

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 28.08.2023
Принята к печати 12.09.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-94-102

Опыт применения велаглюцеразы альфа у детей с болезнью Гоше 1-го типа в России

Г.Б. Мовсисян¹, К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹, Н.Н. Мазанова¹, Д.В. Хазыкова¹,
А.И. Фирумянц¹, А.С. Потапов^{1,2}, А.П. Фисенко¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Контактная информация:

Мовсисян Гоар Борисовна,
канд. мед. наук, старший научный
сотрудник лаборатории редких
наследственных болезней у детей
Медико-генетического центра
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Минздрава России
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский просп., 2, стр. 1
E-mail: movsisyan@nczd.ru

На современном этапе «золотым стандартом» лечения болезни Гоше 1-го типа у детей является ферментная заместительная терапия. Оценка эффективности и безопасности лечения велаглюцеразой альфа в педиатрической когорте больных ограничена лишь несколькими крупными исследованиями. В отечественной литературе не обнаружено публикаций по опыту применения велаглюцеразы альфа у «наивной» группы пациентов с болезнью Гоше 1-го типа. Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения велаглюцеразы альфа у детей с болезнью Гоше 1-го типа. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. От пациентов и/или их законных представителей было получено информированное согласие на проведение исследования. Оценку эффективности терапии велаглюцеразой альфа у детей с болезнью Гоше 1-го типа проводили путем анализа данных мониторинга 15 пациентов в возрасте от 2 до 15 лет, занесенных в Российский педиатрический регистр болезни Гоше на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период 2015–2023 гг. Все пациенты на момент инициации лечения ранее не получали ферментную заместительную терапию. Медиана возраста начала лечения составила 6,5 года. Проводился учет антропометрических, лабораторных и инструментальных данных на точках 0, 6, 12, 24 и 36 мес. Доза ферментной заместительной терапии на момент инициации с учетом тяжести течения заболевания варьировала от 30 до 60 ЕД/кг с медианой 43 ЕД/кг на введение 1 раз в 2 нед. Уже через 6 мес от начала применения велаглюцеразы альфа у детей с болезнью Гоше 1-го типа отмечены статистически значимые улучшения всех показателей ($p < 0,001$): нормализация медианы концентрации гемоглобина (со 113 до 125 г/л) и количества тромбоцитов (со 111 до $163 \times 10^9/\text{л}$), сокращение степени увеличения объемов печени с 45,1 до 17,9% и селезенки с 39,4 до 15,5%, линейных размеров правой доли печени с 27,2 до 11,1%, длины и ширины селезенки с 73,4 до 37,8% и с 60,3 до 17,5% соответственно. При анализе активности биомаркеров гликозилсфингозина и хитотриозидазы уже через 1 год от начала терапии отмечено достоверное снижение значений, а к 3-му году лечения получено выраженное снижение медианы показателей с 204,0 (117,6; 359,2) до 35,3 (13,1; 133,6) нг/мл и с 2699 (1364; 8863,5) до 227 (287,5; 1367,5) нмоль/мл/ч соответственно ($p < 0,001$). Нежелательных явлений за период терапии не зарегистрировано. Таким образом, своевременно назначенная регулярная ферментная заместительная терапия велаглюцеразой альфа при адекватном режиме дозирования уже через 6 мес и 1 год от начала лечения позволяет достигнуть нормализации концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов, снижения активности биомаркеров и сокращения увеличенных размеров печени и селезенки у детей с болезнью Гоше 1-го типа. К 3-му году лечения отмечается достижение ключевых целей терапии в виде купирования анемии и тромбоцитопении, практически полного регресса гепатоспленомегалии, нормализации денситометрических показателей минеральной плотности костей и длины тела по отношению к возрасту ребенка.

Ключевые слова: дети, болезнь Гоше, ферментная заместительная терапия, велаглюцераза альфа

Мовсисян Г.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 94–102. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-94-102

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 28.08.2023
Accepted 12.09.2023

Velaglucerase alfa for treatment in children with Gaucher disease type 1: the Russian experience

G.B. Movsisyan¹, K.V. Savost'yanov¹, A.A. Pushkov¹, N.N. Mazanova¹, J.V. Khazykova¹, A.I. Firumyants¹,
A.S. Potapov^{1,2}, A.P. Fisenko¹

¹National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (the Sechenov University), Moscow

