворих (З. А. та Н. Я.). Біль в кістках відмічався у більшості хворих, у 8 з них він характеризувався як періодичний, а у 4 – хронічний виражений. Тільки у 2 хворих до початку ФЗТ не було рентгенологічних ознак ураження кісток (ознак остеопорозу або деформації). У 80 % хворих до початку лікування відмічалась затримка фізичного розвитку, у 100 % спостерігалась виражена слабкість та втомлюваність. У жодного з обстежених нами хворих не було виявлено ураження легень, нирок або інших органів. У хворого М. С. високий індекс тяжкості був обумовлений ураженням ЦНС.

Обстежені нами хворі отримували ФЗТ в середньому протягом 4,2 року (від 2 до 6 років). В результаті ФЗТ індекс тяжкості захворювання у більшості хворих знизився в середньому на 4,8 бала (3–11), при цьому не відмічено прямої залежності між ступенем зниження SSI і тривалістю лікування. Навіть у хворого М. Д., який

одержував ФЗТ всього 2 роки, динаміка зменшення клінічних проявів захворювання була значною (SSI=5).

Таблиця 2. Характеристика основних клінічних проявів хвороби Гоше в обстежених хворих (до початку ферментозамісної терапії та на момент обстеження)

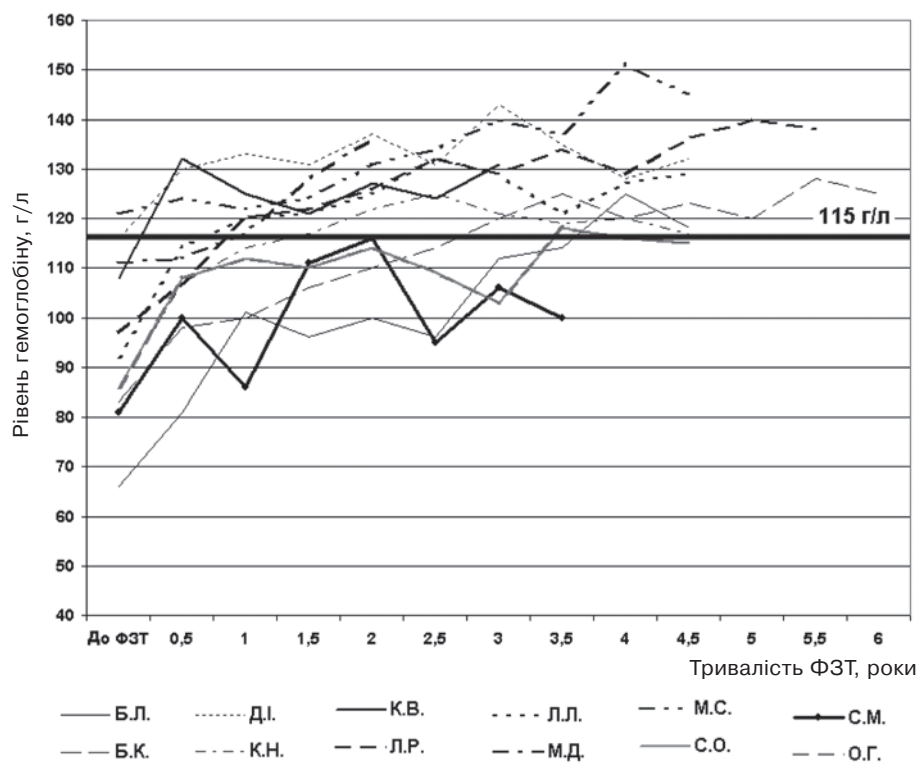
Показник	Кількість випадків до загальної кількості хворих	
	до початку ФЗТ	на момент обстеження
Цитопенія*	12/12	0/12
Спленомегалія**		
легка	0/12	12/12
помірна	7/12	0/12
значна	5/12	0/12
Спленектомія	5/17	5/17
Гепатомегалія**		
відсутня	0/17	3/17
легка	3/17	14/17
помірна	14/17	0/17
Портальна гіпертензія	4/17	0/17
Геморагічний синдром	5/17	0/17
Рентгенологічні ознаки ураження кісток		
відсутні	2/17	2/17
наявні	15/17	15/17
Біль у кістках		
відсутній	3/17	17/17
легкий/періодичний	10/17	0/17
хронічний	4/17	0/17
Кісткова криза	6/17	0/17
Асептичний некроз або патологічні переломи	4/17	0/17
Ураження ЦНС	1/17	1/17
Ураження інших органів (легені, нирки тощо)	0/17	0/17
Виражена слабкість та втомлюваність	17/17	0/17

* У хворих із збереженою селезінкою.

