

ПОДДЕРЖИВАЮЩИЙ РЕЖИМ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ I ТИПА: ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Пономарев Р. В.*, Лукина К. А., Сысоева Е. П., Чавынчак Р. Б., Соловьева А. А., Яцык Г. А., Куликов С. М., Лукина Е. А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Болезнь Гоше (БГ) — заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) является современным стандартом лечения БГ. Поддерживающий режим ЗФТ до настоящего времени не разработан.

Цель исследования: разработка оптимального, научно-экономически обоснованного режима поддерживающей ЗФТ у взрослых больных БГ I типа.

Материалы и методы. В исследование включено 100 взрослых больных БГ I типа, достигших целей лечения на фоне как минимум двух лет ЗФТ в стандартном режиме. Больные переводились на поддерживающий режим ЗФТ, заключающийся в увеличении интервала между инфузиями рекомбинантного фермента до 4 недель, в дозе 15–20 ед./кг массы тела. Оценка эффективности поддерживающего режима ЗФТ проводилась с интервалом 1 раз в 12 месяцев и включала основные показатели активности БГ. Срок наблюдения больных в рамках исследования варьировал от 12 до 36 месяцев.

Результаты. При использовании поддерживающего режима ЗФТ у больных БГ I типа, достигших целей лечения на фоне стандартного начального режима ЗФТ, сохраняется стабильность ранее достигнутого лечебного эффекта по всем критериям эффективности: не выявлено клинически значимых различий в показателях гемоглобина и тромбоцитов, размерах селезенки и степени специфической инфильтрации костного мозга бедренных костей.

Заключение: увеличение до 4 недель интервалов между инфузиями рекомбинантной глюкоцереброзидазы на протяжении 12, 24 и 36 месяцев не привело к ухудшению лабораторных и инструментальных показателей, ассоциированных с активностью БГ.

Ключевые слова: болезнь Гоше, заместительная ферментная терапия, ЗФТ, поддерживающий режим

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Пономарев Р.В., Лукина К.А., Сысоева Е.П., Чавынчак Р.Б., Соловьева А.А., Яцык Г.А., Куликов С.М., Лукина Е.А. Поддерживающий режим заместительной ферментной терапии у взрослых больных болезнью Гоше I типа: предварительные результаты. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(3):331–341. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-331-341>

REDUCED DOSING REGIMEN OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH TYPE I GAUCHER DISEASE: PRELIMINARY RESULTS

Ponomarev R. V.*, Lukina K. A., Sysoeva E. P., Chavynchak R. B., Solovyeva A. A., Yatsyk G. A., Kulikov S. M., Lukina E. A.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Gaucher disease (GD) belongs to the group of lysosomal storage diseases. Enzyme replacement therapy (ERT) is considered to be the current standard in GD treatment. No reduced ERT regimen has thus far been developed.

Aim. To develop an optimal reduced ERT regimen for adult patients with type I GD, which is scientifically and economically viable.

Materials and methods. The study included 100 adult patients with type I GD who achieved treatment goals following at least two years of the standard ERT regimen. Patients were prescribed a reduced ERT regimen, which consisted in increasing the interval between the infusions of the recombinant enzyme up to 4 weeks, at a dose of 15–20 units/kg of body weight. The efficacy of the reduced ERT regimen was assessed once every 12 months according to main GD parameters. The follow-up period in the study ranged from 12 to 36 months.

Results. The patients with type I GD who achieved treatment goals following the standard ERT regimen and were then prescribed a reduced ERT regimen retained a stable therapeutic effect of the initial treatment according to all parameters: no clinically significant differences found in haemoglobin and platelet levels, spleen size and specific infiltration of femur bone marrow.

Conclusion. An increase in the intervals between infusions of the recombinant glucocerebrosidase up to 4 weeks for 12, 24 and 36 months did not lead to worsening of the laboratory and instrumental parameters associated with GD.

Keywords: Gaucher disease, enzyme replacement therapy, ERT, reduced dosing regimen

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Ponomarev R.V., Lukina K.A., Sysoeva E.P., Chavynchak R.B., Solovyeva A.A., Yatsyk G.A., Kulikov S.M., Lukina E.A. Reduced dosing regimen of enzyme replacement therapy in adult patients with Type I Gaucher disease: preliminary results. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2019; 64(3):331–341 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-331-341>

Введение

Болезнь Гоше (БГ) — наиболее распространенное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, развивающееся вследствие наследственного дефицита активности лизосомного фермента кислой β-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы) [1, 2]. Снижение или отсутствие каталитической активности глюкоцереброзидазы приводит к накоплению в клетках моноцитарно-макрофагальной системы неутрализованного субстрата — глюкоцереброзида. Следствием данного процесса является нарушение зависимой

от макрофагов регуляции кроветворения, стимуляция провоспалительной активности макрофагов и увеличение их количества в селезенке, печени и костном мозге. Типичными клиническими проявлениями БГ являются цитопения, спленомегалия и гепатомегалия, поражение костно-суставной системы [3].

Заместительная ферментная терапия (ЗФТ), доступная с 1991 г. [4], является современным стандартом лечения БГ и заключается в пожизненном внутривенном введении рекомбинантного аналога человеческой

глюкоцереброзидазы, компенсирующего функциональную недостаточность собственного фермента [3]. Применение ЗФТ кардинально изменило клинический фенотип БГ, переведя тяжелое прогрессирующее заболевание в статус бессимптомного метаболического дефекта: у многих больных, длительно получающих ЗФТ, отсутствуют любые клинические, а также лабораторно и инструментально выявляемые проявления заболевания. В то же время общепринятые международные рекомендации по заместительной ферментной терапии при БГ, базирующиеся на результатах исследований 20–25-летней давности, не предусматривают возможности коррекции дозировки и частоты введения рекомбинантного фермента у больных с минимальными остаточными накоплениями сфинголипидов [5].

Поддерживающий режим ЗФТ до настоящего времени не разработан. И хотя первые предположения о целесообразности использования меньших доз и увеличенных интервалов инфузий ЗФТ у больных с легкими проявлениями БГ относятся к 1994 г. [6], систематического исследования редуцированных режимов терапии до настоящего времени не проводилось. Единичные публикации на данную тему приводят противоречивые результаты [7, 8].