The current gold standard for the treatment of Gaucher disease type 1 in children is enzyme replacement therapy. The efficacy and safety of treatment with velaglucerase alfa have been assessed in only a few large studies involving pediatric patients as subjects of research. In the Russian literature, there are no data available on the use of velaglucerase alfa in drug-naïve patients with Gaucher disease type 1. The aim of our study was to assess the efficacy and safety of treatment with velaglucerase alfa in children with Gaucher disease type 1. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. All patients and/or their legal representatives gave their informed consent to the study. The efficacy of treatment with velaglucerase alfa in children with Gaucher disease type 1 was assessed by analyzing monitoring data of 15 patients aged 2 to 15 years who had been registered in the Russian Pediatric Gaucher Registry established at National Medical Research Center for Children's Health of Ministry of Healthcare of Russia over the period from 2015 to 2023. None of the patients had ever undergone enzyme replacement therapy before they were included in this study. The median age at the start of treatment was 6.5 years. We analyzed the patients' anthropometric, laboratory and instrumental data at 0, 6, 12, 24 and 36 months. The initial dose of enzyme replacement therapy ranged from 30 to 60 units/kg (with the median of 43 units/kg per infusion) once every 2 weeks based on disease severity. In as little as 6 months after the initiation of therapy with velaglucerase alfa, patients with Gaucher disease type 1 showed a statistically significant improvement in all measured parameters ($p < 0.001$): normalization of the median hemoglobin concentration and platelet count (from 113 to 125 g/L and from 111 to 163 $\times 10^9/L$, respectively); a reduction in degree of liver and spleen enlargement (in terms of volume, from 45.1 to 17.9% and from 39.4 to 15.5%, respectively); a reduction in degree of the right liver lobe enlargement (in terms of linear measurements, from 27.2 to 11.1%); a reduction in degree of spleen enlargement (in terms of its length and width, from 73.4 to 37.8% and from 60.3 to 17.5%, respectively). Our patients had a remarkable decrease in biomarker activity after 3 years of therapy: chitotriosidase activity decreased from 2699 to 227 nmol/mL/h and glucosylsphingosine level was reduced from 204.0 to 35.3 ng/mL ($p < 0.001$). There were no adverse events during the course of treatment. After 6 months and 1 year of regular enzyme replacement therapy with appropriate doses of velaglucerase alfa initiated in a timely manner, children with Gaucher disease type 1 achieve normal hemoglobin concentrations and platelet counts, a reduction in biomarker activity, and a decrease in liver and spleen volumes. After 3 years of enzyme replacement therapy, patients achieve their main therapeutic goals such as the resolution of anemia and thrombocytopenia, an almost complete regression of hepatosplenomegaly and the normalization of bone mineral density and height adjusted for age.

Key words: children, Gaucher disease, enzyme replacement therapy, velaglucerase alfa

Movsisyan G.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (3): 94–102.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-94-102

Блезнь Гоше (БГ) – наиболее распространенная лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, возникающая вследствие мутаций в гене *GBA*, приводящих к снижению активности глюкоцереброзидазы (β -D-глюкозидазы). Количественный и качественный дефицит лизосомного фермента приводит к накоплению патологического субстрата глюкоцереброзида в клетках ретикулоэндотелиальной системы с развитием полиорганного поражения [1, 2].

Исторически по наличию или отсутствию, тяжести и скорости прогрессирования неврологической симптоматики выделяют 3 основных клинических типа БГ. Отсутствие поражения центральной нервной системы предопределяет развитие БГ 1-го типа, которая является наиболее распространенной формой заболевания с частым дебютом в детском возрасте [1, 2].

Симптомы БГ 1-го типа варьируют, но преимущественно включают анемию, тромбоцитопению, гепатоспленомегалию и нередко вовлечение костно-суставной системы в виде задержки линейного роста, костных болей и костных кризов, снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с высоким риском патологических переломов [1]. В связи с этим на современном этапе целевые точки терапии БГ направлены на купирование цитопенического синдрома, сокращение размеров печени и селезенки, предупреждение формирования необратимых изменений костно-суставной системы, других жизненно важных органов (печень, легкие, почки) и улучшение качества жизни пациентов. В педиатрической когорте пациентов дополнительным критерием является предотвращение задержки физического и полового развития ребенка [1–4].

«Золотым стандартом» лечения БГ 1-го типа у детей в настоящее время является регулярная ферментная заместительная терапия (ФЗТ). В 60–70-е гг. XX в. De Duve и Brady первые высказали идеи о возможности лечения лизосомных болезней накопления с помощью ФЗТ. Результаты многочисленных исследований привели к регистрации в 1991 г. альглюцеразы (Цередаза, Genzyme, США) – первого препарата для ФЗТ, получаемого из клеток плаценты [3–5].

В настоящее время в Российской Федерации доступны 3 препарата для ФЗТ: человеческая рекомбинантная имиглюцераза, велаглюцераза альфа и талиглюцераза альфа.

Разработка велаглюцеразы альфа была начата в США компанией Shire еще в 1996 г. После многочисленных клинических исследований в феврале 2010 г. препарат, вышедший под торговым названием ВПРИВ, был одобрен к применению в США у пациентов с БГ 1-го типа. Чуть позже, в августе 2010 г., препарат был разрешен к использованию в Европе. В январе 2013 г. ВПРИВ зарегистрирован в России и включен в Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с БГ. Велаглюцераза альфа производится с использованием человеческой линии клеток, в отличие от имиглюцеразы аминокислотная последовательность у препарата идентична эндогенной глюкоцереброзидазе и имеет более длинные цепи гликанов, содержащие большее количество маннозы, что облегчает его интернализацию макрофагами. Велаглюцераза альфа возмещает или замещает β -D-глюкозидазу, снижает накопление глюкоцереброзидов, которое приводит к изменениям, характерным для БГ [3–5].

Correspondence:

Goar B. Movsisyan,
Cand. Med. Sci., a senior researcher
at the Laboratory of Rare Hereditary
Diseases in Children, Medical
Genetics Center, National Medical Research
Center for Children's Health of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 2, building 1,
Lomonosovskiy Avenue, 119991, Moscow
E-mail: movsisyan@nczd.ru

У пациентов с БГ было продемонстрировано, что ФЗТ уменьшает гепатоспленомегалию, повышает концентрацию гемоглобина и количество тромбоцитов, улучшает МПКТ, снижает частоту переломов костей, ускоряет рост, а также улучшает качество жизни детей. Преимущества данного вида лечения были установлены как в клинических испытаниях, так и в реальных регистрационных исследованиях [4, 5].

