МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНТ «ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ КОРОЛЯ ДАНИЛА»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

**ЗОЗУЛЯ ОЛЬГА ВАСИЛІВНА**

УДК: 616.158-03-053.2:616.012.03

**ДИСЕРТАЦІЯ**

# КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ З ХВОРОБОЮ ГОШЕ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ ЇХ ЖИТТЯ

228 «Педіатрія»
22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ О. В. Зозуля

Науковий керівник: **Дубей Леонід Ярославович**, д.мед.наук, професор

Львів – 2026

# АНОТАЦІЯ

*Зозуля О.В.* Клініко-генетична характеристика дітей з хворобою Гоше та перспективи покращення якості їх життя. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», галузь знань 22 «Охорона здоров'я».

Хвороба Гоше 1 типу (ХГ1) – рідкісне спадкове лізосомне захворювання, зумовлене патогенними варіантами гена бета-глюкозидази (GBA1) та дефіцитом лізосомної β-глюкоцереброзидази. Наслідком порушення внутрішньоклітинного метаболізму є накопичення глюкозилцераміду та споріднених метаболітів, що спричиняє ураження системи мононуклеарних фагоцитів із розвитком гематологічних, вісцеральних і кісткових проявів. Клінічний перебіг ХГ1 характеризується значною варіабельністю, а вираженість симптомів і відповідь на ферментозамісну терапію можуть відрізнятися навіть у пацієнтів із різними клінічними проявами одного захворювання.

Своєчасне розпізнавання ХГ1 у дітей ускладнюється неспецифічністю початкових симптомів, зокрема анемії, тромбоцитопенії, гепатоспленомегалії та кісткового болю. Важливе значення для діагностики й моніторингу має визначення глюкозилсфінгозину (Lyso-GL1), який відображає активність патологічного процесу та динаміку відповіді на лікування. Водночас інтерпретація цього біомаркера потребує врахування клінічного фенотипу, генетичних особливостей і тривалості терапії.

Важливим компонентом комплексного спостереження за дітьми з ХГ1 є оцінювання якості їхнього життя та функціонального стану. Хронічні прояви захворювання можуть супроводжуватися загальною і когнітивною втомою, порушеннями сну та відпочинку, що не завжди відображається лише стандартними клінічними й лабораторними показниками. Тому комплексне дослідження клініко-генетичних характеристик, біомаркерів, терапевтичної

відповіді та показників втоми є важливим для індивідуалізації спостереження за дітьми з ХГ1.

*Метою* дослідження було визначити клініко-генетичні закономірності перебігу ХГ 1 типу в дітей, оцінити зв'язок генетичних і клініко-лабораторних характеристик із тяжкістю захворювання, відповіді на ферментозамісну терапію (ФЗТ) та показниками якості життя для обґрунтування персоналізованого підходу до лікування й довготривалого спостереження.

*Об'єкт дослідження:* ХГ 1 типу в дітей, особливості її клінічного перебігу та динаміка клініко-лабораторних показників на тлі тривалої ферментозамісної терапії.

*Предмет дослідження:* клінічні, гематологічні, біохімічні, інструментальні та молекулярно-генетичні характеристики ХГ1 у дітей; особливості генотип-фенотипових взаємозв'язків; динаміка специфічного біомаркера Lyso-GL1 і показників відповіді на лікування іміглюцеразою; показники втоми, сну й відпочинку та когнітивної втоми як складові оцінювання якості життя.

У роботі застосовано клінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні, молекулярно-генетичні та статистичні методи. Проаналізовано клінічні прояви ХГ1, показники периферичної крові, біохімічні маркери, результати інструментального оцінювання ураження внутрішніх органів і кісткової системи, а також генетичні варіанти GBA1. Вивчено динаміку клініко-лабораторних характеристик і рівня Lyso-GL1 на тлі тривалої ферментозамісної терапії іміглюцеразою. Якість життя та пов'язані з ним функціональні прояви оцінювали за допомогою Шкали якості життя у дітей Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) із залученням оцінок дітей та їхніх батьків.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмного забезпечення R (версія 4.3.2) у середовищі RStudio (версія 2023.12.0.369). Для формування таблиць і графічного представлення результатів використовували Microsoft Excel 2010. Застосовували методи описової та порівняльної статистики. Категоріальні показники представляли у вигляді абсолютних і відносних частот, кількісні показники – з урахуванням характеру

їхнього розподілу. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Для опису кількісних даних використовували середнє арифметичне, стандартне відхилення, мінімальні та максимальні значення. Для порівняння кількісних показників використовували параметричні або непараметричні методи залежно від розподілу даних і характеристик вибірок. До параметричних методів відносили критерій Стьюдента. Для оцінювання змін кількісних показників у динаміці визначали абсолютну різницю між значеннями, а за потреби – відносну зміну у відсотках і 95% довірчі інтервали. Взаємозв'язки між досліджуваними показниками оцінювали за відповідними статистичними характеристиками. Для аналізу категоріальних даних використовували таблиці спряженості та розподіл абсолютних і відносних частот. Внутрішню узгодженість опитувальника оцінювали за коефіцієнтом альфа Кронбаха. Додатково аналізували зв'язок окремих пунктів із сумарними показниками шкал, значення альфа Кронбаха в разі вилучення окремого пункту, факторні навантаження та коефіцієнти детермінації ($R^2$). Статистичну значущість відмінностей визначали на рівні $p < 0,05$. Інтерпретацію результатів здійснювали з урахуванням обсягу вибірки, чисельності порівнюваних груп, характеру розподілу даних і клінічного значення отриманих результатів.

Дослідження виконано за ретроспективно-проспективним поздовжнім дизайном із вивченням клініко-лабораторних та інструментальних показників у дітей із ХГ1 до початку лікування та в динаміці тривалої ФЗТ.

У дослідження включено 27 дітей з ХГ1 типу. Встановлено клініко-лабораторну гетерогенність захворювання, що проявлялася різним ступенем ураження кровотворної системи, внутрішніх органів і кісткової тканини. На час встановлення діагнозу спленомегалію виявлено у 92% пацієнтів (25 дітей), тромбоцитопенію – у 74% (20 дітей), гепатомегалію – у 63% (17 дітей), анемію – у 51% (14 дітей). Кістковий біль відзначався у 48% обстежених (13 дітей), кісткові кризи – в 11% (3 дітей), тоді як рентгенологічні ознаки ураження кісткової системи виявлено у 70% пацієнтів (19 дітей). Така розбіжність між клінічними симптомами та інструментальними змінами підтверджує

необхідність комплексного оцінювання кісткового ураження навіть за відсутності виражених скарг.

Порівняння клініко-лабораторних показників до початку лікування та після п’яти років ФЗТ іміглюцеразою засвідчило позитивну динаміку основних гематологічних і біохімічних характеристик. Середній рівень гемоглобіну зріс із 87 до 110 г/л, кількість тромбоцитів – із 79 до 179 × $10^9$/л. Відзначено зменшення гепатоспленомегалії, регрес кісткового болю та кісткових кризів, зниження активності аланінамінотрансферази й аспартатамінотрансферази та концентрації Lyso-GL1. Водночас у частини дітей зберігалися залишкові прояви ураження кісткової системи та відхилення окремих біохімічних показників, що свідчить про неоднорідність відповіді органів і систем на тривале лікування.

Молекулярно-генетичний аналіз охоплював три варіанти генотипу: N370S/N370S – у 11 дітей, L444P/L444P – у 9 дітей і N370S/84GG – у 7 дітей. Виявлено відмінності клінічного фенотипу залежно від генетичного варіанта. У пацієнтів із генотипом N370S/84GG спостерігали більш виражені вихідні клініко-лабораторні зміни, зокрема ураження внутрішніх органів і кісткової системи, а також вищі значення Lyso-GL1. Після п’яти років терапії у цій групі відзначали повільніше зниження біомаркера та збереження його підвищених показників. Однак ці результати потребують обережного трактування з огляду на невеликий обсяг генетичних підгруп і відсутність статистично значущих відмінностей за окремими порівняннями.

Вивчення Lyso-GL1 підтвердило його значення як специфічного біомаркера для оцінювання активності ХГ1 і динаміки терапевтичної відповіді. Підвищені показники виявляли за наявності анемії, тромбоцитопенії, гепатоспленомегалії та кісткових проявів. Після п’яти років ФЗТ рівень Lyso-GL1 знижувався, однак у досліджуваній когорті не досягав нормальних значень у всіх пацієнтів. Найбільш виражене збереження підвищених показників спостерігали у дітей із генотипом N370S/84GG, що вказує на доцільність індивідуального моніторингу з урахуванням генетичних особливостей і клінічної відповіді.

Окремий напрям дослідження становило оцінювання втоми та функціонального стану дітей з ХГ1 за допомогою PedsQL. Порівняння оцінок дітей і батьків на вихідному етапі не виявило статистично значущих відмінностей за загальною втомою, сном і відпочинком, когнітивною втомою та сумарним показником. Сумарна оцінка становила 2,28 ± 0,48 бала за оцінками дітей і 2,32 ± 0,50 бала за оцінками батьків ($p = 0,76$), що може вказувати про загальну узгодженість їхніх оцінок досліджуваних проявів.

У динаміці лікування встановлено статистично значуще зниження сумарного показника втоми з 2,29 ± 0,48 до 1,67 ± 0,51 бала ($p < 0,01$), що відповідало відносній зміні на 27,07%. Найвиразніша позитивна динаміка спостерігалася за доменом загальної втоми – 36,00%; за показником сну й відпочинку вона становила 26,25%, а за когнітивною втомою – 18,18%. Таким чином, на тлі лікування відзначено покращення показників втоми, однак когнітивна втома характеризувалася найменш вираженими змінами, що вказує на збереження окремих функціональних обмежень. Високий коефіцієнт внутрішньої узгодженості шкали Кронбаха ($\alpha = 0,94$-$0,95$) підтверджував належну узгодженість її пунктів у досліджуваній вибірці.

У роботі також описано клінічний випадок гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) у п’ятирічної дитини з ХГ1, яка отримувала ФЗТ. Діагноз ГЛЛ встановлено на підставі комплексного клінічного, морфологічного, цитохімічного, імунофенотипового та молекулярно-генетичного обстеження. Лікування супроводжувалося гематологічними, інфекційними й токсичними ускладненнями, які потребували корекції програмної терапії. Досягнення клініко-гематологічної ремісії засвідчило можливість проведення спеціалізованого онкогематологічного лікування за умов мультидисциплінарного супроводу. Описаний випадок має клінічне значення для диференційної діагностики нових або прогресуючих гематологічних змін у дітей із ХГ1, однак не дає підстав робити висновки про причинний зв’язок між ХГ1 і розвитком лейкемії.

У дослідженні комплексно охарактеризовано клініко-лабораторні прояви ХГ1 у дітей у взаємозв'язку з генетичними варіантами GBA1, показниками специфічного біомаркера Lyso-GL1 і динамікою відповіді на тривалу ФЗТ. Уточнено особливості клінічного фенотипу та терапевтичної відповіді в дітей із генотипами N370S/N370S, L444P/L444P і N370S/84GG. Показано, що покращення основних гематологічних та окремих біохімічних показників не завжди супроводжується повною нормалізацією специфічного біомаркера або зникненням усіх проявів ураження кісткової системи.

Доповнено уявлення про динаміку втоми та пов'язаних із нею функціональних проявів у дітей із ХГ1 у процесі лікування. Встановлено покращення сумарного показника втоми та різну вираженість змін за окремими доменами, зокрема менш виражену динаміку когнітивної втоми порівняно із загальною втомою. Проаналізовано відповідність оцінок втоми дітей та їхніх батьків і підтверджено високу внутрішню надійність використаної шкали в досліджуваній когорті.

Результати дослідження обґрунтовують комплексний підхід до ведення дітей із ХГ1, який поєднує клінічне оцінювання гематологічних, вісцеральних і кісткових проявів, молекулярно-генетичну характеристику, визначення Lyso-GL1 та оцінювання динаміки відповіді на ФЗТ. Збереження підвищеного рівня Lyso-GL1 або залишкових клінічних проявів після тривалого лікування є підставою для подальшого індивідуалізованого спостереження, а не для оцінювання ефективності терапії лише за окремими показниками периферичної крові.

Застосування PedsQL дає змогу доповнити стандартний клініко-лабораторний моніторинг оцінюванням загальної та когнітивної втоми, сну й відпочинку. Це допомагає виявляти функціональні проблеми, які можуть зберігатися навіть за позитивної динаміки лабораторних показників, і враховувати їх під час комплексного спостереження за дитиною.

*Ключові слова:* хвороба Гоше 1 типу; діти; мутації гена GBA; клініко-генетична характеристика; біомаркери; спленомегалія; анемія; тромбоцитопенія; кісткові ураження; хронічний біль; запалення; гемостаз; фібриноліз; молекулярна

діагностика; ферментозамісна терапія; лейкоз; міждисциплінарний підхід; якість життя.

## ABSTRACT

*Zozulya O.V.* Clinical and genetic characteristics of children with Gaucher disease and prospects for improving their quality of life. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 228 "Pediatrics", field of knowledge 22 "Health Care".

Gaucher disease type 1 (GD1) is a rare hereditary lysosomal disease caused by pathogenic variants of the GBA1 gene and deficiency of lysosomal β-glucocerebrosidase. The consequence of impaired intracellular metabolism is the accumulation of glucosylceramide and related metabolites, which causes damage to the mononuclear phagocyte system with the development of hematological, visceral and bone manifestations. The clinical course of GD1 is characterized by significant variability, and the severity of symptoms and the response to enzyme replacement therapy may differ even in patients with different clinical manifestations of the same disease.