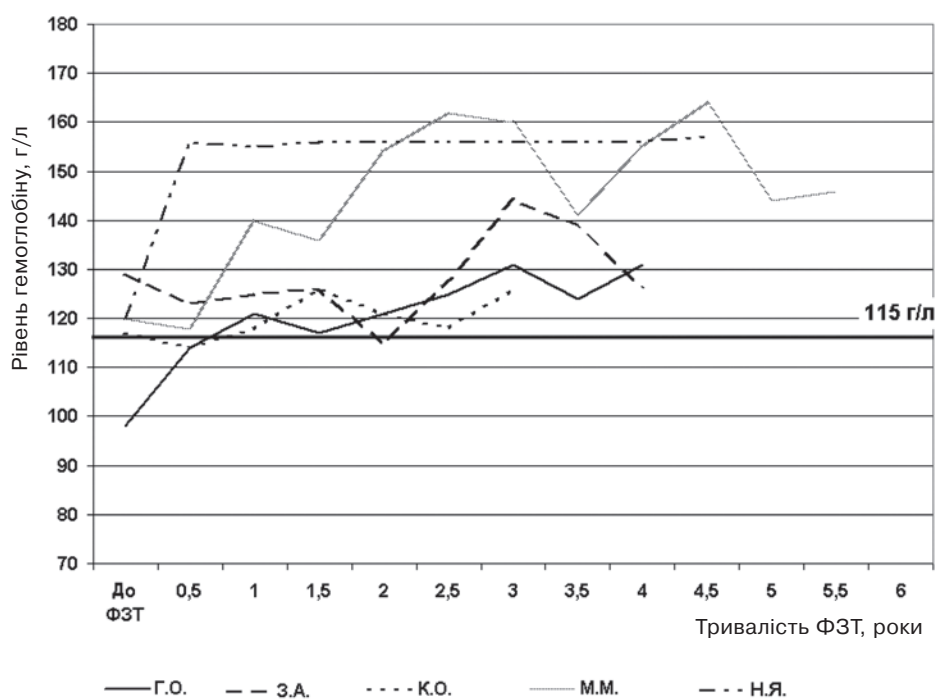
** Органомегалію оцінювали за такими критеріями: легка – нижній край органа вище пупка; помірна – нижній край органа між пупком і ребром клубової кістки; значна – орган займає простір нижче ребра клубової кістки.

Динамічне спостереження за хворими під час проведення ФЗТ показало:

- після 4–6 введень Церезиму® хворі та їх батьки відмічали покращання загального самопочуття (зменшення відчуття слабості і втомлюваності) і певне зменшення об'єму живота;
- рівень гемоглобіну підвищувався і стабілізувався на нормальному або близькому до норми рівні протягом перших 6–12 міс терапії як у хворих із збереженою селезінкою (рис. 1, а), так і у тих, яким проведено спленектомію (рис. 1, б). Нестабільним показник був лише у хворого С. М., що пов'язано з постійним порушенням режиму введення препарату;
- у хворих з інтактною селезінкою кількість тромбоцитів підвищилась до плато на субнормальному або нормальному рівні протягом перших двох років ФЗТ. Динаміка зміни рівня тромбоцитів у цих хворих суттєво залежала від рівня первинної тромбоцитопенії. Внаслідок нормалізації кількості тромбоцитів у них не спостерігалось проявів геморагічного синдрому;
- розміри печінки та селезінки суттєво зменшувались протягом першого року лікування, однак зменшення селезінки до нормальних вікових розмірів у жодного хворого не спостерігалось; печінка досягла нормальних вікових розмірів у 3 хворих; зменшились ознаки портальної гіпертензії;
- у всіх хворих припинились кісткові кризи та значно зменшився біль у кістках і суглобах.