Четыре клинических испытания велаглюцеразы альфа III фазы и их продолжение продемонстрировали улучшение по сравнению с исходным уровнем концентрации гемоглобина, количества тромбоцитов и объемов печени и селезенки у пациентов, ранее не получавших лечения, и стабильное течение заболевания у пациентов, получавших предшествующую терапию имиглюцеразой [6–9]. По данным международных регистров, среди 3 препаратов для ФЗТ в педиатрической когорте пациентов наиболее распространено применение велаглюцеразы альфа [1].

Таким образом, в настоящее время есть лишь несколько крупных американских и европейских публикаций по применению велаглюцеразы альфа в педиатрической группе пациентов, ранее не получавших лечение. Необходимы дополнительные исследования эффективности и безопасности долгосрочной ФЗТ у детей с БГ 1-го типа для определения оптимальной стратегии их мониторинга и сроков достижения целевых точек лечения.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения велаглюцеразы альфа у детей с БГ 1-го типа и дополнение данных по опыту использования данного препарата в педиатрической когорте пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное одномоментное исследование с анализом базы данных по лечению детей с БГ 1-го типа с оценкой эффективности ФЗТ велаглюцеразой альфа. В исследование были включены данные о лечении детей с БГ, регулярно наблюдавшихся в гастроэнтерологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с 2015 по 2023 г. Проведен анализ динамики клинических и лабораторно-инструментальных параметров с контрольными точками лечения 0, 6, 12, 24 и 36 мес. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Формирование групп

В период с марта 2015 г. по апрель 2023 г. в гастроэнтерологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России были госпитализированы 15 детей с БГ 1-го типа в возрасте от 2 до 15 лет,

которым была инициирована терапия велаглюцеразой альфа. Диагноз БГ был установлен в соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями на основании снижения активности глюкоцереброксидазы и молекулярно-генетического подтверждения.

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз БГ по данным энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования;
- дети с БГ 1-го типа;
- регулярное введение велаглюцеразы альфа в дозе 30–60 ЕД/кг внутривенно капельно 1 раз в 2 нед;
- отклонение от нормы не менее 3 из 4 ключевых показателей: гемоглобин менее 110 г/л, тромбоциты менее $150 \times 10^9/\text{л}$, увеличение линейных размеров печени и селезенки в процентном соотношении к нормальным значениям, рассчитанным по росту ребенка;
- контроль эффективности терапии при первом визите и далее через 6, 12, 24 и 36 мес от начала лечения.

Критерии не включения:

- дети с нейронопатическими формами БГ (2-й и 3-й типы);
- дети с БГ, получающие лечение менее 3 лет;
- дети с БГ 1-го типа, получавшие лечение имиглюцеразой или талиглюцеразой альфа;
- дети с БГ 1-го типа с удаленной селезенкой;
- возраст старше 18 лет.

Критерии исключения:

- нерегулярное введение препарата;
- введение препарата в дозе менее 30 ЕД/кг и более 60 ЕД/кг;
- контроль эффективности лечения реже 1 раза в год.

Схема формирования основной выборки исследования представлена на *рисунке*.

Целевые показатели исследования

Оценку эффективности ФЗТ проводили согласно современным клиническим рекомендациям по ведению детей с БГ, в соответствии с которыми выполняли анализ концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов по клиническому анализу крови, объемов и линейных размеров печени и селезенки (по магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвуковому исследованию (УЗИ) органов брюшной полости), антропометрическую оценку физического развития (значение Z-score длины тела к возрасту (HAZ) по шкалам WHO anthro plus), определяли МПКТ (Z-критерий) по данным остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника.

Дополнительные показатели исследования

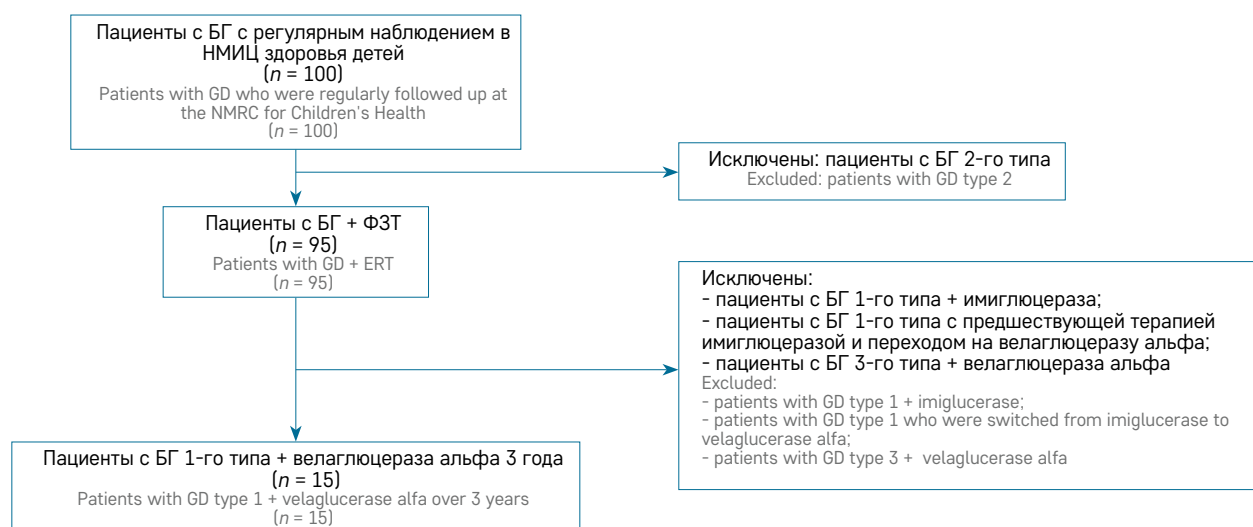
В качестве дополнительных исходов были проанализированы активность гликозилсфингозина (LysoGb-1) и хитотриозидазы как важнейших биомаркеров активности БГ.