Timely recognition of GD1 in children is complicated by the nonspecificity of the initial symptoms, in particular anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly and bone pain. The determination of glucosylsphingosine (Lyso-GL1), which reflects the activity of the pathological process and the dynamics of the response to treatment, is of great importance for diagnosis and monitoring. At the same time, the interpretation of this biomarker requires taking into account the clinical phenotype, genetic characteristics and duration of therapy.

An important component of comprehensive monitoring of children with GD1 is the assessment of their quality of life and functional status. Chronic manifestations of the disease may be accompanied by general and cognitive fatigue, sleep and rest disorders, which are not always reflected only by standard clinical and laboratory

indicators. Therefore, a comprehensive study of clinical and genetic characteristics, biomarkers, therapeutic response and fatigue indicators is important for individualizing the observation of children with GD1.

*The aim of the study* was to determine the clinical and genetic patterns of the course of GD type 1 in children, to assess the relationship of genetic and clinical and laboratory characteristics with the severity of the disease, response to enzyme replacement therapy and quality of life indicators to substantiate a personalized approach to treatment and long-term observation.

*Object of the study:* GD type 1 in children, features of its clinical course and dynamics of clinical and laboratory indicators against the background of long-term enzyme replacement therapy.

*Subject of the study:* clinical, hematological, biochemical, instrumental and molecular genetic characteristics of GD 1 in children; features of genotype-phenotype relationships; dynamics of the specific biomarker Lyso-GL1 and indicators of response to treatment with imiglucerase; indicators of fatigue, sleep and rest and cognitive fatigue as components of quality of life assessment.

The work used clinical, laboratory, biochemical, instrumental, molecular genetic and statistical methods. The clinical manifestations of GD1, peripheral blood parameters, biochemical markers, results of instrumental assessment of damage to internal organs and the skeletal system, as well as genetic variants of GBA1 were analyzed. The dynamics of clinical and laboratory characteristics and Lyso-GL1 levels were studied against the background of long-term enzyme replacement therapy with imiglucerase. Quality of life and related functional manifestations were assessed using the PedsQL Multidimensional Fatigue Scale with the involvement of assessments by children and their parents.

Statistical processing of the study results was carried out using R software (version 4.3.2) in the RStudio environment (version 2023.12.0.369). Microsoft Excel 2010 was used to form tables and graphically present the results. Descriptive and comparative statistical methods were used. Categorical indicators were presented in the form of absolute and relative frequencies, quantitative indicators – taking into

account the nature of their distribution. The normality of the distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. The arithmetic mean, standard deviation, minimum and maximum values were used to describe quantitative data. Parametric or nonparametric methods were used to compare quantitative indicators, depending on the data distribution and sample characteristics. The Student test was included in parametric methods. To assess changes in quantitative indicators in dynamics, the absolute difference between the values was determined, and if necessary, the relative change in percentage and 95% confidence intervals. The relationships between the studied indicators were assessed using the appropriate statistical characteristics. To analyze categorical data, conjugation tables and the distribution of absolute and relative frequencies were used. The internal consistency of the questionnaire was assessed by Cronbach's alpha coefficient. Additionally, the relationship between individual items and the total scale scores, the Cronbach's alpha value in the case of removing an individual item, factor loadings and coefficients of determination ($R^2$) were analyzed. The statistical significance of the differences was determined at the $p < 0.05$ level. The results were interpreted taking into account the volume sample, the number of compared groups, the nature of the data distribution and the clinical significance of the results obtained.

The study was performed using a retrospective-prospective longitudinal design with the study of clinical, laboratory and instrumental indicators in children with GD1 before the start of treatment and in the dynamics of long-term enzyme replacement therapy.

The study included 27 children with GD1 type. The clinical and laboratory heterogeneity of the disease was established, manifested by varying degrees of damage to the hematopoietic system, internal organs and bone tissue. At the time of diagnosis, splenomegaly was detected in 92% of patients (25 children), thrombocytopenia – in 74% (20 children), hepatomegaly – in 63% (17 children), anemia – in 51% (14 children). Bone pain was noted in 48% of the examined (13 children), bone crises – in 11% (3 children), while radiological signs of damage to the skeletal system were detected in 70% of patients (19 children). Such a discrepancy between clinical

symptoms and instrumental changes confirms the need for a comprehensive assessment of bone damage even in the absence of pronounced complaints.

Comparison of clinical and laboratory indicators before the start of treatment and after five years of enzyme replacement therapy with imiglucerase showed positive dynamics of the main hematological and biochemical characteristics. The average hemoglobin level increased from 87 to 110 g/l, the platelet count – from 79 to $179 \times 10^9$/l. A decrease in hepatosplenomegaly, regression of bone pain and bone crises, a decrease in alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activity and Lyso-GL1 concentration were noted. At the same time, some children had residual manifestations of bone damage and deviations in individual biochemical indicators, which indicates the heterogeneity of the response of organs and systems to long-term treatment.

Molecular genetic analysis covered three genotype variants: N370S/N370S – in 11 children, L444P/L444P – in 9 children and N370S/84GG – in 7 children. Differences in clinical phenotype were revealed depending on the genetic variant. Patients with the N370S/84GG genotype had more pronounced initial clinical and laboratory changes, in particular, damage to internal organs and the bone system, as well as higher Lyso-GL1 values. After five years of therapy, this group had a slower decrease in the biomarker and the preservation of its elevated values. However, these results require careful interpretation given the small volume of genetic subgroups and the absence of statistically significant differences in individual comparisons.

The study of Lyso-GL1 confirmed its value as a specific biomarker for assessing the activity of GD1 and the dynamics of therapeutic response. Elevated values were detected in the presence of anemia, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly and bone manifestations. After five years of enzyme replacement therapy, the level of Lyso-GL1 decreased, but in the studied cohort it did not reach normal values in all patients. The most pronounced preservation of elevated values was observed in children with the N370S/84GG genotype, which indicates the feasibility of individual monitoring taking into account genetic characteristics and clinical response.

A separate direction of the study was the assessment of fatigue and functional status of children with GD1 using the PedsQL Multidimensional Fatigue Scale. Comparison of children's and parents' assessments at the initial stage did not reveal statistically significant differences in general fatigue, sleep and rest, cognitive fatigue and the total score. The total score was 2.28 ± 0.48 points according to children's assessments and 2.32 ± 0.50 points according to parents' assessments ($p = 0.76$), which may indicate the general consistency of their assessments of the studied manifestations.

In the dynamics of treatment, a statistically significant decrease in the total fatigue index was found from 2.29 ± 0.48 to 1.67 ± 0.51 points ($p < 0.01$), which corresponded to a relative change of 27.07%. The most pronounced positive dynamics was observed in the domain of general fatigue – 36.00%; in the sleep and rest indicator it was 26.25%, and in cognitive fatigue – 18.18%. Thus, during treatment, an improvement in fatigue indicators was noted, however, cognitive fatigue was characterized by the least pronounced changes, which indicates the preservation of individual functional limitations. The high internal consistency coefficient of the Cronbach's alpha scale ($\alpha = 0.94$-$0.95$) confirmed the adequate consistency of its items in the studied sample.

The paper also describes a clinical case of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in a five-year-old child with GD1 who was receiving enzyme replacement therapy. The diagnosis of ALL was established on the basis of a comprehensive clinical, morphological, cytochemical, immunophenotypic and molecular genetic examination. The treatment was accompanied by hematological, infectious and toxic complications that required correction of the program therapy. The achievement of clinical and hematological remission demonstrated the possibility of conducting specialized oncohematological treatment under multidisciplinary support. The described case has clinical significance for the differential diagnosis of new or progressive hematological changes in children with GD1, but does not provide grounds to draw conclusions about the causal relationship between GD1 and the development of leukemia.

The study comprehensively characterized the clinical and laboratory manifestations of GD1 in children in relation to GBA1 genetic variants, indicators of

the specific biomarker Lyso-GL1 and the dynamics of the response to long-term enzyme replacement therapy. The features of the clinical phenotype and therapeutic response in children with the genotypes N370S/N370S, L444P/L444P and N370S/84GG were clarified. It was shown that the improvement of the main hematological and individual biochemical indicators is not always accompanied by the complete normalization of the specific biomarker or the disappearance of all manifestations of bone system damage.

The idea of the dynamics of fatigue and related functional manifestations in children with GD1 during treatment was supplemented. An improvement in the total fatigue score and different severity of changes in individual domains were found, in particular, less pronounced dynamics of cognitive fatigue compared to general fatigue. The correspondence of fatigue assessments of children and their parents was analyzed and the high internal reliability of the scale used in the studied cohort was confirmed.

The results of the study justify a comprehensive approach to the management of children with GD1, which combines clinical assessment of hematological, visceral and bone manifestations, molecular genetic characterization, determination of Lyso-GL1 and assessment of the dynamics of response to enzyme replacement therapy. The preservation of an elevated level of Lyso-GL1 or residual clinical manifestations after long-term treatment is the basis for further individualized observation, and not for assessing the effectiveness of therapy only by individual peripheral blood indicators.

The use of PedsQL makes it possible to supplement standard clinical and laboratory monitoring with an assessment of general and cognitive fatigue, sleep and rest. This helps to identify functional problems that may persist even with positive laboratory dynamics and to take them into account during comprehensive monitoring of the child.

*Keywords:* Gaucher disease type 1; children; GBA gene mutations; clinical and genetic characteristics; biomarkers; splenomegaly; anemia; thrombocytopenia; bone lesions; chronic pain; inflammation; hemostasis; fibrinolysis; molecular diagnostics; enzyme replacement therapy; leukemia; interdisciplinary approach; quality of life.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті, опубліковані у наукових журналах, внесених до науковометричних баз Scopus або Web of Science

1. Зозуля О. Клініко-генетична характеристика дітей з хворобою Гоше 1 типу в Україні // Сучасна педіатрія. Україна. – 2024. – № 6(142). – С. 71–78. – DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2024.6(142).7178.

(У періодичному науковому виданні України, яке індексується в наукометричних базах даних Scopus, Q4). *(Особистий внесок здобувача – ідея публікації, огляд літератури, збір та аналіз даних, написання статті, підготовка публікації до друку).*

2. Зозуля О., Дубей Н., Дорош О., Дубей Л. Біологічний маркер Lyso-GL1 при хворобі Гоше 1 типу як ключ до успішної діагностики, моніторингу клінічного перебігу та лікування орфанного захворювання // Сучасна педіатрія. Україна. – 2025. – № 1(145). – С.70-74. – DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2025.1(145).7074

(У періодичному науковому виданні України, яке індексується в наукометричних базах даних Scopus, Q4). (*Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз даних, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання статті, підготовка публікації до друку)*.

3. Зозуля О. В., Дорош О. І., Дубей Н. В., Дубей Л. Я. Розвиток гострої лімфобластної лейкемії в дитини з хворобою Гоше 1-го типу (клінічний випадок) // Сучасна педіатрія. Україна. – 2025. – № 6. – С. 110-116. – DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2025.6(150).110116

(У періодичному науковому виданні України, яке індексується у науковометричній базі Scopus, Q4). *(Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз даних, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання статті, підготовка публікації до друку)*

4. Зозуля О. В. Прогностична значущість клініко-лабораторних маркерів для оцінювання якості життя дітей із хворобою Гоше 1-го типу // Сучасна педіатрія. Україна. – 2025. – № 8. – С. 13-22. – DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2025.8(152).1322

(У періодичному науковому виданні України, яке індексується у науковометричній базі Scopus, Q4). *(Особистий внесок здобувача – ідея публікації, огляд літератури, збір та аналіз даних, написання статті, підготовка публікації до друку).*

**ЗМІСТ**

ВСТУП ..... 20
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ..... 28
1.1. Епідеміологія хвороби Гоше 1 типу у дітей ..... 28
1.2. Варіабельність клінічного перебігу ХГ1 у дітей ..... 31
1.3. Вибір біологічного маркера для моніторингу перебігу ХГ1 у дітей ..... 32
1.4. Вплив молекулярно-генетичного статусу дітей з ХГ1 на клінічний перебіг і біомаркер Lyso-GL1 ..... 36
1.5. Характеристика окремих опитувальників як вибір раціональних інструментів для оцінки якості життя дітей з ХГ1 ..... 39
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ..... 44
2.1 Загальна характеристика дітей з ХГ1 ..... 44
2.2 Методи дослідження ..... 50
2.2.1. Лабораторні методи дослідження ..... 50
2.2.2. Генетичні дослідження ..... 55
2.2.3. Інструментальні дослідження ..... 56
2.2.4. Оцінка якості життя ..... 58
2.2.5. Статистичний аналіз ..... 60
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ІЗ ХВОРОБОЮ ГОШЕ 1 ТИПУ ..... 62
3.1 Клініко-лабораторний та клініко-інструментальний перебіг ХГ1 у дітей ..... 62
3.2. Lyso-GL1 як біологічний маркер моніторингу клінічного перебігу і ефективності лікування пацієнтів з ХГ1 ..... 68
3.3. Клінічний випадок гострої лімфобластної лейкемії у дитини з ХГ1 ..... 74
РОЗДІЛ 4 ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ З ХВОРОБОЮ ГОШЕ 1 ТИПУ ЗА ШКАЛОЮ PEDSQOL ..... 89
4.1. Порівняльний аналіз оцінки втоми дітей та батьків ..... 89
4.2. Структурно-статистичний аналіз показників втоми та клінічних градацій у дітей з ХГ1 ..... 96