В Российской Федерации лечение больных БГ с 2007 г. финансируется из средств федерального бюджета в рамках программы «7 высокочувствительных нозологий». На октябрь 2018 г. в РФ зарегистрировано 350 взрослых больных БГ, большинство которых достигли целей лечения. Разработка поддерживающего режима ЗФТ для данной категории больных является актуальной научной и практической задачей.

Цель работы — разработка оптимального, научно и экономически обоснованного режима поддерживающей заместительной ферментной терапии у взрослых больных БГ I типа.

Материалы и методы

Проведен анализ эффективности и безопасности применения поддерживающего режима ЗФТ рекомбинантной глюкоцереброзидазы у взрослых больных БГ I типа, достигших целей лечения на фоне как минимум двух лет заместительной терапии в стандартном режиме. У всех больных диагноз БГ был верифицирован результатами энзимодиагностики (снижение активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах) и молекулярно-генетического анализа (биаллельная мутация гена глюкоцереброзидазы).

В соответствии с общепринятыми международными критериями [5] цели лечения БГ включали:

- стабильное повышение концентрации гемоглобина в течение 12–24 месяцев ≥ 110 г/л у женщин и детей и ≥ 120 г/л — у мужчин;

- повышение количества тромбоцитов:
- для больных, перенесших спленэктомию, — нормализация количества тромбоцитов;
- для больных без спленэктомии в анамнезе с умеренной исходной тромбоцитопенией — достижение субнормального количества тромбоцитов без спонтанного геморрагического синдрома ($>100 \times 10^9/\text{л}$);
- для больных без спленэктомии в анамнезе с исходно глубокой тромбоцитопенией — поддержание стабильного количества тромбоцитов, достаточного для профилактики геморрагического синдрома;
- уменьшение размеров печени на 30–40 %;
- уменьшение размеров селезенки до объема, не превышающего норму более чем в 2–8 раз;
- прекращение костных кризов и болей в костях, повышение минеральной плотности кости, предотвращение развития остеонекрозов.

После достижения вышеуказанных целей лечения больным выполнялось скрининг-обследование, включавшее:

- физикальное обследование;
- клинический анализ крови;
- биохимическое исследование крови;
- иммунохимическое исследование белков сыворотки крови;
- определение концентрации хемокина CCL18 в сыворотке крови;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (оценка размеров печени и селезенки);
- магнитно-резонансную томографию (МРТ) бедренных костей, тазобедренных и коленных суставов.

Критериями исключения являлись: возраст моложе 18 лет, БГ III типа, отсутствие достижения целей лечения БГ, тяжелые сопутствующие или интеркуррентные заболевания, беременность или кормление грудью.

После включения в исследование больные продолжали получать ЗФТ в рамках государственной программы «7 высокочувствительных нозологий» препаратами рекомбинантной глюкоцереброзидазы (имиглюцераза или велаглуцераза) с увеличенным до 4 недель интервалом между инфузиями в дозе 15–20 ед/кг массы тела. Лечение проводилось в соответствии с протоколом клинической апробации «Заместительная ферментная терапия взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа с использованием поддерживающего режима» (№ 18-1, 2015 г.).

Оценка эффективности поддерживающего режима ЗФТ проводилась с интервалом в 12 месяцев и включала основные показатели активности БГ: количество тромбоцитов, концентрацию гемоглобина, размеры селезенки (по данным УЗИ) и степень специфической инфильтрации костного мозга бедренных костей (по данным МРТ).

В исследование включено 100 больных БГ I типа в возрасте от 19 до 84 лет, при этом 89 % составляли трудоспособные больные моложе 60 лет (медиана возраста — 36 лет), из них 67 % — женщины, 33 % — мужчины. У 42 % больных в прошлом, до поступления под наблюдение, была выполнена спленэктомия. На момент включения в исследование у 84 % больных длительность предшествующей ЗФТ составляла более 5 лет, у 32 % — более 10 лет. Больные включались в исследование на протяжении 3 лет: в период с IV квартала 2015 г. по IV квартал 2017 г. У 67 больных проведена оценка активности БГ через 12 месяцев ЗФТ в поддерживающем режиме (группа «12 месяцев»), у 33 больных — через 24 месяца (группа «24 месяца») и у 5 больных — через 36 месяцев (группа «36 месяцев»). Часть больных ($n = 33$), включенных в исследование в конце 2017 г., не вошла в анализ, поскольку продолжительность поддерживающего режима лечения у них составляет менее 12 месяцев. Двое больных были исключены из исследования через 12 месяцев терапии в поддерживающем режиме. Причинами исключения явились: у одного больного — развитие медуллярных и кортико-медуллярных остеонекрозов левой большеберцовой кости в отсутствие специфической инфильтрации костного мозга, у другого больного — смена места жительства.

Статистическая обработка. Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики (для контрольных точек 12 и 24 месяца), а также регрессионный анализ с использованием метода повторных наблюдений (для всех контрольных точек: 12, 24 и 36 месяцев). Выбор метода обусловлен необходимостью анализа данных больных с разной длительностью наблюдения и разным количеством контрольных точек. Регрессионный анализ осуществлялся с помощью процедуры Mixed SAS v. 9.4. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным или менее 0,05.

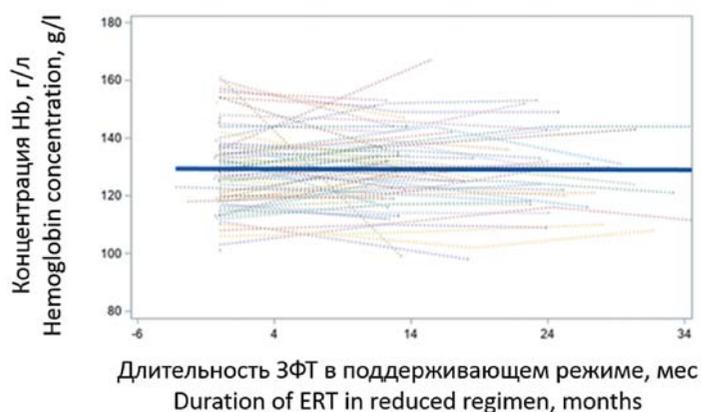


Рисунок 1. Изменение концентрации гемоглобина у больных, которым проводилась ЗФТ в поддерживающем режиме

Figure 1. Dynamics of hemoglobin concentration in patients with reduced ERT regimen

Результаты

1. Динамика показателей гемоглобина

Предварительный анализ продемонстрировал отсутствие различий в показателях гемоглобина в группах больных, перенесших спленэктомию, и у больных без спленэктомии в анамнезе, в связи с чем дальнейшая статистическая обработка проводилась в общей группе больных.