Рисунок

Схема формирования основной выборки исследования (пациенты с БГ 1-го типа без предшествующей ФЭТ и на терапии велаглюцеразой альфа в течение 3 лет)

Figure

Flowchart of patient enrollment (patients with Gaucher disease (GD) type 1 who received no previous enzyme replacement therapy (ERT) and were treated with velaglycerase alfa over 3 years)

**Методы измерения целевых показателей**

Диагноз БГ всем пациентам был подтвержден путем энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования. Энзимодиагностика для верификации диагноза (определение активности глюкоцереброзидазы и хитотриозидазы) проведена на базе лабораторий медицинской геномики НМИЦ здоровья детей и наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (Москва). Определение мутаций в гене *GBA1* (ген глюкоцереброзидазы) проведено на базе лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии НМИЦ здоровья детей. БГ 1-го типа была установлена пациентам в соответствии с исторически принятой классификацией и согласно международным клиническим рекомендациям на основании отсутствия специфической неврологической симптоматики. Оценка эффективности терапии велаглюцеразой альфа проводили по данным, полученным из Российского педиатрического регистра пациентов с БГ, созданного на базе НМИЦ здоровья детей в 2016 г. с применением программного обеспечения MySQL (корпорация Oracle, США). Эффективность лечения определяли по динамике гематологических и висцеральных параметров, показателей МПКТ и физического развития. Клинико-лабораторные и инструментальные критерии оценки включали значение HAZ, концентрацию гемоглобина, количество тромбоцитов, активность LysoGb-1 и хитотриозидазы, объемы и линейные размеры ширины и длины селезенки и правой доли печени, Z-score МПКТ.

В исследование были включены следующие лабораторные показатели:

- общий анализ крови: гемоглобин, тромбоциты;
- биомаркеры БГ: LysoGb-1 и хитотриозидаза.

Исследование клинического анализа крови проводили у детей натошак методом проточной гематоцитометрии с помощью автоматического анализатора Sysmex XN 1000 (Япония), скорость оседания эритроцитов определяли с помощью аналога метода Вестергрена на автоматическом анализаторе Roller Alifax (Италия) в Централизованной клинико-диагностической лаборатории и лаборатории экспериментальной иммунологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Оценку динамики биомаркеров проводили 1 раз в год в соответствии с клиническими рекомендациями по мониторингу показателей.

За анемию у ребенка принимали значение концентрации гемоглобина менее 110 г/л, за тромбоцитопению – количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$.

МПКТ определяли путем остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника на цифровом рентгеновском костном денситометре LUNAR iDXA (GE Healthcare, США). Подсчет показателя Z-score проводился автоматически с учетом костного возраста, роста и веса ребенка. Оценка костного возраста осуществляли по данным рентгенографии кистей.

Объемы печени и селезенки по данным МРТ рассчитывали по ранее разработанным формулам [10, 11]. Линейные размеры печени и селезенки определяли путем УЗИ органов брюшной полости по стандартной методике. Оценка результатов проводилась с таблицей размеров печени и селезенки у детей в зависимости от роста ($M \pm \sigma$) по М.И. Пыкову.

Степень увеличения органов оценивали в процентах (%) по отношению к норме [12].

Описание медицинского вмешательства

Терапия велаглуцеразой альфа проводилась по месту жительства и в домашних условиях под медицинским наблюдением в соответствии с инструкцией по применению препарата [13]. Все пациенты получали препарат внутривенно капельно в течение 1 ч 1 раз в 2 нед. Оценка эффективности лечения проводилась с регулярной частотой (1 раз в 6–12 мес) в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в соответствии с российскими и международными протоколами по мониторингу детей с БГ.

На основании данных обследования и лечения пациентов, наблюдавшихся с 2006 г., в 2016 г. был сформирован Регистр детей с БГ, в соответствии с которым в 2023 г. проведена оценка эффективности долгосрочной ФЗТ.

Статистические методы

Размер выборки для основной группы и группы сравнения предварительно не рассчитывали.

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM Software, США). Описание количественных данных выполнено в виде абсолютных величин, процентов, медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75). Количественные признаки в парных (до/после лечения) выборках сравнивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено независимым локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол №11 от 17.12.2013). Включение в исследование сведений о результатах обследования осуществляли после подписания законным представителем и пациентом старше 14 лет информированного добровольного согласия на обработку данных.

Ограничения исследования

Известно, что недостаточный (малый) размер выборки в сравнительных исследованиях является причиной низкой показательности используемых статистических критериев, не позволяя, таким образом, выявить различия там, где они есть. Можно предположить, что и в нашем исследовании размер выборки был недостаточным. Следует отметить и ограниченную репрезентативность госпитальных выборок больных. Результаты таких исследований не могут быть с уверенностью экстраполированы на генеральную совокупность пациентов, в нашем случае – пациентов с БГ.

К ограничениям исследования следует отнести его ретроспективный характер.

В исследовании не определяли динамику линейного размера левой доли печени, так как у большинства пациентов с БГ 1-го типа она исходно была в пределах нормы и, соответственно, не являлась показательным критерием для определения ответа на лечение.