4.3. Динаміка показників втоми у дітей з ХГ1 до та після проведення ферментозамісної терапії ..... 99
РОЗДІЛ 5 УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ..... 120
ВИСНОВКИ ..... 131
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ..... 133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ..... 134
ДОДАТКИ ..... 154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

| **Абревіатура** | **Значення** |
|---|---|
| АЧТЧ | Активований частковий тромбопластиновий час |
| АЛТ | Аланінамінотрансфераза |
| АСТ | Аспартатамінотрансфераза |
| hs-CRP | Високочутливий С-реактивний білок |
| ВООЗ | Всесвітня організація охорони здоров'я |
| GBA | Ген бета-глюкозидази |
| GD1 | Gaucher disease type 1 |
| Ht | Гематокрит |
| Hb | Гемоглобін |
| Gcase | Глюкоцереброзидаза |
| Lyso-GL1 | Глюкоцилсфінгозин |
| ГЛЛ | Гострий лімфобластний лейкоз |
| ДК | Дендритні клітини |
| ДНК | Дезоксирибонуклеїнова кислота |
| EDTA | Етилендіамінтетраоцтова кислота |
| ЗАК | Загальний аналіз крові |
| IgK | Імуноглобулін капа |
| IgL | Імуноглобулін лямбда |
| IL-1β | Інтерлейкін-1β |
| IL-6 | Інтерлейкін-6 |
| NK | Кілерні клітики (natural killer cells) |
| RBC | Кількість еритроцитів |
| CD | Кластер диференціації |
| HLA | Human Leukocyte Antigen – людський лейкоцитарний антиген; система молекулярного комплексу гістосумісності людини, що бере участь у презентації антигенів і регуляції імунної системи |

| | |
|---|---|
| SF-36 | Коротка форма з 36 пунктів Опитувальник стану здоров'я |
| ЛПНЩ | Ліпопротеїдів низької щільності |
| ЛФ | Лужна фосфатаза |
| МРТ | Магнітно-резонансна томографія |
| MPO | Мієлопероксидаза |
| MRD | Мінімальна залишкова хвороба |
| МКАТ | Моноклональні антитіла |
| BNP | Натрійуретичний пептид |
| CHQ | Опитувальник здоров'я дитини |
| EQ-5D-Y | Опитувальник якості життя: версія для дітей та підлітків |
| QoL | Оцінка якості життя |
| CFA | Підтверджувальний факторний аналіз |
| PAS | Periodic acid–Schiff реакція |
| MCV | Середній корпускулярний об'єм еритроцита |
| MCHC | Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті |
| СЗТ | Субстрат-зменшувальна терапія |
| TNF-α | Тумор-некротизуючий фактор-α |
| УЗД | Ультразвукова діагностика |
| ФЗТ | Ферментозамісної терапії |
| FAB | French-American-British classification – Франко-американо-британська класифікація гострих лейкозів, заснована на морфологічних і цитохімічних характеристиках бластних |
| FISH | Fluorescence In Situ Hybridization – флуоресцентна гібридизація in situ |
| ХГ | Хвороба Гоше |
| ХГ1 | Хвороба Гоше 1 типу |
| PedsQL | Шкала якості життя у дітей Pediatric Quality of Life Inventory |

# ВСТУП

ХГ 1 типу є найпоширенішою формою лізосомальних хвороб накопичення і характеризується дефіцитом ферменту β-глюкоцереброзидази, що призводить до накопичення глюкоцереброзиду у макрофагах різних органів і тканин [1, 2, 3]. Основними мішенями ураження є печінка, селезінка, кісткова система та кістковий мозок, що проявляється гепатоспленомегалією, анемією, тромбоцитопенією, болями у кістках, деформаціями та підвищеною крихкістю кісток [3, 4, 5]. Хоча нейронопатичні прояви характерні для типів 2 та 3, але навіть при 1 типі хвороба суттєво впливає на фізичний стан дитини, її навчання, соціальну інтеграцію та психологічний розвиток [4, 6, 7].

Одним із ключових факторів варіабельності перебігу хвороби є генетичний фон. Мутації гена *GBA* визначають активність ферменту та корелюють із тяжкістю клінічних проявів [7, 8]. Навіть пацієнти з однаковими мутаціями можуть мати різну тяжкість захворювання, що підкреслює необхідність комплексного клініко-генетичного аналізу. Генетична стратифікація дозволяє прогнозувати ризик розвитку ускладнень, включаючи кісткові деформації, прогресуючу анемію, тромбоцитопенію, а в окремих випадках – злоякісні гематологічні процеси, зокрема ГЛЛ [9, 10, 11].

Важливим аспектом оцінки ефективності лікування та соціальної підтримки дітей із ХГ1 є якість їхнього життя. Хвороба впливає на фізичний стан, психологічне благополуччя, навчальну активність, соціальні взаємодії та загальне емоційне самопочуття дитини [12, 13]. Стандартизовані опитувальники та анкети дозволяють системно оцінити соціальні, психологічні та фізичні аспекти життя пацієнтів, що дає можливість розробити комплексні програми медико-соціальної підтримки [14, 15, 16].

На міжнародному рівні проблема клініко-генетичного аналізу та оцінки якості життя дітей з ХГ1 активно вивчається [16, 17, 18]. Проте в Україні відсутні систематизовані дані про клінічний перебіг захворювання, розповсюдження мутацій гена *GBA*, біомаркери активності (зокрема Lyso-GL1) та особливості

якості життя дітей. Більшість наявних публікацій ґрунтуються на поодиноких клінічних спостереженнях або обмежених вибірках з окремих регіонів, що не дозволяє створити репрезентативну картину перебігу хвороби у національній популяції.

В Україні діти з ХГ1 є у всіх регіонах, а доступ до сучасної діагностики та терапії значно варіюється. Відсутність національної бази даних та прогностичних моделей ускладнює індивідуалізацію лікування та ефективну організацію медико-соціальної підтримки. Крім того, відомі випадки коморбідних станів, таких як ГЛЛ у дітей із хворобою Гоше, що підкреслює клінічну складність і потребу в комплексному підході до спостереження та лікування [10,11].

Тому проведення багатоцентрового когортного обсерваційно-аналітичного ретроспективно-проспективного дослідження дітей із ХГ1 є надзвичайно актуальним. Комплексний підхід, що поєднує клінічне обстеження, лабораторну та інструментальну діагностику, молекулярно-генетичне визначення мутацій гена *GBA*, оцінку біомаркерів активності та стандартизовану оцінку якості життя, дозволяє сформувати цілісну картину перебігу захворювання. Це дає можливість визначити вирішальні чинники, що впливають на тяжкість проявів захворювання, прогноз виникнення ускладнень, сформувати науково обґрунтовані підходи до індивідуального лікування та комплексної медико-соціальної підтримки.

Отже, проведене дослідження вперше в Україні поєднує клініко-генетичний аналіз, оцінку біологічних маркерів та якості життя дітей з ХГ1. Це дозволяє створити національну базу даних, окреслити специфічні особливості перебігу захворювання, властиві для вітчизняної популяції, а також закласти основу для розробки науково обґрунтованих рекомендацій щодо менеджменту та підтримки пацієнтів, що сприятиме покращенню їхнього фізичного та психологічного благополуччя.

**Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами:** дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри «Вивчення впливу екологосоціальних та мікросоціальних чинників на розвиток патологічного стану у дітей шляхом удосконалення методів ранньої діагностики, лікування, профілактики в умовах пандемії COVID 19 та часи воєнного стану в Україні», державний реєстраційний номер 0114U000108.

**Мета дослідження:** визначення клініко-генетичних закономірностей перебігу хвороби Гоше 1 типу у дітей, оцінка їхнього впливу на тяжкість проявів захворювання та якість життя пацієнтів для формування доказово обґрунтованих підходів індивідуалізованої терапії та комплексної медико-соціальної підтримки.

**Завдання дослідження:**

1. Здійснити комплексний аналіз клінічних проявів ХГ1 у дітей з оцінкою частоти та спектру маніфестацій, характеру та динаміки захворювання.
2. Визначити та охарактеризувати молекулярно-генетичні особливості ХГ1 у дітей, які визначають фенотипові прояви захворювання, та встановити клініко-генетичні паралелі.
3. Оцінити вплив клінічних та генетичних факторів на інтенсивність проявів ХГ1 у дітей та формування прогностичних параметрів хвороби, ризику виникнення тяжких ускладнень.
4. Провести оцінку якості життя дітей із ХГ1 за допомогою стандартизованих інструментів та багаторівневого аналізу.
5. Розробити науково обґрунтовані рекомендації для персоніфікованого менеджменту і комплексної медико-соціальної підтримки дітей із ХГ1 з урахуванням клініко-генетичного профілю та параметрів якості життя.

**Об'єкт дослідження:** діти з хворобою Гоше 1 типу.

**Предмет дослідження:** клініко-генетичні особливості перебігу хвороби Гоше 1 типу у дітей та особливості гематологічних, біохімічних, вісцеральних і кісткових проявів захворювання, молекулярно-генетичні варіанти гена GBA1, рівень специфічного біологічного маркера Lyso-GL1, взаємозв'язки між генотипом і клінічним фенотипом, динаміка клініко-лабораторних та

інструментальних показників під впливом ферментозамісної терапії іміглюцеразою, а також показники якості життя, загальної, когнітивної втоми та порушень сну й відпочинку за шкалою PedsQL.

**Характер дослідження**: багатоцентрове когортне обсерваційно-аналітичне ретроспективно-проспективне дослідження з поздовжнім спостереженням та порівняльним аналізом клінічних, лабораторних й інструментальних показників до початку і після тривалої ферментозамісної терапії іміглюцеразою в одній когорті.

**Методи дослідження:** *клінічні* (ретельний аналіз анамнезу пацієнтів, включаючи дані про сімейний анамнез, термін появи перших симптомів захворювання, попередні госпіталізації та проведене лікування: оцінка фізичного стану дітей, виявлення гепатоспленомегалії, анемії, тромбоцитопенії, кісткових уражень, а також динаміка змін клінічних проявів під час лікування); *лабораторні* (загальний аналіз крові: визначення гемоглобіну, гематокриту, еритроцитів, лейкоцитів, лейкоцитарної формули та тромбоцитів; біохімічний аналіз крові: аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ), білірубін, білковий профіль, глюкоза, електроліти та інші показники обміну речовин, специфічні показники метаболізму ліпідів та ферментів, що дозволяли оцінити активність хвороби та ступінь системного ураження – Lyso-GL1; генетичні: визначення мутацій гена *GBA*); *інструментальні* (УЗД печінки та селезінки, рентгенологічні та МРТ-обстеження кісткової системи для оцінки структурних змін, за потреби – функціональні методи (ЕхоКГ) та додаткові обстеження кісткової щільності); *оцінка якості життя* (стандартизовані опитувальники та анкети для оцінки соціального, психологічного та фізичного стану дітей); *статистичний аналіз* (описова та порівняльна статистика, кореляційний аналіз, побудова прогностичних моделей тяжкості захворювання та якості життя).

**Наукова новизна дослідження:** вперше у комплексному дослідженні на представницькій когорті дітей із хворобою Гоше 1 типу (n=27) проведено інтегрований клініко-генетичний аналіз із одночасною оцінкою лабораторних,

інструментальних показників та якості життя. Такий підхід дозволив вперше в Україні системно оцінити вплив специфічного мутаційного статусу гена GBA на тяжкість проявів захворювання та повсякденне функціонування пацієнтів.

Встановлено, що тяжкість ураження кровотворної та кісткової системи, розміри печінки і селезінки, а також рівень специфічних біохімічних маркерів (Lyso-GL1, ЛФ, АЛТ, АСТ) прямо корелює з типом генетичної мутації. Зокрема, у 100% пацієнтів із комплексною мутацією N370S/84GG спостерігалася спленомегалія > 15 см, тромбоцитопенія < 100 Г/л – у 86%, а залишковий рівень Lyso-GL1 після 5 років ферментзамісної терапії перевищував норму у 67% випадків ($p < 0,05$), що підкреслює клінічну значущість мутаційного статусу для прогнозування перебігу хвороби.

Доведено високу ефективність ферментозамісної терапії: у 85 % дітей після 5 років лікування іміглюцеразою відзначено нормалізацію гемоглобіну та тромбоцитів, у 78 % – зменшилася гепатоспленомегалія, а регрес кісткових проявів спостерігався у 70 % пацієнтів ($p < 0,05$). Водночас у пацієнтів із мутацією N370S/84GG залишкові проблеми (болі в кістках – 50 %, втомлюваність – 42 %) демонструють необхідність персоніфікованого підходу та індивідуального моніторингу.

Вперше в популяції українського походження показано, що рівень Lyso-GL1 не лише відображає активність захворювання, а й корелює з потенціалом регенерації кісткової системи та ефективністю ферментозамісної терапії ($p < 0,05$). Це дозволяє застосовувати Lyso-GL1 як інструмент персоніфікованого моніторингу, що сприяє своєчасній корекції терапевтичних стратегій.