Для анализа динамики показателей гемоглобина были построены регрессионные зависимости с учетом повторных измерений. Визуальный анализ индивидуальных показателей гемоглобина показал однонаправленность кривых изменения концентрации гемоглобина во времени. Угол наклона усредненной линии регрессии, построенной с помощью процедур линейной модели на повторных измерениях, составил $-0,001$ г/л/мес и значимо не отличался от 0 ($p = 0,9$) (рис. 1). Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии существенного положительного или отрицательного тренда изменения концентрации гемоглобина с течением времени.

С целью определения диапазона изменения индивидуальных трендов для каждого больного вычислены значения относительного изменения концентрации гемоглобина для контрольных точек в 12 и 24 месяца. Была выполнена оценка параметров распределения данных характеристик. В контрольной точке 12 месяцев среднее значение относительного изменения концентрации гемоглобина, равное $-0,1$ %, статистически значимо не отличалось от 0 ($p = 0,8963$). Разброс индивидуальных значений относительного изменения можно охарактеризовать (5–95 %) интпроцентильным интервалом, т.е. интервалом значений, содержащим 90 % распределения. 90 % интервал для первой контрольной точки находился в диапазоне от $-9,7$ до $10,6$ % (рис. 2). В контрольной точке 24 месяца среднее значение относительного изменения концентрации гемоглобина ста-

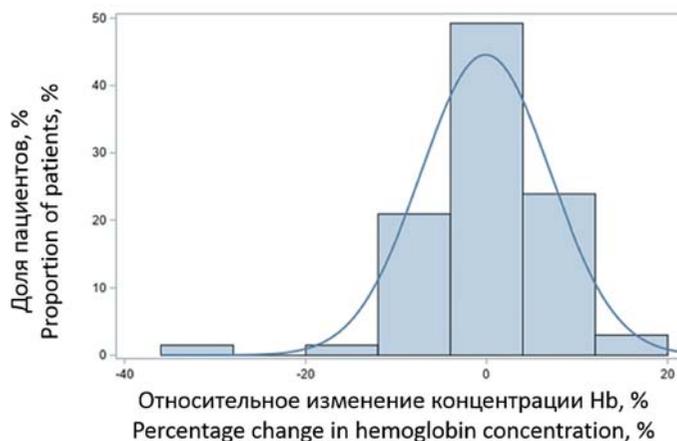


Рисунок 2. Распределение относительного изменения концентрации гемоглобина (12 месяцев ЗФТ в поддерживающем режиме)

Figure 2. Percentage change in hemoglobin concentration (12 months of reduced ERT regimen)

статистически значимо отличалось от 0 ($p = 0,02$), среднее 1,048 %. 90 % интервал находился в диапазоне от $-2,5$ до $5,8$ % (рис. 3). Полученные данные позволяют сделать вывод об отсутствии систематического снижения концентрации гемоглобина, разброс индивидуальных приростов незначителен и лежит в пределах физиологических флуктуаций.

2. Динамика показателей тромбоцитов

Количество тромбоцитов является одним из наиболее чувствительных параметров, отражающих активность БГ. Уменьшение количества тромбоцитов наблюдали у большинства больных через 6 месяцев после отмены ЗФТ [10–12]. Для оценки динамики показателей тромбоцитов больные были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия спленэктомии в анамнезе (перенесшие спленэктомию, и больные без спленэктомии в анамнезе).

При построении регрессионных зависимостей с учетом повторных измерений было отмечено значительное различие как исходных показателей тромбоцитов в двух группах (в группе больных, перенесших спленэктомию, медиана тромбоцитов была в 2,2 выше, чем в группе больных без спленэктомии в анамнезе), так и динамики на фоне поддерживающего режима лечения (рис. 4). Визуальный анализ кривых изменения количества тромбоцитов во времени продемонстрировал отсутствие однородности индивидуальных трендов.

Угол наклона усредненной линии регрессии, построенной с помощью процедур общей линейной модели на повторных измерениях, в группе больных, перенесших спленэктомию, составил $-1,38 \times 10^9/\text{л}/\text{мес}$ ($p < 0,01$), что свидетельствует о наличии тенденции к медленному снижению количества тромбоцитов. В группе больных без спленэктомии в анамнезе угол наклона усредненной линии регрессии был меньше и составил $-0,35 \times 10^9/\text{л}/\text{мес}$ ($p = 0,005$).

С целью определения диапазона изменения индивидуальных трендов для каждого больного были вычислены значения относительного изменения количества тромбоцитов для контрольных точек в 12 и 24 месяца. Была выполнена оценка параметров распределения данных характеристик. У больных, перенесших спленэктомию, в контрольной точке 12 месяцев среднее значение относительного изменения количества тромбоцитов статистически значимо отличалось от 0 ($p = 0,02$) и составило $-7,9$ %. 90 % интервал распределения находился в диапазоне от -33 до $+27$ % (рис. 5).

В группе больных без спленэктомии в анамнезе в контрольной точке 12 месяцев среднее значение относительного изменения количества тромбоцитов статистически значимо не отличалось от 0 ($p = 0,06$) и составило $-1,1$ %. 90 % интервал распределения находился в диапазоне от -21 до $+28$ % (рис. 6). У боль-

ных, перенесших спленэктомию, в контрольной точке 24 месяца среднее значение относительного изменения количества тромбоцитов статистически значимо отличалось от 0 ($p = 0,01$) и составило $-4,6$ %. 90 % интервал распределения находился в диапазоне от $-29,5$ до $+18,5$ % (рис. 7).

В группе больных без спленэктомии в анамнезе в контрольной точке 24 месяца среднее значение относительного изменения количества тромбоцитов статистически значимо отличалось от 0 ($p = 0,04$) и составило $-2,3$ %. 90 % интервал распределения находился в диапазоне от -14 до $+27,9$ % (рис. 8).

Таким образом, при статистическом анализе выявлена тенденция к медленному снижению количества тромбоцитов при проведении поддерживающего режима ЗФТ. Данное снижение расценено как клинически незначимое. Ни у одного больного не отмечено развития глубокой тромбоцитопении и/или спонтанного геморрагического синдрома. Для окончательных выводов требуется продолжение данного клинического исследования и оценка долгосрочных результатов.