Оценка динамики МПКТ не была проведена в ряде точек в связи с малым календарным возрастом ребенка или костным возрастом менее 5 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены данные о 15 детях с БГ 1-го типа, из них 8 (53%) – девочки. Медиана возраста дебюта заболевания составила 3,0 (1,0; 8,0) года, возраста диагностики – 6,5 (2,9; 12,0) года, возраста начала лечения – 6,8 (3,0; 12,2) года. Таким образом, период от момента первых клинических проявлений до инициации терапии составил 3,8 года. Согласно международным клиническим рекомендациям, подобранная доза ФЗТ у пациентов была не менее 30 ЕД/кг и не более 60 ЕД/кг, медиана дозы велаглуцеразы альфа составила 43 (35; 45) ЕД/кг. Генотипирование проведено у всех пациентов, наиболее часто встречалась мутация *p.N370S* ($n = 10$; 66,7%), которая у 2 детей была представлена в гомозиготном состоянии, а у остальных – в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями. Второй по частоте была мутация *p.L444P* ($n = 7$; 46,7%), причем в 6 случаях в компаунд-гетерозиготном состоянии с мутацией *p.N370S*. Таким образом, группа пациентов была достаточно однородной по генетическому профилю.

До 60% пациентов через 6 мес после инициации терапии в стационарных условиях получали инфузии велаглуцеразы альфа в домашних условиях в соответствии с инструкцией по введению препарата.

Основные результаты исследования

Через 3 года от начала ФЗТ у пациентов отмечено существенное улучшение ключевых параметров оценки эффективности лечения.

Как показано в таблице, уже через 6 мес от начала терапии отмечено значимое повышение медианы концентрации гемоглобина со 113 (99; 121) до 125 (119; 138) г/л и количества тромбоцитов со 111 (68; 123) до 163 (154; 255) $\times 10^9$ /л ($p < 0,001$). К 3-му году лечения показатели гемоглобина и тромбоцитов находились в пределах нормы у 100% и 86% пациентов соответственно. Следует отметить, что наиболее выраженное нарастание значения показателей отмечено в первые 6–12 мес терапии, в даль-

Таблица

Динамика клинико-лабораторных и инструментальных параметров на фоне терапии велаглюцеразой альфа у детей с БГ 1-го типа в течение 3 лет (Me (Q25; Q75))

Table

Changes in clinical, laboratory and instrumental findings in children with GD type 1 treated with velaglycerase alfa over 3 years (Me (Q25; Q75))

Параметр Parameter	Длительность терапии, мес Duration of treatment, months				
	0	6	12	24	36
HAZ	-0,6 (-1,1; -0,2)	-0,5 (-1,0; 0,6)	-0,4 (-0,54; -0,1)	-0,3 (-0,8; -0,2)	0,0 (-0,8; 1,1)*
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	113 (99; 121)	125 (119; 138)*	134 (120; 138)*	129 (124; 136)*	127 (123; 129)*
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	111 (68; 123)	163 (154; 255)*	253 (164; 319)*	257 (163; 298)*	248 (171; 278)*
LysoGb-1, нг/мл LysoGb-1, ng/mL	204 (117,6; 359,2)	–	184,6 (107,9; 368,3)*	167,9 (37,6; 177,6)*	35,3 (13,1; 133,6)*
Хитотриозидаза, нмоль/мл/ч Chitotriosidase, nmol/mL/h	2699 (1364; 8863,5)	–	2138 (1010; 4428)*	345 (290; 1405)*	227 (287,5; 1367,5)*
Печень Liver					
Объем, % увеличения от нормы Volume, an increase above normal, %	45,1 (33,3; 69,3)	17,9 (12,5; 28,2)*	25,8 (2,2; 33,4)*	16,1 (0,0; 49,0)*	6,9 (1,2; 28,5)*
Правая доля, % увеличения от нормы Right lobe, an increase above normal, %	27,2 (10,4; 36,9)	11,1 (3,65; 27,7)*	13,9 (4,2; 25,4)*	10,9 (5,5; 17,9)*	7,5 (3,5; 11,1)*
Селезенка Spleen					
Объем, % увеличения от нормы Volume, an increase above normal, %	39,4 (19,4; 68,8)	15,5 (0,0; 80)*	17,3 (0,0; 60,1)*	10,0 (0,0; 42,0)*	8,0 (1,0; 20,0)*
Длина, % увеличения от нормы Length, an increase above normal, %	73,4 (57,8; 143,6)	37,8 (26,3; 48,6)*	29,5 (3,8; 50,1)*	20,4 (4,2; 38,5)*	18,0 (2,8; 30,1)*
Ширина, % увеличения от нормы Width, an increase above normal, %	60,3 (27,8; 110)	17,5 (5,4; 74,0)*	10,5 (0,5; 41,7)*	16,5 (12,8; 34,6)*	12,9 (1,7; 21,8)*
МПКТ, Z-score BMD, Z-score	-0,8 (-1,7; 0,0)	-0,6 (-1,5; 0,4)*	-0,5 (-1,2; 0,5)*	-0,4 (-1,0; 0,5)*	-0,3 (-0,9; 0,6)*

Примечание. * – $p < 0,05$ от исходного значения.

Note. HAZ – height-for-age Z-score; BMD – bone mineral density; * – $p < 0.05$ from baseline.

нейшем концентрация гемоглобина и количество тромбоцитов оставались в пределах достигнутых значений.

При анализе активности биомаркеров LysoGb-1 и хитотриозидазы уже через 1 год от начала терапии отмечено достоверное снижение значений, а к 3-му году лечения получено выраженное снижение медианы показателей с 204,0 (117,6; 359,2) до 35,3 (13,1; 133,6) нг/мл и с 2699 (1364; 8863,5) до 227 (287,5; 1367,5) нмоль/мл/ч соответственно ($p < 0,001$).