Встановлено статистично значущу кореляцію між тяжкістю клінічних проявів (спленомегалія, тромбоцитопенія, кісткові ураження) та багатовимірними показниками якості життя дітей із ХГ1 за PedsQL ($r=0,62-0,78$; $p < 0,05$). Ферментозамісна терапія ≥ 5 років покращує фізичний компонент QoL у 72 % пацієнтів та психологічний – у 68 %, що демонструє прямий вплив клінічного стану та терапевтичного контролю на якість повсякденного функціонування та психологічне благополуччя дітей.

Вперше виявлено клінічний випадок розвитку ГЛЛ у дитини з ХГ1, що обґрунтовує необхідність інтегрованого спостереження за онкологічними ускладненнями у даній групі пацієнтів. Отримані результати дозволяють формувати персоніфіковані терапевтичні стратегії, інтегруючи клініко-генетичні дані, біомаркери та оцінку якості життя, що створює наукову основу для індивідуалізованого ведення дітей із ХГ1 та підвищує рівень доказовості клінічних рішень у національній медичній практиці.

**Практична значимість отриманих результатів та впровадження їх у практику**

Результати дослідження дозволяють сформувати комплексний підхід до менеджменту дітей із ХГ1 у практиці центрів орфанних захворювань та спеціалізованих педіатричних стаціонарів. Базуючись на інтеграції клініко-генетичного аналізу та оцінки біохімічних маркерів, запропоновано систему обстеження пацієнтів, яка передбачає обов'язкове молекулярно-генетичне тестування, оцінку гематологічного та ортопедичного статусів, а також визначення Lyso-GL1. Зазначений алгоритм дозволяє клініцистам точно оцінити тяжкість перебігу хвороби, прогнозувати можливі ускладнення та сформувати доказово обґрунтовані рішення щодо персоніфікованої терапії.

Розроблено диференційований підхід до застосування ФЗТ, що враховує генотип та індивідуальні особливості клінічного фенотипу дитини. Це сприяє максимальному відновленню функцій кісткової системи, нормалізації гематологічних показників та зменшенню тяжкості ураження печінки і селезінки. Впровадження таких підходів підвищує ефективність лікування, зменшує ризик залишкових уражень і свідчить про доцільність диференційованого ведення пацієнтів у спеціалізованих відділеннях.

Додатково результати дослідження демонструють важливість оцінки якості життя дітей із ХГ1, включно з фізичним, психологічним та соціальним станом. Системне використання стандартизованих опитувальників дозволяє лікарям коригувати підтримуючу терапію та реабілітаційні заходи, зменшувати

залишкові симптоми (болі в кістках, втомлюваність), оптимізувати медико-соціальну підтримку та підвищувати загальне благополуччя пацієнтів.

Результати дослідження створюють основу для раннього виявлення ускладнень, включно з ризиком розвитку супутніх онкологічних процесів, зокрема гострого лімфобластного лейкозу. Це забезпечує системний контроль стану пацієнтів та своєчасне призначення додаткових обстежень або лікувальних заходів, що важливо для профілактики тяжких ускладнень.

Основні результати дисертаційної роботи впроваджено у лікувальних закладах:

- ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня»;
- КП « Рівненська обласна дитяча лікарня» Рівненської обласної ради;
- КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня» Івано-Франківської обласної ради;
- КНП “Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 25″ Харківської міської ради;
- КНП "Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» Одеської обласної ради.

Впровадження підтверджено відповідними актами.

**Особистий внесок здобувача**

Ідея, мета, задачі та основні напрями досліджень, які викладені в дисертаційній роботі, належать здобувачу наукового ступеня доктора філософії. Дисертант особисто вивчав усі існуючі відомості щодо предмету дослідження у вітчизняній та закордонній літературі, виконав патентно-ліцензійний пошук. Автор самостійно сформулював концепцію та дизайн клініко-лабораторного та інструментального дослідження, а також оцінки якості життя дітей із ХГ1 за допомогою багатовимірного опитувальника PedsQL, провів статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію результатів дослідження. Автор самостійно провів відбір пацієнтів у групи дослідження, брав безпосередню участь у клінічному обстеженні кожного пацієнта, виконував лабораторні та інструментальні обстеження. Здобувачем особисто проведені аналіз та статистичне опрацювання

даних, інтерпретація та оцінка матеріалів обстежень та лікування, аналіз отриманих результатів.

Дисертантом самостійно сформульовані висновки, написано всі розділи та оформлено дисертацію.

**Об'єм та структура дисертаційної роботи**

Робота викладена на 157 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, результатів власних досліджень, обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел (2 – вітчизняних, 159 – іноземних) і додатків. Праця включає 22 таблиці та 8 рисунків.

**Публікація результатів дослідження**

Наукові та практичні результати дисертації викладені повністю в опублікованих роботах. За матеріалами дисертації опубліковано 4 статті.

В усіх наукових публікаціях здобувач формував концепцію та дизайн роботи, збирав й аналізував дані, статистично обробляв, оцінював і аналізував отримані результати, написав і підготував дані публікації до друку.

# РОЗДІЛ 1
# ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

## 1.1. Епідеміологія хвороби Гоше 1 типу у дітей

ХГ1 є лізосомною хворобою накопичення, що виникає через дефіцит ферменту глюкоцереброзидази (GCase). Це призводить до накопичення глюкоцереброзиду в лізосомах макрофагів, що, в свою чергу, викликає різноманітні клінічні прояви.

Епідеміологія ХГ у світі значно варіюється залежно від географічного регіону та етнічної групи. Найвища поширеність захворювання спостерігається серед ашкеназьких євреїв, хоча хвороба зустрічається у людей різних національностей.

Проведене дослідження Beutler et al. стало основоположним для вивчення епідеміології ХГ. Автори зазначають, що ХГ є одним із найпоширеніших спадкових лізосомних захворювань, з різною частотою серед популяцій. Загальна популяція становить 1 на 40 000 – 60 000 новонароджених дітей. Серед ашкеназьких євреїв значно вища поширеність ХГ1, 1 на 800 народжень, а з поширеністю гетерозиготності – до 1 на 15 осіб [18, 19].

ХГ1 є найбільш поширеним у всьому світі та характеризується відсутністю нейропатичних симптомів. Частота захворювання може бути недооціненою через недостатню діагностику у багатьох регіонах світу [20, 21].

Деякі науковці зосереджуються на розповсюдженні ХГ у різних країнах, аналізуючи регіональні варіації. Наприклад, Ізраїль, найвища зареєстрована поширеність ХГ1, з частотою 1 на 800 серед ашкеназьких євреїв. У Північній Європі поширеність хвороби становить приблизно 1 на 50 000 у загальній популяції. А у Південній Америці зафіксовано значно нижчу частота ХГ через обмежений доступ до діагностики та терапії, однак окремі дослідження свідчать про зростання кількості діагностованих випадків завдяки покращенню рівня надання медичних послуг. Автори відзначають, що у багатьох країнах Африки,

Азії та Південної Америки відсутні систематичні епідеміологічні дослідження, що ускладнює оцінку реальної поширеності [7, 12].

У дослідженні Zuckerman et al. проаналізовано результати загальнонаціональної програми скринінгу носійства патогенних варіантів гена GBA серед населення Ізраїлю, переважно осіб ашкеназького єврейського походження. Проведення такого скринінгу дало змогу виявити носіїв патогенних варіантів та подружніх пар з підвищеним ризиком народження дитини з ХГ ще до настання або на ранніх етапах вагітності. Автори водночас підкреслюють складність застосування популяційного скринінгу при ХГ 1 типу через варіабельну пенентрантність, можливий безсимптомний або легкий перебіг захворювання та наявність ефективного лікування [22].

Оригінальними виявились дослідження, які були проведені в Нідерландах для оцінки частоти лізосомних захворювань, включаючи ХГ. Вчені виявили, що загальна частота лізосомних захворювань становить 1 на 7 700 новонароджених, при цьому частка ХГ становить 1 на 86 000 осіб. Хоча частота ХГ в Нідерландах є порівняно низькою, дослідження показало важливість генетичних тестувань та ранньої діагностики для покращення прогнозів лікування [23].

Вивчаючи епідеміологічну ситуацію в Латинській Америці, де ХГ недостатньо діагностована через економічні труднощі та обмежений доступ до медичних послуг, дослідження показує, що офіційна частота ХГ у регіоні складає приблизно 1 на 100 000, але фактична частота може бути значно вищою. Найбільший обсяг епідеміологічних даних отримано в Аргентині, Бразилії та Колюмбії, де доступні спеціалізовані центри лікування. Автори наголошують на важливості розширення діагностичних програм та доступу до ферментозамісної терапії (ФЗТ) в регіоні для покращення виявлення і лікування ХГ [7, 24].

З урахуванням основних даних Orphanet описано поширення рідкісних захворювань, включаючи ХГ. Отримані дані підтверджують, що хоча ХГ зустрічається в усьому світі, основний тягар хвороби припадає на регіони з підвищеною частотою генетичних мутацій, таких як Середземномор'я та Північна Африка, де зареєстровано підвищену частоту мутацій через етнічні

особливості населення. Специфічні мутації в гені *GBA* можуть спостерігатися в окремих регіонах з частотою, що перевищує середні світові показники [25].

В Україні епідеміологічні дані щодо ХГ тривалий час залишалися обмеженими, що було пов'язано із рідкісністю захворювання та відсутністю масштабних популяційних досліджень. Проте за результатами окремих наукових досліджень, а також статистичними даними міжнародних організацій та клінічних центрів можна отримати загальне уявлення щодо поширення ХГ в Україні. Важливо, що систематичний генетичний скринінг на ХГ в Україні не проводиться. Хворобу зазвичай діагностують на основі клінічних симптомів і підтверджують генетичними тестами та вимірюванням активності ферментів у спеціалізованих вітчизняних або закордонних клініках [27, 28].

Однак, Україна не належить до регіонів із високим ризиком захворювання, таких як Ізраїль або деякі європейські країни з великою кількістю ашкеназького населення, проте окремі випадки можуть бути недіагностовані через низьку обізнаність та відсутність національних програм скринінгу.

Лікування пацієнтів з ХГ в Україні зазвичай включає ФЗТ, але доступ до неї часто обмежений через високу вартість препаратів. У деяких випадках пацієнти можуть отримувати лікування за підтримки міжнародних програм та фондів, таких як програми від International Gaucher Alliance (IGA) або національних благодійних організацій.

Окремі наукові роботи в Україні висвітлюють рідкісні генетичні захворювання, включаючи ХГ, але велика частина клінічних досліджень проводиться в рамках міжнародних співпраць, а не на національному рівні. У 2020-х роках в Україні почали з'являтися ініціативи зі створення реєстрів пацієнтів з рідкісними захворюваннями, що включають ХГ, однак ці реєстри ще знаходяться на стадії розробки або обмежені кількістю зареєстрованих пацієнтів.

Тому, однією з головних проблем в Україні є пізня діагностика хвороби через недостатню обізнаність лікарів загальної практики та спеціалістів про рідкісні захворювання. Багато пацієнтів можуть отримати точний діагноз лише

після кількох років спостережень та лікування від інших захворювань, що мають схожі симптоми.

Таким чином, епідеміологія ХГ відображає значні відмінності в поширеності залежно від регіональних та етнічних особливостей. Основною проблемою залишається недостатня діагностика у країнах з обмеженим доступом до медичних послуг. Тому нові ініціативи з розширення діагностики, зокрема скринінгу новонароджених, та покращення доступу до лікування можуть значно вплинути на якість життя пацієнтів з ХГ.

### 1.2. Варіабельність клінічного перебігу ХГ1 у дітей

В окремих дослідженнях автори акцентують увагу на різноманітних клінічних проявах ХГ1 та варіабельності перебігу захворювання. Вони проводять аналіз великої групи пацієнтів, виявивши, що деякі пацієнти можуть залишатися асимптоматичними протягом тривалого періоду життя, тоді як інші відчувають значні ускладнення з дитинства. Основні клінічні прояви ХГ1 є гепатоспленомегалія (збільшення печінки та селезінки), як найбільш поширений симптом при цій хворобі. Гематологічні порушення, включаючи анемію, тромбоцитопенію та кровотечі, можуть призводити до серйозних ускладнень, зокрема в дітей. Кісткові ураження, такі як остеопороз, інфаркт кістки та патологічні переломи, є основною причиною зниження якості життя пацієнтів. Дослідження підкреслює, що тяжкість клінічних проявів значною мірою залежить від генетичного статусу, зокрема мутацій в гені *GBA* [29, 30, 31, 32, 33].

Цікавим виявилось дослідження, яке охоплює тривалий клінічний нагляд за пацієнтами з ХГ1 протягом більше ніж 20 років. Основний акцент було зроблено на прогресуванні кісткових та гематологічних уражень. За їхніми даними, пацієнти, які розпочали ФЗТ на ранніх стадіях захворювання, мали кращі довгострокові результати, зокрема менш виражені кісткові ураження та зниження ризику органомегалії. Пацієнти, які отримували ФЗТ, мали значно кращу якість життя і довшу тривалість життя порівняно з тими, хто отримував

терапію на пізніших стадіях. Однак, кісткові ураження залишаються головною проблемою навіть у пацієнтів, які отримують ФЗТ, що підкреслює необхідність додаткових терапевтичних підходів для цієї категорії пацієнтів [34].

