

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ У ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН*

Плеханова Татьяна Александровна
магистрант

Казахский национальный медицинский университет
им. С.Д. Асфендиярова, Алматы (Казахстан)

Боранбаева Риза Зулкарнаевна
доктор медицинских наук

Научный центр педиатрии и детской хирургии
Алматы (Казахстан)

Абдилова Гульнара Калденовна
кандидат медицинских наук

Научный центр педиатрии и детской хирургии
Алматы (Казахстан)

Аннотация. В статье впервые приводятся эпидемиологические данные болезни Гоше (БГ) в Казахстане. Установлена частота встречаемости болезни Гоше по областям Республики Казахстан (РК), определен средний возраст пациентов на момент установления диагноза. Представлен анализ генетических мутаций, выявленных у 11 пациентов с БГ в РК.

Ключевые слова: болезнь Гоше, эпидемиология, генетический анализ.

* Статья впервые была опубликована в сборнике научных трудов «2017 ГОД ГЛАЗАМИ УЧЕНЫХ: РЕЗУЛЬТАТЫ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ», Краснодар, 2018, С. 30-37.

В мире сейчас уделяется большое внимание редким заболеваниям, в том числе БГ. Это связано с тем, что с появлением новых инновационных технологий и развитием персонализированной медицины появились возможности диагностики и лечения данных заболеваний.

БГ (МКБ 10: E 75.2) – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления [1]. В основе патогенеза заболевания лежит наследственный дефицит активности β -глюкоцереброзы – лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма [1; 2]. Дефицит данного фермента связан с мутацией гена глюкоцереброзидазы, локализуемого в регионе q21 на 1 хромосоме. Механизм наследования аутосомно-рецессивный [3].

БГ – полисистемное заболевание, при котором макрофаги, нагруженные липидами, накапливаясь в организме, приводят к прогрессирующему увеличению паренхиматозных органов, глубоким нарушениям гемопозза, поражению костной ткани и у небольшой части больных поражению центральной нервной системы [4].

БГ – орфанное заболевание, распространенность в общей популяции составляет 1: 40 000 – 1:100 000 [2; 6]. БГ считается панэтническим заболеванием, так как практически во всех популяциях встречается с одинаковой частотой [7]. Исключением является народность евреев-ашкенази, среди которых распространенность болезни Гоше значительно выше и составляет 1:450 живорожденных [2; 6]. Данное заболевание одинаково часто встречается у лиц обоего пола [8].

В настоящее время идентифицировано около 350 мутаций [6]. Наиболее частые мутации N370S, L444P, 84GG и IVS2+1. Результаты молекулярно-генетического анализа в мире демонстрируют возможную концентрацию отдельных мутаций в различных регионах: N370S – Израиль, Россия, США, Германия, Испания, Греция, L444P – Корея, Япония, Тайвань, Египет, Швеция, 84GG – вторая по частоте среди евреев ашке-

нази [6; 14]. В Казахстане исследований по изучению мутаций, приводящих к болезни Гоше, не проводилось.

Генетический анализ при БГ не является обязательным для постановки диагноза, но занимает одно из ключевых мест в определении прогноза заболевания [9; 10]. В мировой практике при изучении БГ, методом большого количества сопоставлений генотипов и фенотипов было выявлено, что ряд мутаций могут приводить к развитию нейропатического типа, тяжелому течению заболевания и даже раннему летальному исходу [6; 11].

По данным ряда исследований, мутация L444P ассоциируется с нейропатическим типом и наиболее распространена среди азиатских стран. Например, в Корее, где преобладает мутация L444P, у 60 % пациентов с БГ диагностирована нейропатическую форма, среди которых 1/3 составляет острая форма и 2/3 хроническая [12].

В Японии среди пациентов с БГ, более частыми являются мутации L444P (41 %) и F213I (14 %). Клиническое течение хронической нейропатической формы БГ у японских пациентов в большинстве случаев имеет тяжелое течение с выраженными поражениями внутренних органов и частым развитием костных кризов. Описан ряд случаев смертельного исхода при БГ 1 типа [13].