3. Динамика размеров селезенки

В качестве параметра контроля для оценки динамики размеров селезенки использовался вертикальный размер селезенки (длина), определяемый при УЗИ. Для анализа динамики размеров селезенки были построены регрессионные зависимости с учетом повторных измерений. Визуальный анализ кривых изменения размера селезенки во времени показал практически полное отсутствие трендов. Угол наклона усредненной линии регрессии, построенной с помощью процедур линейной модели на повторных измерениях, значимо не отличался от нуля и составил $-0,0001$ мм/мес ($p = 0,98$) (рис. 9).

Для каждого больного были вычислены значения относительного изменения размеров селезенки для контрольных точек в 12 и 24 месяца. Была выполнена оценка параметров распределения данных характеристик. В контрольной точке 12 месяцев среднее значение относительного изменения размеров селезенки статистически значимо не отличалось от 0 ($p = 0,6$) и составило $0,7$ %. 90 % интервал распределения находился в диапазоне от -15 до $+11$ % (рис. 10). В контрольной точке 24 месяца среднее значение относительного изменения размеров селезенки также статистически значимо не отличалось от 0 ($p = 0,9$) и составило $-0,08$ %. 90 % интервал распределения находился в диапазоне от $-5,0$ до $+5,5$ % (рис. 11).

Полученные данные позволяют сделать вывод об отсутствии изменений размеров селезенки на фоне 12 и 24 месяца ЗФТ в поддерживающем режиме, разброс индивидуальных изменений размеров селезенки незначителен.

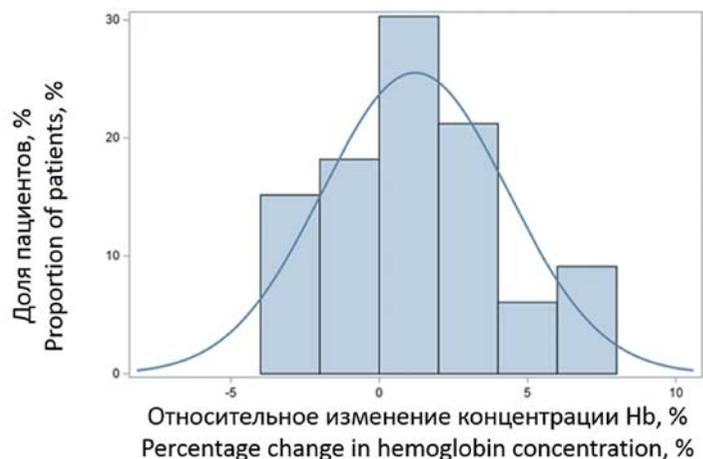


Рисунок 3. Распределение относительного изменения концентрации гемоглобина (24 месяца ЗФТ в поддерживающем режиме)

Figure 3. Percentage change in hemoglobin concentration (24 months of reduced ERT regimen)

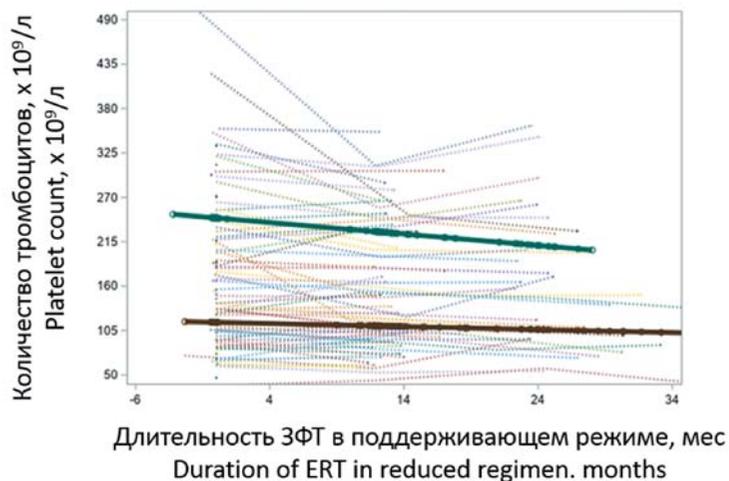


Рисунок 4. Изменение количества тромбоцитов на фоне поддерживающего режима ЗФТ

Figure 4. Dynamics of platelet count in patients with reduced ERT regimen

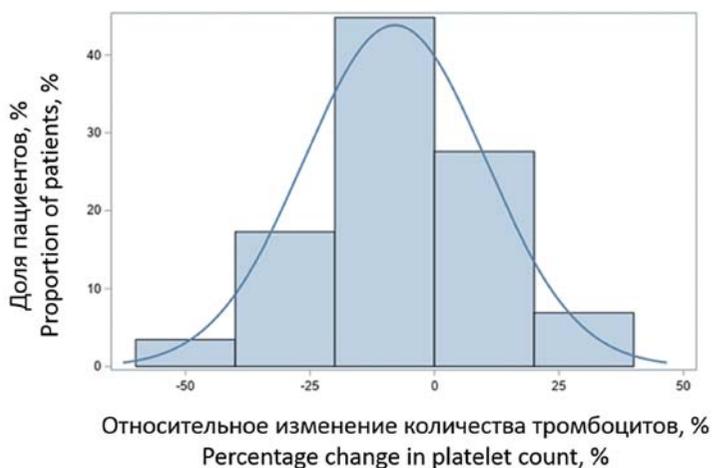


Рисунок 5. Распределение относительного изменения количества тромбоцитов у больных, перенесших спленэктомию (12 месяцев ЗФТ в поддерживающем режиме)

Figure 5. Percentage change in platelet count in splenectomized patients (12 months of reduced ERT regimen)

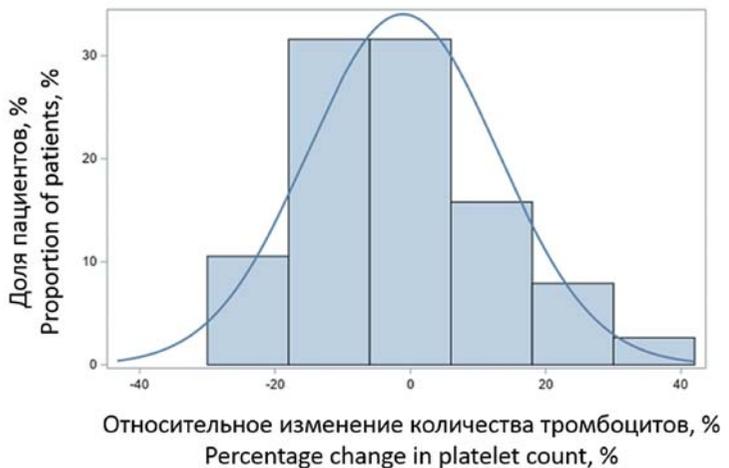


Рисунок 6. Распределение относительного изменения количества тромбоцитов у больных без спленэктомии в анамнезе (12 месяцев ЗФТ в поддерживающем режиме)