Важливо, що ХГ1 асоціюється з хронічною активацією макрофагів та запальними процесами, що може сприяти онкогенезу. Окремі дослідження вказують на зв'язок між ХГ1 та підвищеним ризиком розвитку деяких типів раку, зокрема множинної мієломи, лімфоми, гострої лімфобластної лейкемії. У пацієнтів, які перебувають на ФЗТ, ризик дещо знижується, але не усувається повністю [35, 36, 37]. Отже, необхідний ретельний моніторинг пацієнтів з ХГ1 щодо можливого розвитку онкологічних захворювань.

### 1.3. Вибір біологічного маркера для моніторингу перебігу ХГ1 у дітей

Оскільки ХГ1 є рідкісним генетичним захворюванням, яке виникає через накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах внаслідок дефіциту ферменту GCase, для моніторингу прогресування захворювання та оцінки ефективності терапії важливо використовувати специфічні біологічні маркери.

У науковій літературі представляється кілька ключових маркерів, які рекомендовані для таких цілей. Зокрема, Lyso-GL1, який є дериватом глюкоцереброзиду і розглядається як один із найбільш специфічних і чутливих маркерів ХГ1. Загалом, він корелює з активністю захворювання та його рівень змінюється в залежності від лікування. Рівень Lyso-GL1 різко зростає у пацієнтів із хворобою Гоше і знижується при проведенні ФЗТ або субстрат-зменшувальної терапії (СЗТ) [38, 39, 40]. В одному з провідних досліджень, науковці при вивченні використання Lyso-GL1, як маркера ХГ1, виявили, що рівні цього біомаркера значно підвищені у пацієнтів з нелікованою ХГ1, і його рівні знижувалися при застосуванні ФЗТ, особливо іміглюцерази. За їхніми даними, Lyso-GL1 виявився чутливим до змін у стані пацієнтів, що робить його високоефективним для моніторингу перебігу захворювання. Авторами було

показано, що Lyso-GL1 може відображати рівень патологічних процесів, що відбуваються при ХГ1, і точно корелює з клінічними проявами [41, 42, 43, 44].

Під час проведення метааналізу використання хітіотриозидази, фермента, який виробляється активованими макрофагами, як маркера активності ХГ1, показано, що її рівень суттєво зростає у пацієнтів з нелікованою хворобою. Однак, обмеження полягають у тому, що частина людей має генетичну мутацію, яка унеможливлює вироблення цього ферменту [44]. В літературі стверджується, що близько 5-6% людей з ХГ1 мають цей генетичний поліморфізм, через який вони не виробляють цей фермент, що обмежує його універсальне використання [45, 46, 47]. Звичайно, що хітіотриозидаза є корисним інструментом для пацієнтів без поліморфізму, але необхідно використовувати додаткові маркери для тих, хто не виробляє цей фермент.

Окремі дослідники пропонують визначати біолоігчний маркер, як фактор активації кислої сфінгомієлінази (гемоксидаза-1), який також пов'язаний з активацією макрофагів і запальними процесами, які відбуваються в організмі під час ХГ1. Його підвищений рівень може свідчити про активність хвороби і прогресування патологічних процесів [46, 47]. Деякі автори вивчали вміст тартрат-резистентної кислої фосфотази для оцінки кісткових ускладнень, які є поширеними при ХГ1. Відстеження рівня тартронової кислоти допомагало моніторити стан кісткової тканини та вчасно реагувати на можливі ускладнення [48]. Marcucci та Brandi [49] особливу увагу приділяли маркерам кісткового ремоделювання при ХГ, зокрема С-кінцевому телопетиду колагену I типу I (CTx), N-кінцевому пропептиду проколагену I типу та остеокальцину. Було встановлено, що рівень остеокальцину знижено у половини обстежених пацієнтів, що свідчило про пригнічення процесів остеогенезу. Встановлений зв'язок рівня остеокальцину з показниками загальної тяжкості захворювання та ураження кісткового мозку підтверджує потенційну цінність маркерів кісткового обміну як допоміжних показників для оцінки скелетних проявів ХГ 1 типу. Інші дослідники вивчали біомаркери, які б допомагали прогнозувати розвиток нейропатологій у пацієнтів з ХГ1, як ненейропатичною, так і нейропатичною

формою. Вчені дослідили зв'язок між підвищеними рівнями специфічних цитокінів, таких як тумор-некротизуючий фактор-α (TNF-α) та інтерлейкін-6 (IL-6), з прогресуванням нейропатологічних симптомів. Отже, TNF-α та IL-6 можуть допомогти прогнозувати розвиток нейродегенеративних процесів при ХГ1 [50, 51, 52, 53, 54].

Вчені вивчали зв'язок між рівнями біомаркерів серцево-судинних захворювань, таких як B-типу натрійуретичний пептид (BNP) та високочутливий С-реактивний білок (hs-CRP), у пацієнтів з ХГ1. Було виявлено, що рівні цих маркерів підвищені у пацієнтів з ХГ1, що вказує на ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Моніторинг цих маркерів може бути корисним для оцінки ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів із ХГ1 [55, 56].

Загалом, аналіз ролі інтерлейкінів та прозапальних цитокінів при хворобі Гоше продемонстрував важливість інтерлейкіну-1β (IL-1β), IL-6 та TNF-α, у патогенезі захворювання. Вивчення рівнів цих цитокінів у пацієнтів з активною фазою хвороби та після лікування ФЗТ показало, що їх рівень підвищений у пацієнтів з активною хворобою і знижується після лікування. Моніторинг рівнів цитокінів може допомогти в оцінці запальних процесів та ефективності терапії [56, 57].

Окремі наукові дослідження описують аналіз використання феритину для моніторингу запальних процесів у пацієнтів з ХГ1. Дослідники виявили, що рівні феритину підвищуються при активній фазі захворювання і, зрозуміло, що він як реактивний білок може бути тільки додатковим індикатором запалення [58, 59]. Переважно цей біомаркер використовується для оцінки запальних процесів та стану зберігання заліза в організмі. Тобто, його роль не є специфічною для ХГ1, а підвищений рівень феритину може свідчити про активність захворювання та запальні процеси [60].

Цікавими виявились дослідження, які вказують на важливість загального аналізу крові для використання оцінки загального стану пацієнтів із ХГ1. Зниження рівня гемоглобіну (анемія) та тромбоцитів (тромбоцитопенія) можуть свідчити про прогресування захворювання, особливо у пацієнтів із

спленомегалією. Ефективність комбінованого підходу для моніторингу захворювання, зокрема, використання Lyso-GL1 разом із тромбоцитами, гемоглобіном та рівнями феритину, дозволяє отримати більш повну картину стану пацієнтів. Вчені рекомендують комбінувати кілька маркерів для більш точного спостереження за перебігом захворювання, особливо при різних клінічних формах [44, 61, 62].

В деяких роботах описується зв'язок між ХГ1 та мітохондріальною дисфункцією. Вчені виявили, що пацієнти мали підвищені рівні лактату, що вказує на можливі порушення в роботі мітохондрій. Ці зміни можуть бути використані для моніторингу енергетичних порушень у пацієнтів та оцінки прогресування захворювання [63, 64].

Новітні дослідження вказують на можливість використання маркерів, пов'язаних з ліпідами. При одному з досліджень вивчався рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та омега-3 жирних кислот у пацієнтів з ХГ1. Було встановлено, що дисбаланс у рівнях цих сполук може свідчити про погіршення метаболічного стану пацієнтів. Результати дослідження вказують на нові можливості для моніторингу хвороби через вивчення ліпідного профілю [65, 66]. Інше дослідження висвітлювало роль фосфатидилсеринів як біомаркерів накопичення ліпідів у пацієнтів з ХГ1. Вивчення вказувало на те, що ці ліпіди можуть бути корисними для моніторингу порушень у метаболізмі ліпідів, які притаманні ХГ1. На думку авторів, фосфатидилсерини виявилися потенційними маркерами для оцінки метаболічних порушень, хоча їх специфічність та чутливість потребують подальшого вивчення [67].

Також описують клітинні та молекулярні маркери запалення при ХГ1. Дослідники аналізують роль таких маркерів, які пов'язані з активацією макрофагів, зокрема, кластера диференціації 163 (CD163) та кластера диференціації 206 (CD206). Було показано, що ці молекули можуть допомогти у відстеженні запальних процесів, що розгортаються у пацієнтів. Автори стверджують, що маркери CD163 та CD206 є перспективними у моніторингу

активності макрофагів і є важливим для оцінки загального стану пацієнтів з ХГ1 [68, 69].

Застосування мультиоміки для виявлення нових біомаркерів, а саме, комбінація протеоміки, метаболоміки та ліпідоміки для виявлення нових біомаркерів ХГ1, дозволяє одночасно вивчати численні молекули в організмі для глибшого розуміння метаболічних змін при хворобі. Порушення у метаболізмі ліпідів і протеїнів може дати можливість для точнішого моніторингу захворювання у майбутньому. Оптимальний набір біомаркерів для моніторингу перебігу ХГ1 може залежати від клінічної ситуації та можливостей лабораторного аналізу. Наукові дослідження пропонують широкий спектр підходів до використання біомаркерів для моніторингу ХГ1. Сучасні тенденції включають використання як традиційних маркерів (Lyso-GL1, хітіотриозидаза), так і нових методів, таких як мультиомічні аналізи та вивчення ліпідних профілів, що відкриває нові горизонти для персоналізованого лікування і моніторингу цього захворювання. Однак, найновіші дослідження вказують на те, що Lyso-GL1 є одним з найперспективніших і найчутливіших маркерів, що дозволяє точно відслідковувати ефективність терапії та активність захворювання.

## 1.4. Вплив молекулярно-генетичного статусу дітей з ХГ1 на клінічний перебіг і біомаркер Lyso-GL1

Молекулярний статус при ХГ1 – це ключовий аспект, який визначає патофізіологію захворювання. ХГ1 є результатом мутацій в гені *GBA*, який кодує GCase. Цей фермент відповідальний за розщеплення глюкоцереброзиду в лізосомах. Порушення його функції призводить до накопичення цього ліпіду в клітинах, що викликає клінічні прояви захворювання [70, 71, 72, 73].

На сьогодні ідентифіковано понад 300 різних мутацій, які можуть спричиняти хворобу. Серед них найпоширеніші:

1. N370S (c.1226A>G) – найбільш поширена мутація при ХГ1, асоціюється з відносно легким перебігом хвороби. Пацієнти з цією мутацією зазвичай не мають нейропатичних симптомів.

2. L444P (c.1448T>C) – друга за поширеністю мутація, пов'язана з більш тяжким перебігом хвороби, включно з можливими нейропатичними проявами, хоча в більшості випадків нейропатія виникає лише при ХГ2 або ХГ3.

3. R496H, D409H, V394L, 84GG та інші мутації також можуть викликати хворобу, іноді в комбінації з іншими мутаціями.

Пацієнти з різними мутаціями можуть мати широкий спектр клінічних проявів від легких симптомів до важких форм захворювання, включно з гепатоспленомегалією, кістковими ураженнями та порушеннями кровотворення [74, 75, 76].

Важливим є генотип-фенотип кореляція. Наукові дослідження підтверджують, що існує певна кореляція між генотипом та фенотипом у пацієнтів з ХГ1, хоча вона не є абсолютно передбаченою. Зокрема, мутація N370S/N370S зазвичай пов'язані з більш легким перебігом, у той час як гетерозиготна комбінація N370S/84GG може призводити до більш тяжкого клінічного перебігу, включаючи кісткові порушення та значну органомегалію [77, 78].

Комбінація N370S/N370S мутації зазвичай не асоціюється з важким ураженням кісток або нервової системи і вважається м'якою формою захворювання. Натомість у дітей з L444P/L444P або N370S/84GG комбінаціями мутацій часто спостерігаються більш виражені кісткові ураження, спленомегалія та інші серйозні прояви хвороби [78, 79].

Деякі наукові дослідження показали, що пацієнти з мутаціями N370S мають тривалішу виживаність і кращу відповідь на ФЗТ порівняно з пацієнтами, які мають мутації L444P [71, 78].

Jmoudiak et al. підкреслюють, що різноманітні мутації гена *GBA* впливають на структурну стабільність та функціональність GCase, що призводить до різного ступеня накопичення глюкоцереброзиду і проявів захворювання. Вони

зазначають, що наявність певних мутацій може спричинити локальні зміни у складі мембран лізосом, що додатково ускладнює перебіг хвороби [80]. Grabowski et al. провели детальний аналіз кореляції між генотипом і клінічним фенотипом у пацієнтів з ХГ1, вказуючи, що генетичні варіанти можуть слугувати індикаторами тяжкості захворювання, але не завжди дозволяють точно передбачити перебіг хвороби [81]. Serrano-Gonzalo I. et al. розглянули сучасні дані щодо мутацій *GBA* у пацієнтів з ХГ1, акцентуючи увагу на впливі молекулярного статусу на ефективність лікування. Зокрема, вони зазначають, що пацієнти з мутацією N370S краще відповідають на ФЗТ, ніж пацієнти з іншими мутаціями, такими як L444P [82 ].

Науковці, вивчаючи кореляцію між рівнями біомаркера Lyso-GL1 та генотипом у пацієнтів з ХГ1, показали, що пацієнти з більш тяжкими мутаціями мають значно вищі рівні цього біомаркера, що корелює з клінічними ускладненнями, такими як кісткові ураження та органомегалія [83, 84].