В классификации БГ выделяют три типа: 1 тип – не-нейропатический, 2 тип – острый нейропатический, 3 тип – хронический нейропатический [1; 3; 5].

За последние годы в Республике Казахстан была проведена большая работа, направленная на улучшение диагностики и оказания медицинской помощи пациентам с БГ. До 2009 года терапия пациентов с БГ в РК носила сугубо симптоматический характер. С 2009 года пациенты стали обеспечиваться лекарственными средствами для патогенетического лечения из средств республиканского бюджета. В 2010 году стала налаживаться ферментная и генетическая диагностика БГ по образцам

сухой крови в референц-лабораториях Германии и Австрии. Ежегодно проводятся конференции, семинары и мастер-классы с целью обучения медицинского персонала для улучшения ранней диагностики БГ.

В РК исследование, направленное на изучение эпидемиологических особенностей БГ, проводилось впервые. Поскольку возможности проведения лабораторной диагностики и патогенетического лечения появились в нашей стране сравнительно недавно, большинство пациентов, наблюдаемых с диагнозом БГ, не достигли 18 лет. Научный центр педиатрии и детской хирургии является основным координирующим центром по редким заболеваниям в РК среди детского населения. Это позволило нам сконцентрировать наблюдение всех пациентов в одном центре провести данное исследование.

Материалы и методы. В исследование включено 18 пациентов с болезнью Гоше в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев, зарегистрированных с декабря 1999 года по декабрь 2017 года. Диагноз БГ всем пациентам был выставлен на основании клинических данных и снижения уровня активности фермента β -глюкоцереброзидазы в образцах сухой крови. Генетический анализ методом прямого автоматического секвенирования был проведен 11 (61 %) детям из 18. Были исследованы все кодирующие экзоны гена GBA, а также прилегающие интронные области. Лабораторная диагностика ферментативной активности β -глюкоцереброзидазы и генетический анализ проводились в референц-лабораториях Германии и Австрии.

Статистические методы исследования: частота встречаемости БГ была рассчитана на количество живорожденных в РК за период с декабря 1999 года по декабрь 2017 года.

Результаты исследования. По данным исследования в Республике Казахстан показатель частоты встречаемости БГ составляет 1: 340 000 живорожденных.

Среди детского населения за последние 18 лет в республике зарегистрировано всего 18 случаев БГ. В последние годы отмечается рост диагностированных случаев болезни Гоше в Казахстане. 13 (72 %) пациентов из 18 были выявлены за последние 7 лет, после того как появилась возможность проведения ферментного анализа в референс-лабораториях Германии и Австрии по сухим каплям крови (Рис. 1).