Figure 6. Percentage change in platelet count in non-splenectomized patients (12 months of reduced ERT regimen)

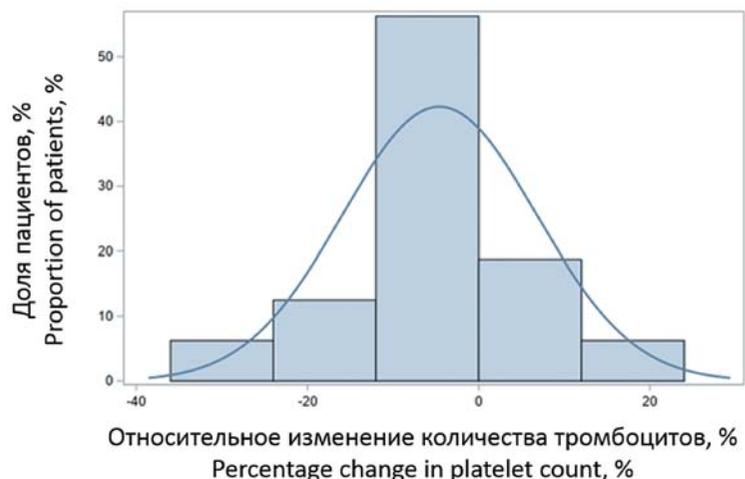


Рисунок 7. Распределение относительного изменения количества тромбоцитов у больных, перенесших спленэктомию (24 месяца ЗФТ в поддерживающем режиме)

Figure 7. Percentage change in platelet count in splenectomized patients (24 months of reduced ERT regimen)

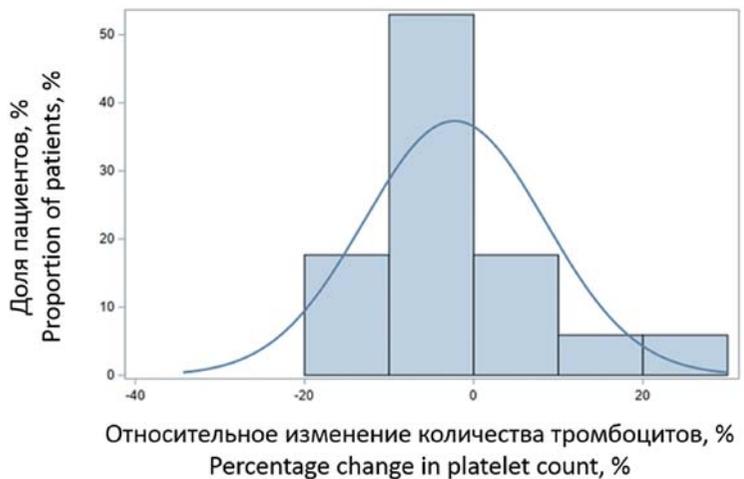


Рисунок 8. Распределение относительного изменения количества тромбоцитов у больных без спленэктомии в анамнезе (24 месяца ЗФТ в поддерживающем режиме)

Figure 8. Percentage change in platelet count in non-splenectomized patients (24 months of reduced ERT regimen)

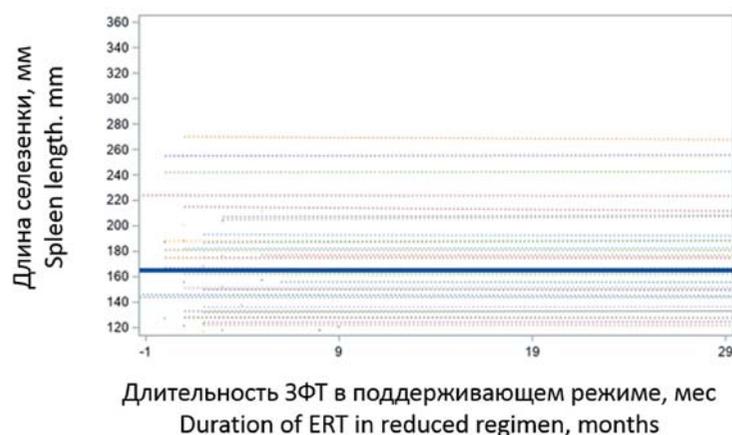


Рисунок 9. Изменение длины селезенки на фоне поддерживающего режима ЗФТ
Figure 9. Change in spleen length in patients with reduced ERT regimen

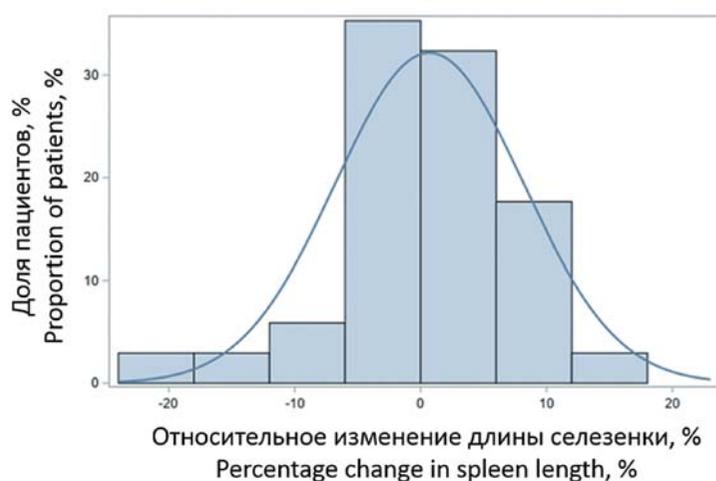


Рисунок 10. Распределение относительного изменения размера селезенки (12 месяцев ЗФТ в поддерживающем режиме)

Figure 10. Percentage change in spleen length (12 months of ERT in reduced regimen)