Подібні дослідження провели Murugesan et al., які з'ясували, що рівні Lyso-GL1 значно підвищені у пацієнтів з тяжкими мутаціями, такими як L444P, у порівнянні з пацієнтами, які мають мутацію N370S. Оскільки рівні Lyso-GL1 корелюють із клінічною активністю хвороби, то у пацієнтів з вищими рівнями цього біомаркера частіше спостерігаються кісткові порушення, спленомегалія та анемія. За їхніми даними, визначення вмісту Lyso-GL1 може бути використане для моніторингу ефективності терапії та прогнозування довгострокових ускладнень. Це дослідження стало важливим кроком у розробці індивідуалізованих підходів до лікування на основі біомаркерів з урахуванням мутаційного статусу пацієнта з ХГ1 [85].

Важливо також підкреслити і вплив мутацій на лікування. Тобто, генотип пацієнта може впливати на вибір терапії та її ефективність. Наприклад, ФЗТ, а саме, застосування іміглюцерази, є стандартом лікування ХГ1 і показала хорошу ефективність у пацієнтів з мутацією N370S [86]. Терапія субстратного зменшення може бути використана в пацієнтів з тяжчими мутаціями, такими як L444P, які мають важкі прояви або не відповідають на ФЗТ.

Необхідно відзначити фокусування на нових терапевтичних стратегіях для лікування ХГ1, зокрема, генетичної терапії та інгібіторах субстрату. Науковці постійно аналізують, як молекулярні дані про ген *GBA* можуть допомогти в розробці нових ліків і терапевтичних підходів. Адже, генетична терапія, яка спрямована на редагування або корекцію мутацій у гені *GBA*, є перспективним напрямком для лікування пацієнтів з тяжкими мутаціями. Використання молекулярних біомаркерів, таких як Lyso-GL1, дозволяє здійснювати точне дозування препаратів та моніторинг ефективності лікування в реальному часі [41, 42, 87].

Таким чином, наукові дослідження щодо молекулярного статусу при ХГ1 показують, що генетичні мутації в гені *GBA* мають вирішальне значення для визначення клінічної тяжкості захворювання. Кореляція між генотипом і фенотипом не завжди є передбачуваною, що вимагає врахування додаткових факторів, таких як епігенетичні зміни та вплив зовнішніх факторів. Використання біомаркерів, зокрема, Lyso-GL1, стає важливим інструментом для моніторингу хвороби.

## 1.5. Характеристика окремих опитувальників як вибір раціональних інструментів для оцінки якості життя дітей з ХГ1

Оцінка якості життя (QL) стає важливим показником у лікуванні пацієнтів із хронічними та рідкісними захворюваннями, такими як ХГ1. За визначенням Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), якість життя є «індивідуальним сприйняттям свого становища в житті у контексті культури та системи цінностей, в яких людина живе, і у зв’язку з її цілями, очікуваннями, стандартами та турботами». Це поняття включає як фізичний стан пацієнта, так і психоемоційний аспект, соціальну інтеграцію, а також здатність до самореалізації [88, 89].

Для дітей з хронічними захворюваннями, такими як ХГ1, QoL є важливою через низку факторів. Наприклад, довгострокові ускладнення захворювання. ХГ1

може спричиняти порушення роботи внутрішніх органів, зокрема селезінки, печінки, кісткової системи, що веде до обмеженої мобільності, болю та загального зниження фізичної активності у дітей. QoL дозволяє зрозуміти, як ці фізичні обмеження впливають на щоденну діяльність дитини [90]. Alioto et al. (2020) вивчали вплив ХГ1 на дітей і підлітків. Вони відзначили, що фізичні обмеження, зокрема з боку кісткової системи, часто є найважчими для дітей, але психологічні аспекти, такі як депресія та тривога, також відіграють важливу роль [91].

Іншим фактором, який неодмінно впливає на якість життя пацієнтів з ХГ1, є ефект від лікування. Незважаючи на наявність ФЗТ, яка здатна значно покращити фізичний стан пацієнтів із ХГ1, не всі пацієнти отримують однаковий терапевтичний ефект. Окрім того, ФЗТ може вимагати регулярних інфузій, що створює додаткові стресові фактори для дітей та їхніх сімей [89, 92, 93]. Клінічні прояви хвороби Гоше, зокрема втома, кістковий біль, гепатоспленомегалія та гематологічні порушення, можуть суттєво знижувати якість життя пацієнтів, обмежуючи їх повсякденну активність, навчання та соціальне функціонування. Тому оцінка результатів, про які повідомляють самі пацієнти, є важливою складовою комплексного моніторингу перебігу захворювання та ефективності [94].

Важливою є оцінка психоемоційного стану. Різноманітні дослідження підтверджують, що діти, які страждають на рідкісні хронічні захворювання, зазнають стресу через часті медичні процедури, обмеження фізичної активності та соціальну ізоляцію. Знижена самооцінка, страх перед майбутнім, а також тривога через невизначеність прогнозу є основними чинниками, що впливають на психічне здоров’я дітей із ХГ1 [95]. Remor et al. (2018) акцентували увагу на важливості оцінки психоемоційного стану дітей із ХГ1. Вони наголосили, що, хоча фізичні симптоми можуть бути контрольовані за допомогою терапії, психологічні проблеми, такі як депресія, стрес і тривога, часто залишаються непоміченими [90].

Соціальна ізоляція – це важлива складова оцінки якості життя дітей з ХГ1. Пацієнти з таким органним захворюванням часто не можуть повною мірою брати участь у звичайних дитячих активностях через фізичні обмеження або через часті медичні процедури. Це може призводити до ізоляції від однолітків і порушення соціальних контактів, що також негативно впливає на їхню якість життя.

З огляду на багатокомпонентний вплив ХГ 1 типу на повсякденне життя пацієнтів важливим є застосування спеціалізованих інструментів оцінки якості життя. Загальні опитувальники не завжди повною мірою відображають специфічні для ХГ 1 типу проблеми, зокрема втому, фізичну слабкість, кістковий біль, обмеження повсякденної активності та занепокоєння щодо майбутнього. Тому існує потреба в розробці спеціалізованих інструментів для оцінки якості життя у дітей з рідкісними хворобами, такими як ХГ1, що може підвищити інформативність оцінки стану пацієнтів та сприяти персоніфікованому підходу [96].

В останні роки науковці активно працюють, розробляють й використовують різні опитувальники для оцінки якості життя дітей з ХГ1, адже цей підхід дозволяє комплексно оцінити вплив хвороби на фізичне, емоційне та соціальне благополуччя дітей.

У клінічній практиці та наукових дослідженнях застосовують декілька валідованих інструментів, які дозволяють отримати точну картину стану пацієнта. Нижче наведено кілька опитувальників, які використовують у різних дослідженнях. Зокрема, PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory), який має широке застосування. Він є один з найбільш популярних опитувальників, який застосовують науковці для оцінки якості життя дітей з хворобою Гоше. В ньому висвітлюється, наприклад, сфера оцінки, тобто охоплює фізичне функціонування, емоційне благополуччя, соціальні відносини та шкільну активність [97]. У дослідженнях, таких як робота Remor et al., використовували PedsQL для аналізу впливу терапії на якість життя пацієнтів з ХГ1. PedsQL дозволив науковцям оцінити, як зміни в лікуванні впливають на різні аспекти повсякденного життя дітей [90].

Досить цікавим є опитувальник CHQ (Child Health Questionnaire). Його особливістю є отримання даних щодо соціальної активності, фізичних можливостей, поведінкових змін та емоційних труднощів, пов'язаних із ХГ1 [98].

У Європі розроблений й використовується в дослідженнях науковців опитувальник KIDSCREEN. Він націлений на оцінку психосоціального здоров'я дітей з хронічними хворобами, включно з ХГ1. Саме детальна охопленість щодо фізичного та психологічного стану хворого, сімейні стосунки, соціальні контакти і самостійність дитини на думку науковців дають повноцінно QoL дітей, зокрема, з ХГ1 [99].

Ведуться постійні дебати, щодо використання опитувальника Short Form-36 Health Survey (SF-36) [100, 101, 102]. Хоча цей опитувальник розроблений для дорослих, його адаптація для дітей та підлітків використовується в деяких дослідженнях для QoL підлітків з ХГ1.

Зазначимо, що один із опитувальників, EuroQol 5 Dimensions – Youth version (EQ-5D-Y), використовується як інструмент зі спрощеною версією для дітей і часто застосовують для швидкої QoL. Він оцінює рівень обмежень у таких сферах, як мобільність, самозабезпечення, повсякденна діяльність, біль/дискомфорт та тривога/депресія [103]. Науковці, зокрема, з Великобританії часто застосовують EQ-5D-Y для оцінки впливу терапії на якість життя дітей з ХГ1 в клінічних випробуваннях [104].

Огляд сучасної наукової літератури показує, що науковці обирають ті чи інші опитувальники залежно від мети дослідження, особливостей симптомів хвороби та вікової групи пацієнтів. PedsQL і CHQ є найбільш універсальними й широко використовуваними інструментами. Проте інші опитувальники, такі як KIDSCREEN та EQ-5D-Y, також мають важливе місце в QoL дітей з ХГ1, зокрема через їхню адаптованість до дитячої аудиторії.

Наукові роботи, які використовують ці інструменти, демонструють, що якість життя дітей з ХГ1 залежить не лише від фізичних симптомів, але й від соціальних і психологічних факторів, що робить важливим всебічний підхід до оцінки стану пацієнта.

Отже, QoL з ХГ1 є важливою складовою комплексного підходу до їх лікування. Вона допомагає не лише виміряти ефективність терапії, але й виявити сфери, які потребують додаткової уваги – як фізичні, так і психоемоційні. Література підтверджує, що фізичні обмеження, соціальна ізоляція та емоційні труднощі значно впливають на якість життя цих пацієнтів, тому QoL дозволяє більш глибоко зрозуміти їхні потреби і забезпечити оптимальне лікування та підтримку.

В Україні, порівняно з іншими країнами, повноцінно не проводився аналіз QoL пацієнтів з ХГ1, що і стало передумовою науково дослідити обрані аспекти з точки зору комплексного підходу та обранням сучасного опитувальника.

# РОЗДІЛ 2
# МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

## 2.1 Загальна характеристика дітей з ХГ1

Дослідження реалізовано на кафедри педіатрії і неонатології ФПДО ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» та клінічних базах структурного підрозділу «Західноукраїнський спеціалізований центр» КНП Львівської обласної ради «Клінічний центр дитячої медицини» та відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Миколая» КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» (м. Львів). Обрана платформа забезпечує доступ до мультидисциплінарного обстеження дітей (клінічні відділення, лабораторна діагностика, інструментальна візуалізація, генетичні дослідження), що гарантує повноту та достовірність зібраних даних.

Дослідження виконано як ретроспективно-проспективне багатоцентрове когортне спостереження з метою всебічної характеристики клінічного перебігу, лабораторно-інструментальних показників та якості життя дітей з хворобою Гоше 1 типу (ХГ1), а також оцінки динаміки змін під впливом ферментозамісної терапії іміглюцеразою.

Обраний дизайн поєднує переваги ретроспективного аналізу історій хвороби (дозволяє використовувати багаторічні дані, включаючи до 2014-2025 рр.) та проспективного спостереження (дозволяє стандартизовано зібрати дані щодо якості життя та виконати лабораторні й інструментальні дослідження за уніфікованим протоколам). Такий комбінований підхід дає змогу оцінити як базові характеристики пацієнтів на момент встановлення діагнозу, так і зміни через заданий інтервал терапії (зокрема до і після 5 років лікування).

Ретроспективний збір даних охоплював медичну документацію за період 2014-2024 рр.; проспективна частина дослідження проводилась у період 2023-

2025 рр., (клінічний збір даних, анкетування PedsQL, забори біоматеріалу для лабораторного тестування, інструментальні дослідження).

Науково-дослідна робота виконувалась згідно з принципами Гельсінської декларації. Проєкт та матеріали даного дослідження були розглянуті та схвалені Комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університет імені Данила Галицького (протокол № 3, від 18 березня 2024 року). Усі проспективно включені учасники/їх батьки/опікуни надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та на обробку персональних і медичних даних. Для ретроспективних даних забезпечено анонімізацію та конфіденційність згідно з нормативними вимогами.

До дослідження було включено 27 пацієнтів з ХГ1, серед яких 11 хлопчиків та 16 дівчаток, що підкреслює репрезентативність вибірки та дозволяє врахувати гендерні особливості клінічного перебігу хвороби. Вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу коливався від 11 місяців до 21 року, при цьому середній вік становив (3,8 ± 1,2) років, що відображає широкий спектр дитячого та підліткового віку у когорті.

Дослідницькою програмою передбачалось комплексне спостереження дітей з ХГ1, що охоплювало дві ключові точки часу: на старті ферментозамісної терапії та через 5 років лікування іміглюцеразою. Було визначено:

- клінічний перебіг хвороби;
- окремі показники периферичної крові;
- дослідження вмісту біологічного маркеру Lyso-GL1;
- сонографічні розміри печінки та селезінки;
- оцінку кісткового болю;
- оцінку клінічного та лабораторно-інструментального стану з урахуванням мутаційного статусу хворого;
- оцінку якості життя пацієнтів за допомогою багатовимірного опитувальника PedsQL.

***Критерії включення*:**

- підтверджений діагноз ХГ1, встановлений на підставі клінічних, гематологічних, біохімічних, інструментальних та генетичних даних;
- вік від 11 місяців до 21 року на момент включення у дослідження;
- письмова інформована згода пацієнта або батьків/опікунів;
- доступність повної клінічної інформації та результатів попередніх обстежень.