При оценке ответа на лечение паренхиматозных органов на фоне 3-летней ФЗТ по данным МРТ органов брюшной полости по сравнению с исходной степенью увеличения от нормы отмечено значимое сокращение объемов печени и селезенки на 38,2% и 31,4% соответственно, по данным УЗИ органов брюшной полости – линейных размеров длины и ширины селезенки на 55,4% и 47,4% соответственно и правой доли печени на 16,1% ($p < 0,001$). Следует отметить, что выраженная положительная динамика по регрессу гепатоспленомегалии отмечена уже через 6 мес от начала терапии.

Анализ динамики показателя HAZ выявил, что исходно у 2 (13,3%) из 15 пациентов его значения были менее -2,5, и у 2 (13,3%) – менее -1,0, а через 3 года от начала терапии только у 1 ребенка зарегистрировано значение менее -1,0 и ни у одного не отмечено менее -2,5.

При оценке динамики медианы Z-score МПКТ 3 (30%) пациента с исходным показателем менее -1,5 достигли нормальных значений к 3-му году терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование показало положительную динамику изменений гематологических, висцеральных, костных и физических показателей у детей с БГ 1-го типа на фоне непрерывной патогенетической терапии велаглюцеразой альфа в адекватном режиме дозирования.

БГ первая патология из группы лизосомных болезней накопления, для которой в 1991 г. было разработано эффективное патогенетическое лечение в виде ФЗТ. На современном этапе препараты для терапии БГ на фоне практически полного

отсутствия побочных эффектов позволяют купировать ключевые проявления заболевания, тем самым нормализуя параметры качества жизни пациентов [1, 2, 5].

С января 2013 г. в Российской Федерации зарегистрирован второй препарат для патогенетического лечения БГ велаглуцераза альфа (Такеда, США) – аналог эндогенной глюкоцереброзидазы, производимый методом генной активации на человеческой линии клеток и приводящий к обратному развитию патологического поражения органов, восстановлению их функций [5].

Велаглуцераза альфа является стандартом лечения БГ 1-го типа с опытом клинического применения свыше 20 лет более чем у 5000 пациентов [14–16]. Оценка гематологического и органного ответа, а также костных изменений является стандартным минимальным критерием эффективности терапии при БГ в повседневной практике. Мониторинг заболевания у детей на фоне патогенетической терапии проводится в соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по минимально необходимому контролю состояния пациентов [1, 2, 15]. Уникальность проведенного исследования в нашей стране и его вклад в анализ эффективности патогенетического лечения БГ в мировой практике обоснован наличием лишь единичных оригинальных ретроспективных исследований с четкими критериями мониторинга заболевания у детей, которые не включали российских пациентов.

Исследуемая нами группа пациентов не отличалась по гендерному признаку. Анализ результатов молекулярно-генетического исследования показал, что мутация *p.N370S* и генотип *p.N370S/p.L444P* являются наиболее распространенными среди российских пациентов с БГ 1-го типа, что соответствует данным международных исследований [1, 2]. Многообразие сочетаний мутации *p.N370S* с другими аллелями, возможно, вносит свой частичный вклад в неоднородность клинических проявлений БГ и вариабельность клинического ответа, что требует дальнейшего изучения. По данным проведенного нами исследования, на фоне 3-летней ФЗТ отмечено достоверное улучшение ключевых критериев оценки эффективности лечения, что сопоставимо с международными данными.

Большинство пациентов через 6 мес от начала терапии получали ее в домашних условиях. Elstein и соавт. в 2016 г. представили опыт введения препарата вне стационара под наблюдением медицинской сестры, который характеризовался высоким профилем безопасности и был более комфортным для повседневной жизни пациентов [13].

На основании 12-месячного исследования III фазы TKT-032 (2007 г.) и 9-месячного исследования III фазы HGT-GCB-039 (2008 г.) G. Pastores и P. Giraldo и соавт. (2012, 2014) была проведена оценка эффективности и безопасности лечения велаглуцеразой альфа в течение 2 лет в педиатрической группе пациентов ($n = 6$). Дети получали препарат в дозе 60 ЕД/кг в течение 12 и 9 мес, затем продолжили лечение в открытом исследовании HGT-GCB-044 в прежней дозе и режиме на протяжении еще 15 мес. Средний возраст пациентов составил 9 (7–15) лет, 1 ребенок был с удаленной селезенкой [17, 18]. В наше исследование были включены 15 «наивных» пациентов, не отличавшихся по гендерному признаку, с медианой возраста инициации терапии 6,8 года.

Основные изменения клинических параметров от исходных значений через 1 и 2 года терапии были следующими: концентрация гемоглобина – 190 (149; 231) г/л и 250 (186; 314) г/л соответственно, повышение количества тромбоцитов на 72,1% и 95,3% соответственно, сокращение объема селезенки от исходного ($n = 5$) на 60,4% и 69,5% соответственно, объема печени – на 26,3% и 29,1% соответственно. Кроме того, отмечено снижение активности хитотриозидазы и хемокина CCL18. Помимо 4 основных показателей в педиатрической группе был также оценен параметр роста. Три пациента, у которых рост в исходной точке был менее 5-го перцентиля, улучшили свои показатели к концу исследования, еще 3 ребенка, имевшие значения роста выше 5-го перцентиля, сохранили свои параметры выше этого уровня на протяжении всего исследования. У 95% детей с БГ 1-го типа на фоне длительной ФЗТ велаглуцеразой альфа отмечено улучшение МПКТ: Z-score 1,21 (0,80–1,62). Таким образом, в педиатрической группе пациентов на фоне 2-летней терапии препаратом велаглуцераза альфа были установлены его хорошая переносимость и улучшение всех ключевых клинических параметров. Ни у кого из детей не отмечено образования антител к велаглуцеразе альфа [5, 17, 18].