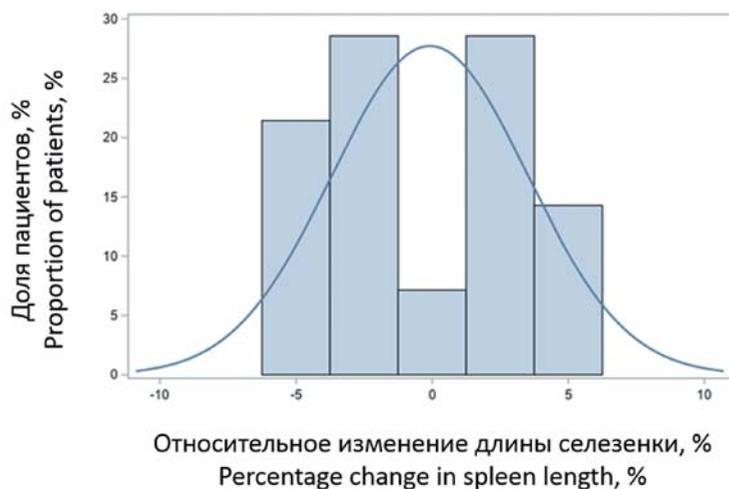


Рисунок 11. Распределение относительного изменения размера селезенки (24 месяца ЗФТ в поддерживающем режиме)

Figure 11. Percentage change in spleen length (24 months of ERT in reduced regimen)

4. Динамика специфической инфильтрации костного мозга

Поражение костной системы является типичным проявлением БГ и характеризуется исключительным разнообразием радиологических проявлений. По характеру поражения костно-суставной системы выделяют обратимые и необратимые изменения. К обратимым радиологическим признакам поражения костей относят специфическую инфильтрацию костного мозга клетками Гоше, которая может ассоциироваться с развитием остеопении или остеопороза, а также с отеком костного мозга. К характерным необратимым изменениям костей относят медуллярные остеонекрозы и кортико-медуллярные (асептические) некрозы, ведущие к развитию вторичных остеоартрозов [9].

Специфической инфильтрацией называют патологическую перестройку костного мозга бедренных костей, обусловленную замещением жирового костного мозга клетками Гоше, что выявляется с помощью МРТ у взрослых, как правило, старше 25 лет, больных. МРТ позволяет не только выявить инфильтрацию костного мозга, но и проводить динамический контроль состояния костного мозга при проведении патогенетической терапии. У больных, не получавших лечение, у которых имеются развернутые клинические проявления БГ, степень специфической инфильтрации значительно варьирует: от резко выраженной (рис. 12) до полного отсутствия (рис. 13). На фоне ЗФТ структура костного мозга восстанавливается, наблюдается постепенное уменьшение степени специфической инфильтрации вплоть до частичного или полного ее регресса.

Критерием включения больных в настоящее исследование служило полное отсутствие инфильтрации или наличие резидуальной (остаточной) инфильтрации костного мозга по данным МРТ бедренных костей. Резидуальной считали слабовыраженную инфильтрацию костного мозга у больных, длительно (≥ 5 лет) получающих ЗФТ и не имевших клинических проявлений поражения костно-суставной системы (костных кризов, хронических болей).

Оценка наличия и степени выраженности специфической инфильтрации костного мозга бедренных костей по данным МРТ проводилась у больных до включения в исследование и каждые 12 месяцев в ходе исследования.

В группе «12 месяцев» ($n = 66$) при включении в протокол специфическая инфильтрация костного мозга отсутствовала у 44 % больных, у 56 % — определялась в резидуальной (остаточной) степени. При контроле через 12 месяцев ЗФТ в поддерживающем режиме инфильтрация костного мозга отсутствовала у 53 % больных, у 44 % — сохранялась в прежней степени или уменьшилась.

В группе «24 месяца» ($n = 30$) у 57 % больных специфическая инфильтрация на момент включения от-

сутствовала, у 43 % — определялась в резидуальной степени. Через 24 месяца поддерживающей ЗФТ инфильтрация костного мозга отсутствовала у 73 % больных, у 23 % — сохранялась прежней степени или уменьшилась.

В группе «36 месяцев» ($n = 5$) специфическая инфильтрация костного мозга отсутствовала исходно у 3 из 5 больных, у 2 — определялась в резидуальной степени. Через 36 месяцев ЗФТ в поддерживающем режиме специфическая инфильтрация отсутствовала у 4 больных, у одного сохранялась в резидуальной степени.

Таким образом, при контрольных исследованиях через 12, 24 и 36 месяцев поддерживающего режима ЗФТ ни у одного из обследованных больных не было зафиксировано увеличения степени специфической инфильтрации костного мозга бедренных костей, тогда как у части больных отмечено дальнейшее уменьшение степени инфильтрации или ее полный регресс.

Обсуждение

ЗФТ рекомбинантной глюкоцереброзидазой применяется с 1994 г. и кардинально изменила течение и прогноз БГ. Своевременное назначение ЗФТ предотвращает необратимое поражение внутренних органов и костно-суставной системы. ЗФТ назначается пожизненно в виде внутривенных инфузий 1 раз в 2 недели. Начальные дозы варьируют от 15 до 60 ед/кг массы тела больного в зависимости от тяжести заболевания.

Общепринятый режим поддерживающей терапии до настоящего времени не разработан. Продолжение терапии высокими дозами фермента у больных, имеющих минимальные остаточные накопления сфинголипидов, патофизиологически не обосновано. В то же время очевидно отрицательное влияние частых венопункций на сосудистую стенку, что со временем затрудняет венозный доступ. Кроме того, для многих молодых и социально активных больных необходимость пожизненных внутривенных инфузий является своего рода психологическим бременем, в том числе в связи с низким распространением в нашей стране «терапии на дому». Нередко это является причиной самостоятельного изменения режима ЗФТ и бессистемного пропуска плановых инфузий.