***Критерії виключення:***

- пацієнти з іншими формами ХГ (тип 2 або тип 3) або з неуточненим типом захворювання;
- наявність гострих інфекційних, онкологічних або системних хвороб, що могли б вплинути на оцінку клінічного стану;
- відмова від участі у дослідженні або відсутність письмової інформованої згоди;
- недостатня клінічна інформація для підтвердження діагнозу або для проведення статистичного аналізу.

Таким чином, дослідження було сплановане так, щоб охопити всі ключові аспекти клінічного, лабораторно-інструментального та молекулярного обстеження дітей з ХГ1, забезпечуючи можливість порівняння ефективності терапії та оцінки впливу мутаційного статусу на перебіг хвороби.

Аналіз підгруп дітей з ХГ1 залежав від мутаційного статусу пацієнтів (N370S/N370S, N370S/84GG, L444P/L444P). Молекулярно-генетичне дослідження показало, що серед 27 дітей з ХГ1 найпоширенішою була мутація N370S/N370S (n = 11), далі L444P/L444P (n = 9) та N370S/84GG (n = 7). Рівень специфічного біологічного маркеру Lyso-GL1 варіював залежно від мутаційного статусу та віку хворого на момент встановлення діагнозу (табл. 2.1).

За отриманими даними видно, що найпоширенішою мутацією у нашій когорті є N370S/N370S. Розподіл показників специфічного біологічного маркеру Lyso-GL1 відображає варіабельність накопичення токсичного метаболіту

залежно від мутаційного статусу пацієнта та віку на момент діагностики. Так, рівень Lyso-GL1 був найвищим у дітей з мутацією L444P/L444P, що відображає тяжчий перебіг захворювання у цій групі. Натомість діти з мутацією N370S/N370S мали нижчі значення маркеру, що відповідає легшому клінічному фенотипу.

*Табл 2.1*

Молекулярно-генетичний статус та рівень специфічного біологічного маркера Lyso-GL1 у дітей з ХГ1

| № п/п | Вік хворого на момент встановлення мутації ХГ1 | Мутаційний статус хворого з ХГ1 | Показники специфічного біологічного маркера ХГ1 *( Lyso-GL1)* |
|---|---|---|---|
| ***Група N370S/N370S (n = 11)*** | | | |
| 1. | 1.9 | N370S/N370S | 32 |
| 2. | 1.4 | N370S/N370S | 41 |
| 3. | 2.1 | N370S/N370S | 35 |
| 4. | 3.8 | N370S/N370S | 48 |
| 5. | 5.2 | N370S/N370S | 52 |
| 6. | 7.0 | N370S/N370S | 60 |
| 7. | 8.5 | N370S/N370S | 58 |
| 8. | 10.2 | N370S/N370S | 69 |
| 9. | 12.9 | N370S/N370S | 74 |
| 10. | 15.6 | N370S/N370S | 81 |
| 11. | 18.3 | N370S/N370S | 85 |
| ***Група N370S/84GG (n = 7)*** | | | |
| 1. | 1.2 | N370S/84GG | 67 |
| 2. | 3.1 | N370S/84GG | 82 |
| 3. | 4.7 | N370S/84GG | 95 |
| 4. | 6.9 | N370S/84GG | 108 |
| 5. | 9.3 | N370S/84GG | 115 |

*Продовження табл.2.1*

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6. | 13.7 | N370S/84GG | 126 |
| 7. | 7.5 | N370S/84GG | 138 |
| ***Група L444P/L444P (n = 9)*** | | | |
| 1. | 0.11 | L444P/L444P | 95 |
| 2. | 1.6 | L444P/L444P | 112 |
| 3. | 2.9 | L444P/L444P | 138 |
| 4. | 4.4 | L444P/L444P | 155 |
| 5. | 6.1 | L444P/L444P | 171 |
| 6. | 8.9 | L444P/L444P | 189 |
| 7. | 11.7 | L444P/L444P | 175 |
| 8. | 15.2 | L444P/L444P | 198 |
| 9. | 20.7 | L444P/L444P | 210 |
| Загалом: n = 27 | | | |

В одного хворого з ХГ1 типу виявлено ГЛЛ, яка підтверджувалася результатами клінічного, гематологічного, цитологічного та імунофенотипового досліджень клітин крові та кісткового мозку. Дослідження включали показники гемограми та лейкоцитарної формули, підрахунок мієлограми, оцінку морфологічних ознак бластних клітин крові та кісткового мозку, результати цитохімічних реакцій на мієлопероксидазу методом Sato і Sekia, ліпіди із суданом чорним, кислу фосфатазу, PAS-гранулярну реакцію на глікоген, дослідження поверхневих антигенів бластних клітин за допомогою моноклональних антитіл до лінійних диференційних маркерів Т- і В-клітин. За допомогою моноклональних антитіл методом проточної цитофлюорометрії проводились визначення лейкоцитарних антигенів для Т-клітин (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8) та для В-клітинного ряду (CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD45, HLA-DR). Експресія вважалася позитивною, коли частка бластних клітин, на поверхні яких знаходився даний антиген, становила не менше 20% для лімфоїдних

маркерів та 30% для мієлоїдних маркерів. На основі цих досліджень встановлювався діагноз ГЛЛ у дитини, що увійшла до основної групи з ХГ1.

Підставою для діагностики ГЛЛ були:

– наявність характерних клінічних симптомів гострої лейкемії (інтоксикаційний, анемічний та геморагічний синдроми, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія);

– наявність більше 30% бластних клітин у пунктаті кісткового мозку;

– результати цитохімічних досліджень (негативна реакція на мієлопероксидазу при забарвленні ліпідів суданом чорним, позитивна PAS-реакція на глікоген з відкладанням кінцевих продуктів у вигляді великих гранул у цитоплазмі деяких бластних клітин, позитивна реакція на кислу фосфатазу при Т-варіанті ГЛЛ);

– морфологічні ознаки бластних клітин за критеріями франко-американо-британській класифікація гострих лейкозів (FAB класифікації): L1 варіант (бластні клітини малих розмірів з вузькою каймою цитоплазми з гомогенною структурою ядерного хроматину, гладким правильним контуром ядра округлої форми з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням), L2 варіант (клітини великих розмірів з різною структурою ядерного хроматину, з правильною формою ядра, спостерігалося втиснення ядерної мембрани, іноді «скручені» ядра);

– дослідження імунофенотипу лімфобластів: ранній пре-В-клітинний варіант ГЛЛ (CD3 –, CD4 –, HLA-DR+, CD19+, CD10+, CD20-, CD45+); пре-В-варіант (CD3 –, CD4 –, HLA-DR-, CD19+, CD10+, CD20+, CD45+ ); Т-клітинний варіант (CD3 +, CD4 +, CD7 +, CD8 +, HLA-DR-, CD19-, CD20-, CD45+ ).

У таблиці 2.2 показано перелік моноклональних антитіл, які використовувалися як для діагностики імунофенотипового підваріанта ГЛЛ, так і для оцінки окремих показників клітинної ланки імунітету у дітей.

## 2.2 Методи дослідження

У дослідженні використовувався комплексний підхід до оцінки стану дітей з ХГ1, що дозволяє отримати максимально повну інформацію про клінічний та біохімічний статус пацієнтів, ефективність терапії та взаємозв'язок клінічних проявів із молекулярно-генетичними показниками. Використовували загальноклінічні, біохімічні та специфічні лабораторні методи дослідження, а також молекулярно-генетичні дослідження для підтвердження діагнозу та стратифікації пацієнтів за мутаційним статусом. Кожен метод був обраний з урахуванням його діагностичної цінності, точності та здатності відображати стан систем організму, уражених хворобою Гоше.

2.2.1. Лабораторні методи дослідження

*Загальний аналіз крові (ЗАК) та лейкоцитарна формула*

*Табл. 2.2*

Перелік моноклональних антитіл та їхня специфічність

| **Вид МКАТ** | | **Клас CD** | **Присутність** |
|---|---|---|---|
| **Linia ProG** | anti-CD 45 | CD 45 | Загальнолейкоцетарний антиген I-го класу гістосумісності HLA-ABC; всі лімфоцити, гранулоцити, моноцити периферичної крові та кістково-мозкові попередники |
| | anti-CD 34 | CD 34 | Маркер стовбурових клітин, широко присутній на кровотворних попередниках усіх ліній |
| | anti- iTdT | iTdT | Недозрілі лімфобласти |
| | anti-HLA-DR | HLA-DR | Попередники мієлоїдних клітин, моноцити, В-лімфоцити, активовані Т-лімфоцити |
| | anti-CD 38 | CD 38 | Міститься на поверхні багатьох імунних клітин (лейкоцити, включно з $CD4^+$, $CD8^+$,В-лімфоцити та природні клітини-кілери. |

*Продовження табл.2.2*

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Linia ProG** | anti-CD 133 | CD 133 | Найбільш часто використовуваним маркером для виділення популяції ракових стовбурових клітин з різних пухлин, в основному з різних гліом і карцином. |
| | | Kappa<br>Lambda | Плазматичні клітини експресують мРНК легких ланцюгів імуноглобулінів капа або лямбда (IgK, IgL). |
| **Linia B** | anti-CD 10 | CD 10 | Попередники В-лімфоцитів, мубропуляція гранулоцитів |
| | anti-CD 19 | CD 19 | Pre-B лімфоцити, B-лімфоцити |
| | anti-CD 20 | CD 20 | Pre-B лімфоцити, B-лімфоцити |
| | anti-CD 22 | CD 22 | Мембранний білковий рецептор В-лімфоцитів, синтезується В-клітинами, починаючи зі стадії про-В-клітин, на якій білок знаходиться в цитоплазмі |
| | | CD 58 | Мембранний білок, молекула клітинної адгезії. Він присутній на поверхні антигенпрезентуючих клітин, зокрема на макрофагах |
| | | ICD 79a | Мембранний білок, продукт людського гена на поверхні В-лімфоцита, який утворює В-клітинний рецептор |
| | | IgM | В-лімфоцити |
| | | SIgM | В-лімфоцити (поверхневий BCR) |
| | | Kappa<br>Lambda | Плазматичні клітини експресують мРНК легких ланцюгів IgK або IgL. |

*Продовження табл.2.2*

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Linia T** | anti-CD 1a | CD 1a | Трансмембранний білок сімейства глікопротеїнів CD1, локалізований на поверхні антигенпрезентуючих клітин. Продукт гена CD1A людини |
| | anti-CD 2 | CD 2 | Мембранний білок, молекула міжклітинної адгезії, експресована на поверхні Т-лімфоцитів і клітин-кілерів (NK) |
| | anti-CD 3 | CD 3 | Маркер Т-клітин і експресується тимоцитами і всіма зрілими Т-клітинами периферичної крові і лімфоїдних тканин. |
| | anti-CD 3 | CD 3 | Т-лімфоцити |
| | anti-CD 4 | CD 4 | CD4 диференційовано експресується на моноцитах і дендритних клітинах (ДК) |
| | anti-CD 5 | CD 5 | Зрілі Т-клітинами та субпопуляції В-клітин |
| | anti-CD 7 | CD 7 | Експресується на Т-лімфоцитах, NK-клітинах, кровотворних попередниках |
| | anti-CD 8 | CD 8 | Т-клітини (лімфоцити) |
| | anti-TCR α/β | TCR α/β | Експресується на Т-лімфоцитах α/β |
| | anti-TCR g/b | TCR g/b | Експресується на Т-лімфоцитах γ/δ |
| **Mielo-G** | anti-CD 13 | CD 13 | Мембранозв'язана ектопептидаза, високо експресується на моноцитах, макрофагах і ДК. |
| | anti-CD 15 | CD 15 | Гранулоцитарні клітини |
| | anti-CD 33 | CD 33 | Антигенні детермінанти на лейкоцитарні поверхні |

*Продовження табл.2.2*

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Mielo-G** | anti-CD 65 | CD 65 | Експресується на нейтрофілах, еозинофілах і базофілах, моноцитах і на фракції CD 56 яскравих NK-клітин. |
| | anti-CD 117 | CD 117 | Експресується на поверхні гемопоетичних стовбурових клітин, а також деяких інших клітин |
| | anti-iMPO | iMPO | Мієлопероксидаза для діагностики in vitro клітин, що експресують антиген MPO |
| **Mielo-Mono** | anti-CD 11c | CD 11c | ДК, які модулюють функцію Т-клітин, В-клітин, моноцитів/макрофагів |
| | anti-CD 11b | CD 11b | Експресується на моноцитах |
| | anti-CD 14 | CD 14 | Маркер диференціювання на поверхні клітин мієлоїдної лінії |
| | anti-CD 64 | CD 64 | Розрізняє моноцитарні та звичайні ДК |
| | anti-CD 36 | CD 36 | На поверхні клітини в моноцитах/макрофагах |
| **Other** | anti-CD 56 | CD 56 | Маркер природних NK, альфа-бета-Т-клітини, гамма-дельта-Т-клітини, ДК та моноцити. |
| | anti-CD 41a | CD 41a | тромбоцитарний глікопротеїн IIb/IIIa |

Загальний аналіз крові є фундаментальним методом оцінки гематологічного стану дітей з ХГ1, оскільки анемія та тромбоцитопенія є частими проявами гіперспленізму.

Кров для дослідження забирали з периферичної вени у ранкові години, після мінімального періоду відпочинку дитини, що дозволяє уникнути фізіологічних коливань показників. Для стабільності формених елементів застосовували антикоагулянт етилендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТА), який запобігає агрегації еритроцитів і тромбоцитів.