В нашем исследовании отмечена нормализация медианы концентрации гемоглобина через 1 и 2 года терапии – 134 (120; 138) г/л и 129 (124; 136) г/л соответственно, более чем у 80% пациентов – числа тромбоцитов, значимый регресс гепатоспленомегалии зафиксирован уже через 6 мес терапии.

При оценке уровня биомаркеров мы исследовали динамику LysoGb-1 и хитотриозидазы, значения которых выражено снизились к 3-му году терапии.

В настоящее время LysoGb-1 является наиболее чувствительным и специфическим маркером для мониторинга БГ, коррелирующим как с цитопенией, органомегалией, так и с генотипом пациентов [19, 20].

В исследовании Elstein и соавт., как и по нашим результатам, через 4 года от начала терапии у 22 «наивных» детей было показано снижение значения с 323,2 до 60,4 нг/мл. По нашим данным, значение LysoGb-1 к 3-му году терапии составило 35,3 нг/мл [21].

В 2012 г. Grabowski и соавт. было проведено исследование по оценке роста, костного возраста и МПКТ у 9 детей, получавших лечение имиглюцеразой, впоследствии включенных в исследования TKT-034 и HGT-GCB-044, в которых получали лечение велаглюцеразой альфа в течение 2 лет в той же дозе и при том же режиме введения. По результатам исследования показатели роста сохранились в пределах 74,2–78,5 перцентилей. При оценке МПКТ значение Z-score у всех детей было не менее 0,51 и в дальнейшем значимо не менялось на фоне проводимой терапии [5, 22–24].

В нашем исследовании медиана показателей HAZ и Z-score МПКТ исходно была в пределах нормальных значений, однако у 4 и 3 пациентов соответственно значения, которые были исходно ниже –1, достигли у большинства нормы к 3-му году терапии.

В открытом многоцентровом исследовании HGTGCB-058 Pastores и соавт. провели изучение безопасности препарата у пациентов без лечения или ранее получавших имиглюцеразу. Ни у кого из испытуемых не было отмечено реакций гиперчувствительности или серьезных побочных эффектов на фоне терапии, на основании чего был сделан вывод о хорошей переносимости препарата у лиц, имеющих антитела к имиглюцеразе и велаглюцеразе альфа [5, 23]. В ходе всех проведенных исследований была отмечена хорошая переносимость велаглюцеразы альфа. Профиль безопасности препарата отличался отсутствием серьезных и угрожающих жизни побочных эффектов. Зарегистрированные нежелательные реакции возникали преимущественно на фоне инфузии препарата, характеризовались легкой и средней степенью выраженности и проявлялись в виде головной боли, головокружения, тошноты, катаральных явлений, лихорадки, артралгий. Указанные жалобы быстро купировались на фоне симптоматической терапии [5, 23, 24].

В нашем исследовании ни у одного из пациентов не отмечено инфузионных реакций или серьезных

нежелательных явлений, что подтверждает высокий профиль безопасности ФЗТ велаглюцеразой альфа на фоне долгосрочной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоверное улучшение исследуемых параметров на фоне ФЗТ значимо влияет на естественное течение БГ.

Внедрение велаглюцеразы альфа в клиническую практику для патогенетической терапии БГ расширило возможности оказания медицинской помощи, особенно в педиатрической когорте пациентов, в связи с высоким профилем эффективности и безопасностью препарата.

Полученные нами данные дополнили информацию об опыте применения препарата у детей и служат основанием для дальнейших исследований.

Прерывание лечения на длительное время или неадекватное дозирование препарата приводит к реактивации таких проявлений заболевания, как органомегалия, задержка роста и костные поражения, что отражает хронический прогрессирующий характер БГ. Дальнейший анализ эффективности применения велаглюцеразы альфа необходим на большей выборке больных для прогнозирования оптимальных точек достижения целей терапии и прогноза для жизни пациентов. Исключительно важны раннее инициирование и непрерывный характер ФЗТ для получения адекватного ответа на лечение и поддержания показателей на достигнутом уровне.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Movsisyan G.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

Savost'yanov K.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Pushkov A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