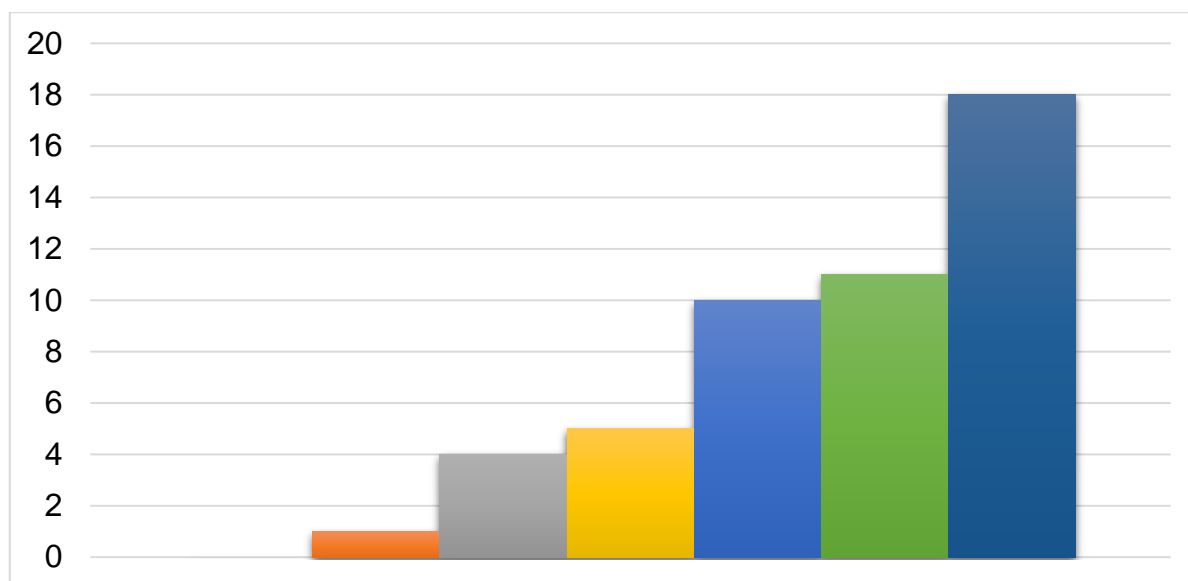


Рис. 1. Рост количества диагностированных случаев БГ с 1999 г. по 2017 г.

При исследовании частоты встречаемости БГ по регионам РК, было выявлено, что в Северо-Казахстанской области отмечается наиболее высокая выявляемость пациентов с БГ. Частота случаев БГ в данной области составила 1:80 000, что соответствует мировым показателям. Наиболее низкая встречаемость БГ оказалась зарегистрирована в Южно-Казахстанской области, данный показатель составил 1: 1 200 000 (табл. 1).

По результатам нашего исследования в республике распределение пациентов с БГ по половому признаку составило 1:1, из 18 детей 9 мальчиков и 9 девочек. Возрастные данные представлены в таблице 2.

Распространенность БГ по областям РК

Области РК	Количество детей с БГ (абс) за 1999-2017 г.г.	Частота БГ на количество живорожденных
Северо-Казахстанская	2	1 на 80 000
Карагандинская	3	1 на 135 000
Алматинская	4	1 на 180 000
Восточно-Казахстанская	2	1 на 200 000
Западно-Казахстанская	1	1 на 200 000
Актюбинская	1	1 на 260 000
Костанайская	1	1 на 220 000
Павлодарская	1	1 на 220 000
Кызылординская	1	1 на 320 000
Жамбылская	1	1 на 470 000
Южно-Казахстанская	1	1 на 1 280 000
Атырауская	0	не выявлено
Акмолинская	0	не выявлено
Мангыстауская	0	не выявлено
Всего по РК	18	1:340 000

Таблица 2

Возраст пациентов на момент установления диагноза

Min	Max	Средний возраст	Медиана
4 мес	9 лет 7 мес	3 года 7 мес	2 года 3 мес

В соответствии с клинической классификацией БГ большинству пациентов (67 %) был выставлен тип I, со II типом было 11 %, с III типом – 22 % детей (табл. 3).

Таблица 3

Распределение по типам БГ

Тип БГ	Количество пациентов	
	абс	%
I тип	12	67
II тип	2	11
III тип	4	22

Из 18 детей 11 был проведен генетический анализ на выявление мутаций гена GBA. В результате было выявлено 21 мутация гена GBA. У одного пациента не удалось идентифицировать вторую мутацию, значение генотипа определилось как L444P/не обнаружено. Но на основании наличия у данного пациента клинических проявлений, полностью совместимых с не-нейропатическим типом БГ (гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, костные боли) и сниженный показатель фермента глюкоцереброзидазы, ребенок продолжил получать ферментозаместительную терапию, на фоне которой наблюдается положительный эффект.

Данное исследование выявило, что в казахстанской популяции, наиболее распространенными оказались мутации L444P и F213I, при этом мутация L444P присутствовала у 8 пациентов в гетерозиготном и у одного в гомозиготном состоянии из 11 обследованных детей. Мутация L444P составила 47 % (10 мутантных аллелей), 19 % – F213I (4 мутантных аллеля).