Увеличивать интервалы между инфузиями фермента допустимо не у всех больных. Начальная терапия у больных с выраженными проявлениями БГ должна осуществляться со стандартной частотой инфузий. На последующих этапах, при оценке возможности перевода больных на поддерживающий режим терапии, решающее значение имеет комплексное обследование и оценка критериев достижения целей лечения БГ. В программу обследования обязательно включается МРТ бедренных костей с оценкой степени специфической инфильтрации костного мозга. Отсутствие специфической инфильтрации является важным кри-

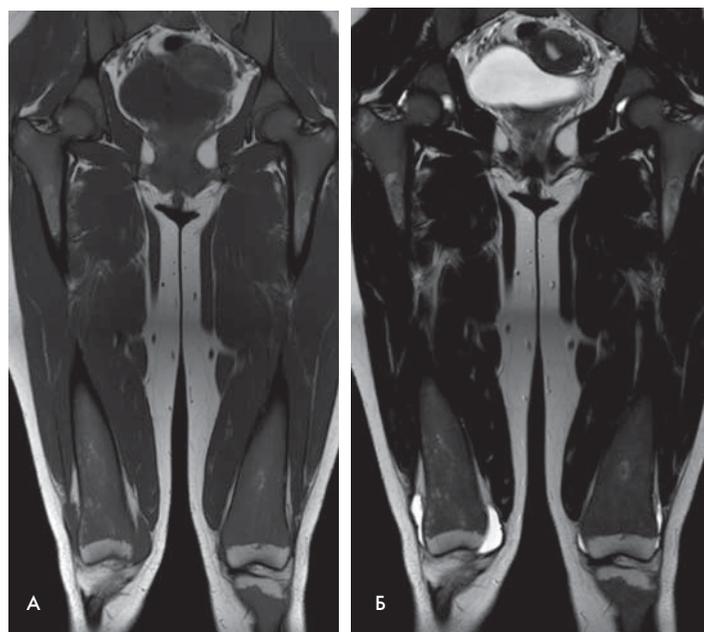


Рисунок 12. МРТ (T1-ВИ (А) и T2-ВИ (Б) режимы) больного с выраженной инфильтрацией костного мозга

Figure 12. MRI (A: T1 and B: T2 modes) of a patient with severe bone marrow infiltration

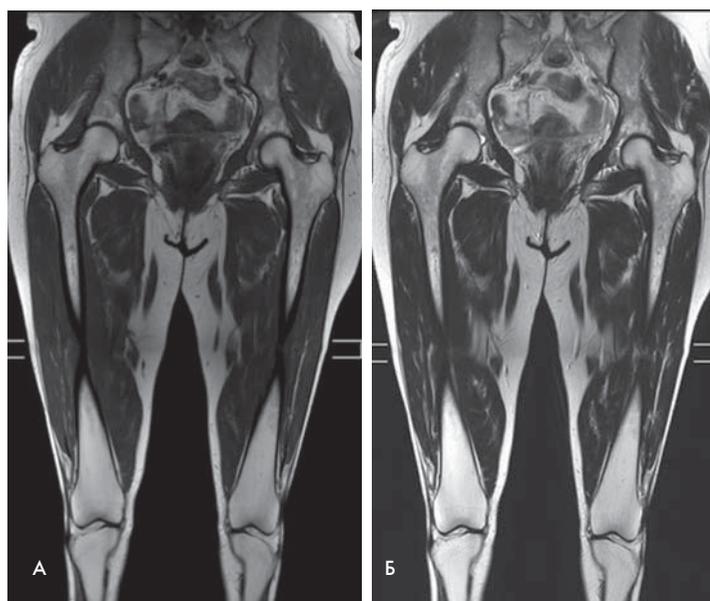


Рисунок 13. МРТ (T1-ВИ (А) и T2-ВИ (Б) режимы) больного без специфической инфильтрации костного мозга

Figure 13. MRI (T1 (A) and T2 (B) modes) of a patient without specific bone marrow infiltration

терием эффективности лечения, особенно у больных, перенесших спленэктомию, и, как правило, ассоциируется с достижением всех остальных целей лечения. Сформировавшиеся необратимые изменения костно-суставной системы определяют исходную тяжесть заболевания (количество состоявшихся в прошлом остеонекрозов и их последствия для функционирования костно-суставной системы), но не отражают активность БГ и не являются основанием для ЗФТ, особенно высокими дозами фермента.

Учитывая неопухолевую природу БГ, медленный темп как прогрессии заболевания, так и регресса симптоматики при проведении патогенетической терапии, решение вопроса о переводе больных на поддерживающий режим лечения необходимо принимать, опираясь на динамику лабораторных и инструментальных показателей, а не на абсолютные значения тех или иных параметров, исследованных в определенный момент. К примеру, сохранение значительной спленомегалии при длительной ЗФТ может быть обусловлено наличием в селезенке множественных гошером — очаговых скоплений клеток Гоше и/или очагов фиброза, размеры которых не подвергаются регрессу независимо от дозы фермента. Наличие увеличенной за счет множественных гошером селезенки при отсутствии специфической инфильтрации костного мозга не является противопоказанием к переводу больных на поддерживающий режим ЗФТ.

Таким образом, ключевым фактором, определяющим успешность применения поддерживающего режима заместительной ферментной терапии, является отбор больных, имеющих минимальные остаточные

накопления сфинголипидов и, следовательно, приближенную к норме функциональную активность макрофагальной системы. В этом случае увеличение интервалов между инфузиями рекомбинантного фермента до 4 недель не приводит к прогрессии заболевания и является патогенетически обоснованным и экономически рациональным режимом пожизненной ЗФТ у взрослых больных БГ, достигших целей лечения при стандартном лечении.

Таким образом, предварительные результаты клинической апробации поддерживающего режима ЗФТ у взрослых больных БГ I типа показали, что увеличение до 4 недель интервалов между инфузиями рекомбинантной глюкоцереброзидазы на протяжении 12–36 месяцев не привело к клинически значимому ухудшению лабораторных и инструментальных показателей, ассоциированных с активностью БГ. Окончательные выводы об эффективности поддерживающего режима ЗФТ у взрослых больных БГ могут быть сделаны через 48 месяцев, когда все 98 больных пройдут три контрольные точки обследования: через 12, 24 и 36 месяцев поддерживающей терапии.