а



б

Рис. 1. Динаміка підвищення рівня гемоглобіну в крові в процесі ферментозамісної терапії у хворих на хворобу Гоше:

а – хворі із збереженою селезінкою; б – хворі після спленектомії

Одним з біохімічних маркерів, використовуваних для моніторингу активності патологічного процесу при ХГ, є активність хітотріозидази в плазмі крові

[1]. Цей показник неспецифічний і характеризує вторинні біохімічні зміни, що відбуваються внаслідок патологічного процесу накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах при різних хворобах накопичення, зокрема при ХГ. Активність хітотріозидози до початку лікування у обстежених хворих на ХГ була підвищеною в сотні разів порівняно з верхніми межами в контролі (референтні значення 0–150 нмоль/(год · на 1 мл плазми крові)). Практично у всіх хворих протягом перших 6 міс ФЗТ активність хітотріозидози різко знизилась незалежно від первинного рівня до початку лікування (рис. 2). Протягом 2 років ФЗТ цей показник стабілізувався у вигляді плато на рівні 1000 – 5000 нмоль/(год · на 1 мл плазми крові). У разі зменшення дози препарату та при порушенні режиму введення (хворий С. М.) спостерігалось підвищення хітотріозидазної активності, що підтверджує високу інформативність цього показника для оцінки ефективності лікування.

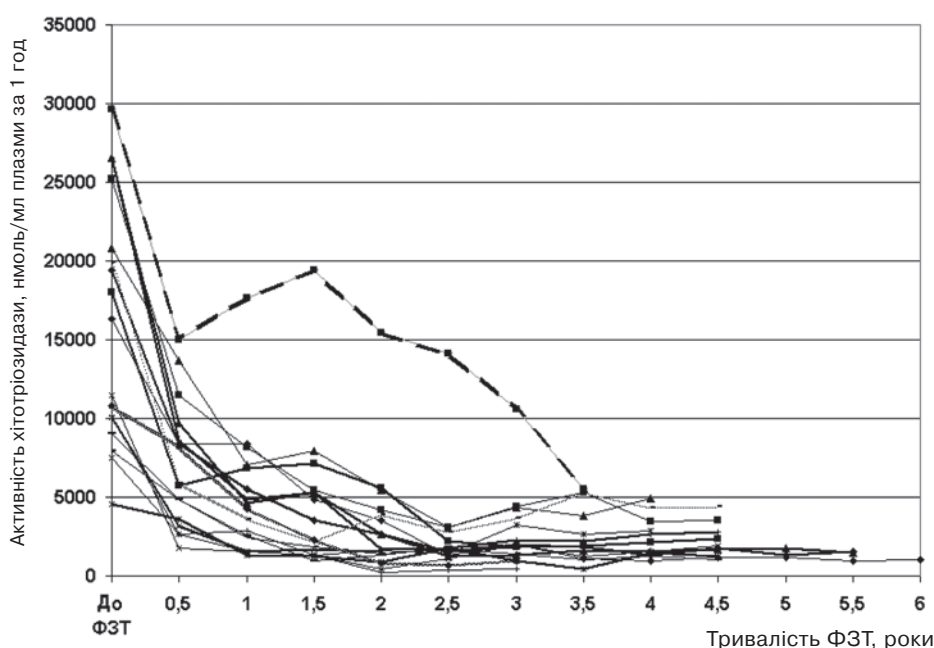


Рис. 2. Динаміка зниження рівня хітотріозидазної активності в плазмі крові в процесі ферментозамісної терапії у хворих на хворобу Гоше:

—●— Б.К. —×— Д.І. —— К.Н. —■— Л.Л. —— М.С. —●— С.О.
 —■— Б.Л. —×— З.А. —— К.В. —▲— М.М. —— Н.Я. —■— С.М.
 —▲— Г.О. —×— К.О. —●— Л.Р. —— М.Д. —— О.Г.

Таким чином, рівень хітотріозидози найбільш чутливий до метаболічних змін показник, що об'єктивно відображає динаміку патологічного процесу накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах.