Третьей по частоте встречаемости в Казахстане, по данным нашего исследования, является мутация RecNcil – 10 % (2 мутантных аллеля). По литературным данным, данная рекомбинантная мутация является одной из наиболее неблагоприятных, часто встречается при типе 2 [2]. Двое пациентов, у которых была диагностирована данная мутация, не стали исключением, им при жизни был выставлен тип 2, на момент данного исследования они умерли в связи с прогрессированием заболевания.

Также при генетическом анализе среди пациентов были выявлены мутации G46E, N370S, N188S, E272D, D315H, по одной аллели на каждую мутацию (рис. 2). Все эти мутации по литературным данным в большинстве случаев ассоциируются с типом 1 [2].

При сравнительном анализе частоты встречаемости мутаций L444P, F213I и N370S наглядно видно значительное различие в концентрации

данных мутаций между азиатскими странами и популяцией евреев-ашкенази (табл. 4).

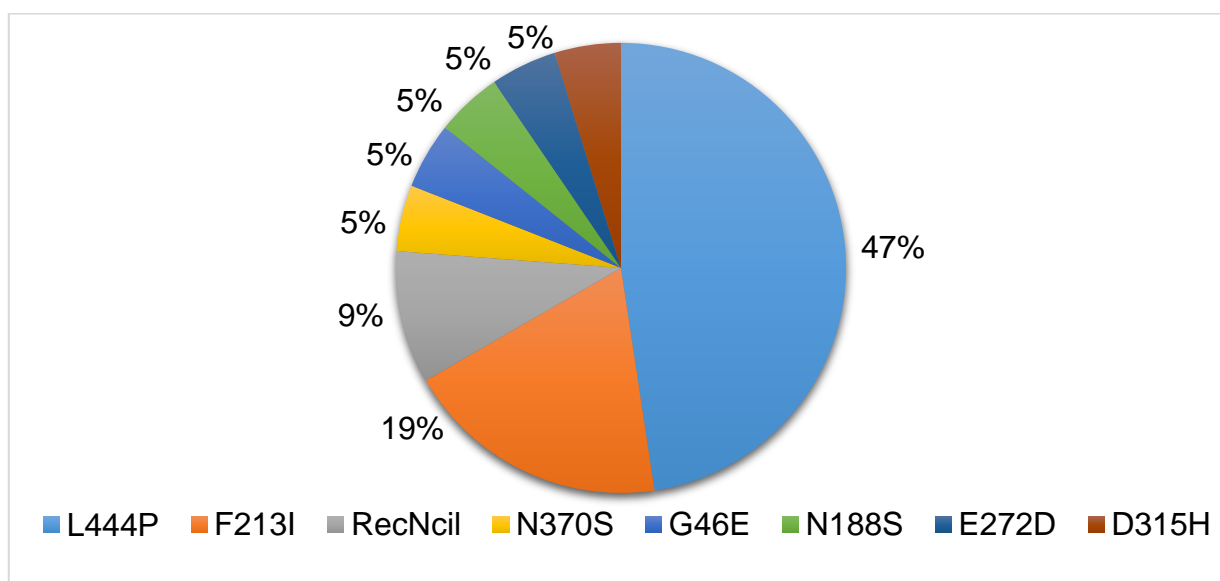


Рис. 2. Мутации у пациентов с БГ в Казахстане

Таблица 4

Частота встречаемости мутаций L444P, F213I, N370S и RecNcil в разных популяциях

Мутация	Количество детей				
	Казахстан		Япония	Корея	Евреи-ашкенази
	абс	%	%	%	%
L444P	10	47	41	60	3,1
F213I	4	19	14	нет данных	нет данных
N370S	1	5	нет	нет	70
RecNcil	2	9	нет данных	нет данных	нет данных

Всем детям, которые вошли в исследование диагноз БГ был установлен в Научном центре педиатрии и детской хирургии. После верификации диагноза пациентам была назначена ферментозаместительная терапия имиглуцеразой. Но получение регулярной терапии стало возможно только с 2010 года, после регистрации препарата в нашей стране.