Литература

1. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М.: Медицина, 2005; 365.
2. Zimran A., Elstein D. Lipid storage diseases. In: Williams Hematology. Eds Lichtman MA. 8th ed; New York: McGraw-Hill. 2010; 1065–71.
3. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011; 118: 1463–71. DOI: 10.1182/blood-2011-04-308890
4. Barton N.W., Brady R.O., Dambrosia J.M. et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *New Eng. J. Med.* 1991; 324: 1464–70.
5. Biegstraaten M., Cox T.M., Belmatoug N. et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2018; 68: 203–8. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008
6. Brady R.O., Barton N.W. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease, critical investigations beyond demonstration of clinical efficacy. *Biochem Med. Metab. Biol.* 1994; 52: 1–9.
7. Pérez-Calvo J., Giraldo P., Pastores G.M. et al. Extended interval between enzyme therapy infusions for adult patients with Gaucher's disease type 1. *J Postgrad Med.* 2003; 49 (2): 127–31.
8. De Fost M., Aerts J.M., Groener J.E. et al. Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica.* 2007; 92: 215–21. DOI: 10.3324/haematol.10635
9. Соловьева А.А., Лукина К.А., Яцык Г.А. Лучевая семиотика поражений костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: современный взгляд. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2019; 100: 15–26. DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-1-15-26
10. Zimran A., Altarescu G., Elstein D. Nonprecipitous changes upon withdrawal from imiglucerase for Gaucher disease because of a shortage in supply. *Blood Cells Mol Dis.* 2011; 46(1): 111–4. DOI: 10.1016/j.bcmd.2010.05.001
11. Goldblatt J., Fletcher J.M., McGill J. et al. Enzyme replacement therapy "drug holiday": results from an unexpected shortage of an orphan drug supply in Australia.

References

1. Krasnopolskaya K.D. Hereditary metabolic diseases. Moscow: Izdatelstvo Meditsina, 2005; 365 (In Russian).
2. Zimran A., Elstein D. Lipid storage diseases. In: Williams Hematology. Eds Lichtman MA. 8th ed; New York: McGraw-Hill. 2010; 1065–71.
3. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011; 118: 1463–71. DOI: 10.1182/blood-2011-04-308890
4. Barton N.W., Brady R.O., Dambrosia J.M. et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *New Eng. J. Med.* 1991; 324: 1464–70.
5. Biegstraaten M., Cox T.M., Belmatoug N. et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2018; 68: 203–8. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008
6. Brady R.O., Barton N.W. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease, critical investigations beyond demonstration of clinical efficacy. *Biochem Med. Metab. Biol.* 1994; 52: 1–9.
7. Pérez-Calvo J., Giraldo P., Pastores G.M. et al. Extended interval between enzyme therapy infusions for adult patients with Gaucher's disease type 1. *J Postgrad Med.* 2003; 49 (2): 127–31.
8. De Fost M., Aerts J.M., Groener J.E. et al. Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica.* 2007; 92: 215–21. DOI: 10.3324/haematol.10635
9. Soloveva A.A., Lukina K.A., Yatsyk G.A. Radiation Semiotics of Osteoarticular Involvement in Gaucher Disease Type I: a Modern View. *Vestnik rentgenologii i radiologii=Journal of radiology and nuclear medicine.* 2019; 100(1): 15–6. DOI: 10.20862/0042-4676-2019-100-1-15-26 (In Russian).
10. Zimran A., Altarescu G., Elstein D. Nonprecipitous changes upon withdrawal from imiglucerase for Gaucher disease because of a shortage in supply. *Blood Cells Mol Dis.* 2011; 46(1): 111–4. DOI: 10.1016/j.bcmd.2010.05.001
11. Goldblatt J., Fletcher J.M., McGill J. et al. Enzyme replacement therapy "drug holiday": results from an unexpected shortage of an orphan drug supply in Australia.

Blood Cells Mol Dis. 2011; 46(1): 107–10. DOI: 10.1016/j.bcmd.2010.05.002
 12. Giraldo P., Irún P., Alfonso P. et al. Evaluation of Spanish Gaucher disease patients after a 6-month imiglucerase shortage. Blood Cells Mol Dis. 2011; 46(1):115–8. DOI: 10.1016/j.bcmd.2010.09.005

Информация об авторах

Пonomarev Родион Викторович*, аспирант, врач-гематолог отделения орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: Ponomarev.r.v@icloud.com, тел.: +7 (495) 612-09-23; 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1218-0796>

Лукина Кира Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: kira1404@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6757-985X>

Сысоева Елена Павловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: epso@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-9540>

Чавынчак Роланда Борисовна, заместитель заведующей отделением орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: chrol@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4898-2819>

Соловьева Анастасия Александровна, аспирант, врач-рентгенолог отделения магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: solov136@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5112-3594>

Яцык Галина Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением магнитно-резонансной томографии и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: galina.yatsyk@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8589-6122>

Куликов Сергей Михайлович, кандидат технических наук, руководитель информационно-аналитического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: smkulikov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Blood Cells Mol Dis. 2011; 46(1): 107–10. DOI: 10.1016/j.bcmd.2010.05.002
 12. Giraldo P., Irún P., Alfonso P. et al. Evaluation of Spanish Gaucher disease patients after a 6-month imiglucerase shortage. Blood Cells Mol Dis. 2011; 46(1): 115–8. DOI: 10.1016/j.bcmd.2010.09.005

Information about the authors

Rodion V. Ponomarev*, Postgraduate researcher, Hematologist, Department of Orphan Diseases, National Research Center for Hematology, e-mail: ponomarev.r.v@icloud.com, tel.: +7 (495) 612-09-23; 125167, Moscow, Novyy Zykovski proezd, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1218-0796>

Kira A. Lukina, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Department of Orphan Diseases, National Research Center for Hematology, e-mail: kira1404@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6757-985X>

Elena P. Sysoeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, National Research Center for Hematology, e-mail: epso@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5056-9540>

Rolanda B. Chavynchak, Deputy Head, Department of Orphan Diseases, National Research Center for Hematology, e-mail: chrol@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4898-2819>

Anastasia A. Solovyeva, Postgraduate researcher, Radiologist, Department of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound Diagnostics, National Research Center for Hematology, e-mail: solov136@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5112-3594>

Galina A. Yatsyk, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Magnetic Resonance Imaging and Ultrasound Diagnostics, National Research Center for Hematology, e-mail: galina.yatsyk@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8589-6122>

Sergey M. Kulikov, Cand. Sci. (Engineering), Head of the Information and Analysis Department, National Research Centre of Hematology, e-mail: smkulikov@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6288-7570>

Лукина Елена Алексеевна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая отделением орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: elenalukina02@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

Elena A. Lukina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Orphan Diseases, National Research Center for Hematology,
e-mail: elenalukina02@gmail.com;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 07.07.2019

Принята к печати: 12.09.2019

*** Corresponding author**

Received 07 Jul 2019

Accepted 12 Sep 2019