Виявлені нами зміни в клінічних і лабораторних показниках у відповідь на ФЗТ при ХГ були подібні до описаних у багатьох дослідженнях [4, 12–14, 16].

Для регулювання ефективності ФЗТ основною є зміна дози препарату, що призначають хворому. Згідно з рекомендаціями, прийнятими Міжнародною групою з роботи з реєстром хворих на хворобу Гоше (International Collaborative Gaucher Group Registry, ICGGR), рекомендована початкова доза Церезиму® становить 30–60 од./кг кожні 2 тиж залежно від тяжкості проявів хвороби [6]. Після стабілізації патологічного процесу дозу можна знизити до 15–30 од./кг кожні 2 тиж залежно від відповіді органів та систем на тривалу ФЗТ. За даними ICGGR, середня підтримуюча доза, яку застосовують при лікуванні 80 % хворих на ХГ в

США (країні, де ФЗТ одержує найбільша кількість таких хворих), становить 30 од./кг кожні 2 тиж. Підвищення підтримуючої дози до 60 од./кг рекомендують у разі високого ризику розвитку ускладнень або відсутності адекватної клінічної відповіді на лікування протягом 6 міс.

Показники високого ризику розвитку ускладнень у дітей, хворих на хворобу Гоше

Наявність одного або кількох показників:

- абдомінальний та кістковий біль, виражена втомлюваність і слабкість, кахексія;
- затримка фізичного розвитку;
- ураження кісткової тканини, враховуючи деформацію дистальних відділів стегнових кісток;
- кількість тромбоцитів $\leq 60\,000$ мм³ та/або задокументовані епізоди сильної кровотечі;
- зниження рівня гемоглобіну більше ніж на 20 г/л від нижньої вікової межі норми;
- значне зниження якості життя через хворобу Гоше.

Одним з найпопулярніших біохімічних маркерів, що використовують для оцінки ефективності ФЗТ ХГ, є ферментативна активність хітотріозидази в плазмі крові [12]. У зв'язку з тим, що підвищення хітотріозидазної активності при ХГ є результатом накопичення патологічних продуктів в макрофагах, існує певний взаємозв'язок між ступенем ураження органів і тканин та рівнем хітотріозидазної активності плазми крові. Це зумовлює використання даного біохімічного маркера для моніторингу стану хворих та ефективності ФЗТ, що необхідно для корекції дози препарату [4, 18].

Слід зазначити, що ФЗТ лізосомних хвороб накопичення, взагалі, і ХГ, зокрема, нині має дві проблеми: неможливість регресії структурних уражень кісток, особливо у дорослих; відсутність адекватної корекції ураження ЦНС.

У більшості обстежених нами дорослих і дітей, хворих на ХГ I типу, до початку ФЗТ виявлена знижена щільність мінералізації кісток (ЩМК) і остеопороз. Відсутність у дітей, хворих на ХГ I типу, адекватної ЩМК призводить до переломів і скелетних деформацій у дорослому віці [1, 13]. Більшість таких деформацій не коригується ФЗТ, тому для уповільнення утворення деформацій та скелетних ушкоджень, що виникають внаслідок остеопенії або остеопорозу, необхідно проводити додаткове лікування біфосфонатами. За нашими даними, деформації суглобів або переломи кісток у дорослих, що сформувались на момент початку ФЗТ, протягом лікування не змінились. Це додатково підтверджує необхідність раннього початку терапії, тому що у дітей відповідь кісткової системи на лікування набагато ефективніша.

Відомо, що ФЗТ практично не впливає на маніфестуючі ураження ЦНС при обох нейронопатичних типах ХГ [12]. Однак відомо також, що ФЗТ може уповільнити прогресування неврологічних розладів на ранніх стадіях III типу ХГ. Велика варіабельність ступеня і швидкості прогресування уражень ЦНС при III типі ХГ, а також відсутність чіткої генотип/фенотипової кореляції ускладнюють оцінку можливого лікувального ефекту ФЗТ у цих хворих. Наш досвід спостереження за хворим на ХГ III типу (М. С.) показав, що неврологічні ураження, які вже були до початку ФЗТ, протягом 4,5 року лікування не змінились і мали тенденцію до прогресування (виник додатковий симптом – частковий парез зору).