В настоящий момент трое детей умерли в связи с прогрессированием заболевания, двоим из них был выставлен тип 2 и одному тип 3. Остальные 15 детей продолжают наблюдаться и получать ферментозаместительную терапию.

Выводы.

1. Показатель частоты встречаемости БГ в Казахстане значительно ниже, чем в общей популяции. Более низкая частота встречаемости БГ среди казахстанской популяции вероятнее всего связана не с этническими особенностями, а с низкой настороженностью врачей и отсутствием долгое время технической возможности диагностики БГ в республике. В пользу этого утверждения говорит и то, что с появлением возможности диагностики БГ по образцам сухой крови в референс-лабораториях Германии и Австрии с 2010 года, отмечается рост зарегистрированных случаев БГ в РК.
2. При исследовании частоты БГ по регионам РК первое место по выявляемости занимает Северо-Казахстанская область, где показатель распространенности БГ соответствует общемировым показателям.
3. В ходе исследования были выявлены три наиболее часто встречающиеся мутации в казахстанской популяции: L444P, F213I и RecNcil. Необходимо отметить, что по литературным данным, данные мутации более характерны для азиатских стран и имеют неблагоприятный прогноз в развитии патологии со стороны нервной системы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Мамонов В.Е., Яцык Г.А., Цветаева Н.В., Гундобина О.С., Финогенова Н.А.З, Сметанина Н.С.З, Новиков П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше. 2014. 21с.
2. Gaucher Disease / eds. A.H. Futerman, A. Zimran. Taylor & Francis Group, LLC, 2007. 528 p.
3. Лукина Е.А. Болезнь Гоше. М.: Литтерра, 2011. 64 с.
4. Абдилова Г.К., Боранбаева Р.З., Омарова К.О., Манжуова Л.Н., Киялбекова Ж.А., Жайлаубаева А.С., Мусатаева А.А. Современная диагностика и лечение болезни Гоше у детей в Казахстане. Методические рекомендации НЦПидХ. Алматы, 2014. 25 с.
5. Гундобина О.С., Комарова Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Мовсисян Г.Б. Болезнь Гоше у детей // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. № 6. С. 72-75.
6. Claus Niederau. Gaucher disease. Bremen: UNI-MED, 2009.
7. Gregory A. Grabowski, Ari Zimran, Hiroyuki Ida. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry // American Journal of Hematology. 2015. V. 90. № S1. P. 12-18.
8. Зуб Н.В., Жуковская Е.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика популяции с болезнью Гоше в Челябинской области // Образование, здравоохранение, физическая культура. 2009. Вып. 22.
9. Белогурова М.Б. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение болезни Гоше // Педиатрия и детская хирургия. 2010. № 3. С. 43-48.
10. Гундобина О.С., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Белогурова М.Б., Букина Т.М., Захарова Е.Ю. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше. 2015. 27 с.
11. Silvia Linari, Giancarlo Castaman. Clinical manifestations and management of Gaucher disease // Clinical Cases Miner Bone Metabolism. 2015. 12 (2). P. 157-164.
12. Ko J.M., Yoo H.W. Clinical characterization of Korean Gaucher patients // Journal of Inherited Metabolic Disease. 2015. V. 38. Suppl. 1. P. 527.
13. Yoshikatsu Eto Hiroyuki Ida. Clinical and Molecular Characteristics of Japanese Gaucher Disease // Neurochemical Research. 1999. V. 24. Is. 2. P. 207.
14. Зуб Н.В. Болезнь Гоше: распространенность, семиотика, качество жизни и клинико-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии. 2010. 136 с.

Дата публикации: 15.10.2018

© Плеханова Т.А., Боранбаева Р.З., Абдилова Г.К.