Mazanova N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3473-2897>

Khazykova J.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3134-9069>

Firumyants A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5282-6504>

Potapov A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>

Fisenko A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Литература

- Weinreb N.J., Goker-Alpan O., Kishnani P.S., Longo N., Burrow T.A., Bernat J.A., et al. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Mol Genet Metab* 2022; 136 (1): 4–21. DOI: 10.1016/j.ymgme.2022.03.001
- Гундобина О.С., Комарова Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Мовсисян Г.Б. Болезнь Гоше у детей. *Педиатрическая фармакология* 2013; 10 (3): 72–5.
- Sam R., Ryan E., Daykin E., Sidransky E. Current and emerging pharmacotherapy for Gaucher disease in pediatric populations. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22 (11): 1489–503. DOI: 10.1080/14656566.2021.1902989
- Gupta P., Pastores G. Pharmacological treatment of pediatric Gaucher disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11 (12): 1183–94. DOI: 10.1080/17512433.2018.1549486
- Гундобина О.С., Мовсисян Г.Б., Комарова Е.В., Намазова-Баранова Л.С. Эффективность и безопасность применения велaglucеразы альфа у пациентов с болезнью Гоше 1-го типа (по данным международных исследований). *Педиатрическая фармакология* 2014; 11 (6): 52–5. DOI: 10.15690/pf.v11i6.1215
- Zimran A., Pastores G.M., Tylki-Szymanska A., Hughes D.A., Elstein D., Mardach R., et al. Safety and efficacy of velaglucеразе alpha in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucеразе. *Am J Hematol* 2013; 88 (3): 172–8. DOI: 10.1002/ajh.23383
- Gonzalez D.E., Turkia H.B., Lukina E.A., Kisinovsky I., Dridi M.F., Elstein D., et al. Enzyme replacement therapy with velaglucеразе alpha in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol* 2013; 88 (3): 166–71. DOI: 10.1002/ajh.23381
- Ben Turkia H., Gonzalez D.E., Barton N.W., Zimran A., Kabra M., Lukina E.A., et al. Velaglucеразе alpha enzyme replacement therapy compared with imiglucеразе in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2013; 88 (3): 179–84. DOI: 10.1002/ajh.23382
- Smith L., Rhead W., Charrow J., Shankar S.P., Bavdekar A., Longo N., et al. Long-term velaglucеразе alpha treatment in children with Gaucher disease type 1 naïve to enzyme replacement therapy or previously treated with imiglucеразе. *Mol Genet Metab* 2016; 117 (2): 164–71. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.05.012
- Saeki I., Tokunaga S., Matsuura T., Hayashida M., Yanagi Y., Taguchi T. A formula for determining the standard liver volume in children: a special reference for neonates and infants. *Pediatr Transplant* 2012; 16 (3): 244–9.
- Prassopoulos P., Daskalogiannaki M., Raissaki M., Hatjidakis A., Gourtsoyiannis N. Determination of normal splenic volume on computed tomography in relation to age, gender and body habitus. *Eur Radiol* 1997; 7 (2): 246–8.
- Детская ультразвуковая диагностика. В 5 томах. Под ред. М.И. Пыкова. Т. 5. М.: Видар; 2016. 360 с.
- Elstein D., Burrow T.A., Charrow J., Giraldo P., Mehta A., Pastores G.M., et al. Home infusion of intravenous velaglucеразе alpha: Experience from pooled clinical studies in 104 patients with type 1 Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2017; 120 (1–2): 111–5. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.08.005
- Ida H., Tanaka A., Matsubayashi T., Murayama K., Hongo T., Lee H.M., Mellgard B. A multicenter, open-label extension study of velaglucеразе alpha in Japanese patients with Gaucher disease: Results after a cumulative treatment period of 24 months. *Blood Cells Mol Dis* 2016; 59: 140–7. DOI: 10.1016/j.bcmd.2015.10.002
- Zimran A., Elstein D., Gonzalez D.E., Lukina E.A., Qin Y., Dinh Q., Turkia H.B. Treatment-naïve Gaucher disease patients achieve therapeutic goals and normalization with velaglucеразе alpha by 4 years in phase 3 trials. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 68: 153–9. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.007
- Hughes D.A., Gonzalez D.E., Lukina E.A., Mehta A., Kabra M., Elstein D., et al. Velaglucеразе alpha (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials. *Am J Hematol* 2015; 90 (7): 584–91. DOI: 10.1002/ajh.24012
- Pastores G.M., et al. Long-term velaglucеразе alpha of enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. Poster presented at the SSIEM Annual Symposium, September 2–5. Innsbruck, Austria, 2014.
- Giraldo P., et al. Safety and efficacy of velaglucеразе alpha in children with type 1 Gaucher disease: 2-year experience. Poster presented at the American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, March 27–31. Charlotte, North Carolina, USA, 2012.
- Murugesan V., Chuang W.L., Liu J., Lischuk A., Kacena K., Lin H., et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol* 2016; 91 (11): 1082–9. DOI: 10.1002/ajh.24491
- Hurvitz N., Dinur T., Becker-Cohen M., Cozma C., Hovakimyan M., Oppermann S., et al. Glucosylsphingosine (lyso-Gb1) as a Biomarker for Monitoring Treated and Untreated Children with Gaucher Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (12): 3033. DOI: 10.3390/ijms20123033
- Elstein D., Mellgard B., Dinh Q., Lan L., Qiu Y., Cozma C., et al. Reductions in glucosylsphingosine (lyso-Gb1) in treatment-naïve and previously treated patients receiving velaglucеразе alpha for type 1 Gaucher disease: Data from phase 3 clinical trials. *Mol Genet Metab* 2017; 122 (1–2): 113–20. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.08.005
- Grabowski G.A., et al. Linear growth over 2 years of velaglucеразе alpha therapy in children with type 1 Gaucher disease previously treated with imiglucеразе. Poster presented at the American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting, March 27–31. Charlotte, North Carolina, USA, 2012.
- Pastores G.M., Rosenbloom B., Weinreb N., Goker-Alpan O., Grabowski G., Cohn G.M., Zahrieh D. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucеразе alpha enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genet Med* 2014; 16 (5): 359–66. DOI: 10.1038/gim.2013.154
- Goker-Alpan O., et al. Safety of velaglucеразе alpha in type 1 Gaucher disease patients with anti-imiglucеразе antibodies. Poster presented at the American Society of Human Genetics (ASHG) 62nd Annual meeting, November 6–10. San Francisco, CA, USA, 2012.