Таким чином, досвід спостереження за хворими на ХГ, які одержували ФЗТ, показав, що індивідуальна варіація відповіді або специфічна відповідь органів та систем на лікування у конкретного хворого може варіювати у досить широких межах і передбачити її можливо тільки індивідуально шляхом клінічного спостереження. Загалом ФЗТ привела до значного покращання фізіологічного та психологічного стану хворих незалежно від первинного ступеня тяжкості захворювання і віку.

Висновки. 1. Регулярні інфузії рекомбінантної глюкоцереброзидази знижують прояви гепатоспленомегалії та панцитопенії, зменшують біль в кістках та кісткові кризи у більшості хворих на ХГ I та III типів, що приводить до значного покращання самопочуття і підвищення якості їх життя. 2. Наявність або відсутність у хворого селезінки, рівень активності глюкоцереброзидази в лейкоцитах, первинний рівень активності хітотріозидази в плазмі крові або генотип не впливають на клінічну відповідь органів і систем на ФЗТ. 3. Ефективність лікування залежить від регулярності введення препарату, дози та ступеня тяжкості захворювання на момент початку терапії. 4. Практично не піддаються корекції ураження кісток і неврологічні порушення у дорослих, що підтверджує необхідність раннього початку лікування до формування незворотних змін у цих органах і системах. 5. Рівень гемоглобіну, тромбоцитів та активність хітотріозидази в плазмі крові швидко реагують на замісну терапію, що обумовлює необхідність використання цих показників для моніторингу ефективності лікування хворих на ХГ. 6. Активність хітотріозидази в плазмі крові є найбільш комплексним лабораторним показником, що відображає активність патологічного процесу при ХГ, тому його необхідно використовувати для оцінки ефективності лікування з метою корекції дози препарату рекомбінантної глюкоцереброзидази.

Список літератури

1. Горovenko Н. Г., Недобой А. М., Ольхович Н. В. та ін. Визначення хітотріозидазної активності в плазмі крові як критерій підтверджуючої діагностики хвороби Гоше // Вісн. Укр. т-ва генетиків і селекціонерів. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 68–75.
2. Горovenko Н. Г., Ольхович Н. В., Недобой А. М., Пічкур Н. О. Визначення частоти мажорних мутацій в гені GBA у хворих з хворобою Гоше в Україні // Цитологія і генетика. – 2007. – №. 4. – С. 41–47.
3. Aerts J. M., Hollak C. E., van Breemen M. et al. Identification and use of biomarkers in Gaucher disease and other lysosomal storage diseases // Acta Paediatr Suppl. – 2005. – Vol. 94. – P. 43–46.
4. Barranger J. A., O'Rourke E. Lessons learned from the development of enzyme therapy for Gaucher disease // J. Inherit. Metab. – 2001. – Vol. 24. – P. 89–96.
5. Beutler E., Grabowski G. A. Gaucher disease. In The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases // Ed. C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle. – New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 3635–3668.
6. Charrow J., Andersson H. C., Kaplan P. et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type I Gaucher disease: consensus recommendations // J. Pediatr. – 2004. – Vol. 144. – P. 112–120.
7. Cormand B., Grinberg D., Gort A. et al. Molecular Analysis and Clinical Findings in the Spanish Gaucher Disease Population: Putative Haplotype of the N370S Ancestral Chromosome // Hum. Mut. – 1998. – Vol. 11. – P. 295–305.
8. Cox T. M. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses // J. Inherit. Metab. Dis. – 2001. – Vol. 24 (Suppl. 2). – P. 106–121.
9. Deegan P. B., Cox T. M. Clinical evaluation of biomarkers in Gaucher disease // Acta Paediatr Suppl. – 2005. – Vol. 94. – P. 47–50.
10. Grabowski G. A., Hopkin R. J. Enzyme therapy for lysosomal storage disease: Principles, Practice, and Prospects // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2003. – Vol. 4. – P. 403–436.
11. Maas M., van Kuijk C., Stoker J. et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging - initial experience // Radiology. – 2003. – Vol. 229. – P. 554–561.
12. Pastores G. M., Weinreb N. J., Aerts H. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease // Semin Hematol. – 2004. – Vol. 41 (Suppl. 5). – P. 4–14.
13. Poll L. W., Koch J. A., Willers R. et al. Correlation of bone marrow response with hematological, biochemical, and visceral responses to enzyme replacement therapy of non-neuronopathic (type 1) Gaucher disease in 30 adult patients // Blood Cells Mol. Dis. – 2002. – Vol. 28. – P. 209–220.
14. Rosenthal D. I., Doppelt S. H., Mankin H. J. et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: Skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase // Pediatrics. – 1995. – Vol. 96. – P. 629–637.

15. *Sidransky E., Tayebi N., Ginnes E. I.* Diagnosing Gaucher disease // *Clinical Pediatrics*. – 1995. – Vol. 34, № 7. – P. 365–371.
16. *Weinreb N. J., Charrow J., Andersson H. C. et al.* Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 113. – P. 112–119.
17. *Wenger D. A., Williams C.* Screening for lysosomal disorders // *Techniques in Diagnostics of Human Biochemical Genetics*. – New York: Wiley-Liss, 1991. – P. 722.
18. *Zimran A., Kay A., Gelbart T.* Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients // *Medicine*. – 1992. – Vol. 71. – P. 337–353.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЕЗНИ ГОШЕ В УКРАИНЕ

*Н. В. Ольхович, О. Н. Грищенко, Н. А. Пичкур, А. М. Недобой,
Н. С. Трофимова, Т. П. Иванова, Н. Г. Горovenko (Киев)*

Проведён анализ эффективности лечения 17 больных болезнью Гоше (БГ) в Украине, которые получали ферментозаместительную терапию на протяжении 2 лет и более на основании данных клинического и лабораторного мониторинга. Регулярные инфузии рекомбинантной глюкоцереброзидазы снижали проявления гепатоспленомегалии и панцитопении, уменьшали костную боль и костные кризы у большинства больных БГ I типа, что приводило к значительному улучшению самочувствия и повышению качества жизни больных. Эффективность лечения зависела от регулярности введения препарата, дозы и степени тяжести заболевания в момент начала терапии. У взрослых больных практически не поддавались коррекции поражение костей и неврологические нарушения, что подтверждает необходимость раннего начала лечения до формирования необратимых изменений в этих органах и системах. Активность хитотриозидазы в плазме крови является наиболее комплексным лабораторным показателем, который отображает активность патологического процесса при БГ, поэтому его необходимо использовать для оценки эффективности лечения с целью коррекции дозы рекомбинантной глюкоцереброзидазы.

Ключевые слова: болезнь Гоше, рекомбинантная глюкоцереброзидаза, ферментозаместительная терапия.

CLINIKO-LABORATORY INDICATORS
OF EFFICIENCY FERMENTO- SUBSTITUTION THERAPY
OF GAUCHER DISEASE IN UKRAINE

*N. V. Olhovich, O. N. Grishchenko, N. A. Pichkur, A. M. Nedoboi,
N. S. Trofimova, T. P. Ivanov, N. G. Gorovenko (Kyiv)*

The analysis of efficiency of treatment of 17 patients with Gaucher Disease (GD) in Ukraine who had received fermento- substitution therapy for 2 years and more was conducted on the basis of clinical and laboratory monitoring data. Regular infusions of recombinant glucocerebrosidase reduced signs of hepatosplenomegaly and pancytopenia, reduced a bone pain and a bone crisis at the majority of patients with GD I type that led to considerable improvement of health state and improvement of patients life quality. Efficiency of treatment depended on regularity of drug administration, dosage and severity level of the disease at the start of the therapy. Adult patients were not seen to have corrections of bones and neurologic disorders after the treatment that confirmed necessity of an early initiation of the treatment, before formation of irreversible changes in these organs and systems. Chitotrioidase activity in blood plasma is the most complex laboratory indicator which displays activity of pathological process in patients with GD, therefore it is necessary to use it for an estimation of treatment efficiency to correct a recombinant glucocerebrosidase dosage.

Key words: Gaucher Disease, recombinant glucocerebrosidase, fermento- substitution therapy.