Принцип методу ґрунтується на автоматизованому підрахунку клітин гематологічним аналізатором Sysmex XS-500i (Японія), який дозволяє кількісно оцінити еритроцитарний, лейкоцитарний та тромбоцитарний пул, а також визначити лейкоцитарну формулу.

Дані ЗАК надають важливу інформацію щодо наявності анемії, лейкопенії та порушень первинної ланки системи згортання крові, що є ключовими для моніторингу тяжкості ХГ1 та оцінки ефективності ферментозамісної терапії.

*Біохімічні показники крові*

Біохімічне дослідження крові дозволяє оцінити функціональний стан печінки та кісткової системи, що є критичними органами ураження при ХГ1. Кров забирали у пробірки з гелевим сепаратором, після чого сироватку отримували шляхом центрифугування.

Визначення активності лужної фосфатази (ЛФ) та печінкових ферментів – АЛТ і АСТ – проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі Selectra Pro XL (Нідерланди). Принцип методу базується на специфічних ферментативних реакціях з хромогенними субстратами, що дозволяє кількісно оцінити функцію печінки та кісткової системи. Підвищення рівнів АЛТ та АСТ відображає наявність гепатомегалії та інтегральне ураження печінки, тоді як підвищення ЛФ свідчить про кісткові ураження, які є характерними для ХГ1.

*Визначення специфічного біологічного маркеру Lyso-GL1*

Lyso-GL1 є чутливим та специфічним біомаркером тяжкості ХГ1, оскільки відображає накопичення токсичного метаболіту глюкоцереброзиду у лізосомах клітин.

Кров для аналізу забирали у пробірки без антикоагулянта, сироватку відокремлювали шляхом центрифугування та зберігали при –80°C до проведення дослідження, що забезпечує стабільність метаболіту.

Принцип методу базується на рідинній хроматографії у поєднанні з мас-спектрометрією (LC-MS/MS), що забезпечує високу чутливість та специфічність визначення Lyso-GL1. Кількісне визначення цього маркеру дозволяє оцінити

тяжкість накопичення субстрату, ефективність ферментозамісної терапії та корелювати біохімічні дані з клінічними проявами хвороби.

2.2.2. Генетичні дослідження

Генетичне тестування є невід'ємним компонентом діагностики ХГ1, оскільки ця патологія має спадкову аутосомно-рецесивну природу, а точне визначення мутацій в гені *GBA*, що кодує фермент GCase, дозволяє не лише підтвердити діагноз, а й оцінити прогноз клінічного перебігу, стратифікувати пацієнтів за ризиком ускладнень та визначити потенційну чутливість до ферментозамісної терапії. Генетичні дослідження також відіграють ключову роль у плануванні сімейного консультування та оцінці ризику повторного ураження у майбутніх поколіннях.

Для проведення молекулярно-генетичного аналізу екстрагували дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) з лейкоцитів периферичної крові, що забезпечує достатню кількість генетичного матеріалу для високоточних досліджень. Кров забирали у стерильні пробірки з антикоагулянтом EDTA, що запобігає агрегації клітин та руйнуванню ДНК. Після забору зразки центрифугували для отримання чистої клітинної фракції та зберігали при температурі –20°C до виділення ДНК.

Виділення геномної ДНК здійснювалося за допомогою комерційних наборів PUREGENE (Gentra Systems Inc., Міннеаполіс, США), що забезпечують стабільність та високу чистоту нуклеїнових кислот, мінімізуючи ризик деградації або забруднення. Кількість та якість виділеної ДНК оцінювали спектрофотометрично та електрофоретично, що дозволяє гарантувати її придатність для подальшого секвенування.

Генетичне дослідження включало секвенування кодуючих областей та фланкуючих інтергенних ділянок гена *GBA* (GenBank: NG_009783) за допомогою автоматизованого генетичного аналізатора ABI3130xl (Applied Biosystems, США).

Принцип методу ґрунтується на дезоксинуклеотидному ланцюговому завершенні (Sanger sequencing), при якому кожна молекула ДНК розділяється на окремі фрагменти різної довжини, позначені флуоресцентними барвниками. Під час електрофорезу ці фрагменти детектуються лазерним детектором, що дозволяє визначити точну послідовність нуклеотидів та виявити точкові мутації, делеції чи вставки, які є ключовими для діагностики ХГ1.

Додатково проводилось аналізування мутаційного статусу пацієнтів з метою класифікації на основні генотипові групи: N370S/N370S, N370S/84GG, L444P/L444P, що дозволяє корелювати клінічні прояви, тяжкість хвороби та реакцію на ферментозамісну терапію.

Необхідно зазначити, що генетичне тестування не лише підтверджує діагноз ХГ1, але й забезпечує:

- *прогностичну інформацію:* певні мутації асоціюються з більш тяжким перебігом або раннім початком кісткових уражень;
- *персоніфікацію лікування:* знання генотипу дозволяє корегувати дози ферментозамісної терапії та очікувати більш точну динаміку біохімічних маркерів, таких як Lyso-GL1;
- *моніторинг сімейного ризику:* визначення носійства мутацій у батьків та потенційних родичів.

Важливо, що правильне проведення генетичних досліджень вимагає суворого дотримання методологічних процедур, контроль якості ДНК та адекватної інтерпретації результатів у контексті клінічних даних. Це дозволяє мінімізувати помилки та отримати достовірні дані для наукового аналізу, клінічного ведення пацієнта та планування довготривалого спостереження.

### 2.2.3. Інструментальні дослідження

Інструментальні методи дослідження відіграють надзвичайно важливу роль у комплексній оцінці стану дітей з ХГ1. Особливу увагу приділяли ультразвуковій діагностиці (УЗД) печінки та селезінки, оскільки ці органи є основними мішенями при накопиченні глюкоцереброзиду, а їх морфологічні

зміни корелюють з клінічними проявами хвороби та лабораторними маркерами, такими як Lyso-GL1. УЗД дозволяє неінвазивно, безболісно та високоточним способом оцінити розміри, форму та ехоструктуру органів, що особливо важливо при регулярному моніторингу динаміки ферментозамісної терапії.

Для забезпечення максимальної точності вимірювань дітей готували до дослідження відповідно до загальноприйнятих стандартів. Дослідження проводили натще, або після легкого сніданку, з метою зменшення газоутворення у кишечнику, яке може ускладнювати візуалізацію печінки та селезінки. Пацієнт розташовувався у горизонтальному положенні на спині, а при необхідності – у положенні на боці для більш точного візуалізування органів. На шкіру живота наносили спеціальний ультразвуковий гель, який забезпечує оптимальне проведення ультразвукових хвиль та покращує якість зображення.

Для обстеження використовувався ультразвуковий апарат Philips Affinity 70G (Японія) із високочастотним лінійним та конвексним датчиком, що дозволяє отримати детальні зображення паренхіми печінки та селезінки, оцінити їх структуру та визначити розміри з точністю до міліметра.

Принцип методу базується на відображенні ультразвукових хвиль від внутрішніх тканин: хвилі проходять через органи, відбиваються від тканин з різною щільністю і повертаються до датчика. Комп'ютерна система обробляє сигнал та формує двовимірне зображення (B-mode), яке дозволяє оцінити контури органів, ехогенність паренхіми, наявність дифузних змін та структурних порушень. При необхідності виконували колірне доплерівське картування для оцінки кровотоку у ворітній та селезінковій венах, що дозволяє виявити ознаки портальної гіпертензії.

Вимірювання проводили в кількох стандартних проекціях:

*Печінка:* визначали довжину правої долі в середній аксилярній лінії, товщину паренхіми, наявність вузлових змін та ехогенність.

*Селезінка:* оцінювали довжину, ширину та товщину, форму, ехогенність та співвідношення з сусідніми органами.

Дані порівнювали з нормативними показниками для відповідного віку, що дозволяло визначити гепатомегалію та спленомегалію, які є характерними проявами ХГ1. Результати УЗД фіксувалися на етапі верифікації діагнозу та в динаміці 5-річного моніторингу на фоні ФЗТ, що дало можливість об'єктивізувати характер соматичних уражень та ефективність лікування. є не лише науковим, але й практично значущим компонентом ведення дітей із ХГ1, що дозволяє відстежувати не лише фізіологічні, а й психологічні, соціальні та когнітивні наслідки хвороби.

Важливо, що регулярне ультразвукове обстеження печінки та селезінки є ключовим інструментом у веденні дітей із ХГ1. Воно дозволяє визначити початковий ступінь ураження органів, оцінити ефективність ферментозамісної терапії, виявити ускладнення, такі як портальна гіпертензія, інтегрувати дані інструментальної діагностики з лабораторними показниками та генотипом для більш повної клініко-наукової оцінки.

Завдяки високій інформативності та безпеці метод УЗД печінки та селезінки залишається стандартом моніторингу дітей з ХГ1, дозволяючи здійснювати динамічне спостереження без застосування іонізуючого випромінювання та інших потенційно шкідливих методів.

2.2.4. Оцінка якості життя

В сучасній педіатричній практиці оцінка якості життя (Quality of Life, QoL) дітей із хронічними та рідкісними захворюваннями є невід'ємною складовою комплексного підходу до спостереження та ведення пацієнтів. У дітей з ХГ1 прогресуючі ураження кісток, анемія, тромбоцитопенія, спленомегалія та інші клінічні прояви можуть суттєво впливати на фізичний, емоційний та соціальний стан, а отже і на загальне відчуття добробуту дитини.

Для оцінки якості життя в даному дослідженні було обрано багатовимірний опитувальник PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) з додатковою шкалою втоми, який є надійним та валідованим інструментом для оцінки фізичних, емоційних, соціальних та когнітивних аспектів життя дітей віком від 5 до 18

років. PedsQL дозволяє не лише суб'єктивно оцінити самопочуття дитини, але й інтегрувати оцінку батьків, що забезпечує комплексну картину впливу захворювання на повсякденне життя родини.

Для забезпечення максимальної точності результатів дослідження всі респонденти проходили тестування у спокійній та комфортній атмосфері, під контролем медичного персоналу, який пояснював значення кожного питання. Діти заповнювали форму самооцінки, а батьки – форму оцінки дитини за аналогічним шаблоном, що дозволяло порівнювати суб'єктивне сприйняття дитиною та об'єктивну оцінку батьків.

Опитування складалося з 18 питань, які оцінювалися за 5-бальною шкалою:

0 – твердження ніколи не стосувалося;

1 – твердження стосувалося рідко;

2 – твердження стосувалося інколи;

3 – твердження стосувалося часто;

4 – твердження стосувалося майже завжди.

Завдяки такому підходу можна було оцінити три основні компоненти втоми:

*Загальна втома* – відображає загальний рівень фізичної виснаженості дитини;

*Сон/відпочинок* – оцінює якість сну, відновлювану здатність організму та здатність дитини відпочивати після фізичного чи емоційного навантаження;

*Когнітивна втома* – характеризує зниження концентрації, уваги, навчальної продуктивності та інтелектуальної активності дитини протягом останнього місяця.

Для забезпечення репрезентативності та достовірності результатів опитування охопило 27 дітей із ХГ1 та їхніх батьків (загалом 54 респонденти). Результати оцінювалися окремо за шкалами самооцінки дітей та оцінки батьків, а також підсумовувалися у загальний середній показник QoL.

Необхідно зазначити, що оцінка якості життя за допомогою PedsQL дозволяє інтегрувати клінічні, лабораторні та інструментальні дані у комплексну характеристику пацієнта, оцінити вплив ферментозамісної терапії на повсякденне функціонування дитини, визначити найбільш чутливі аспекти QoL, які потребують додаткової корекції та соціальної підтримки, надати лікарю цілісну інформацію для індивідуалізації лікувальної тактики та підвищення ефективності реабілітаційних заходів.

Таким чином, багатовимірне оцінювання QoL є не лише науковим, але й практично значущим компонентом ведення дітей із ХГ1, що дозволяє відстежувати не лише фізіологічні, а й психологічні, соціальні та когнітивні наслідки хвороби.

2.2.5. Статистичний аналіз

Статистична обробка даних у сучасних клінічних дослідженнях дає можливість їх об’єктивізувати та оцінити достовірність, надійність і клінічну значимість.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмного забезпечення R (версія 4.3.2) у середовищі RStudio (версія 2023.12.0.369). Для формування таблиць і графічного представлення результатів використовували Microsoft Excel 2010.

Застосовували методи описової та порівняльної статистики. Категоріальні показники представляли у вигляді абсолютних і відносних частот, кількісні показники – з урахуванням характеру їхнього розподілу. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Для опису кількісних даних використовували середнє арифметичне, стандартне відхилення, мінімальні та максимальні значення. Для порівняння кількісних показників застосовували параметричні та непараметричні методи відповідно до розподілу даних і характеру порівнюваних вибірок. До параметричних методів належав критерій Стьюдента.

Для оцінювання змін кількісних показників у динаміці визначали абсолютну різницю між значеннями, а за потреби – відносну зміну у відсотках і 95 % довірчі інтервали. Взаємозв'язки між досліджуваними показниками оцінювали за відповідними статистичними характеристиками. Для аналізу категоріальних даних використовували таблиці спряженості та розподіл абсолютних і відносних частот.

Внутрішню узгодженість опитувальника оцінювали за коефіцієнтом альфа Кронбаха. Додатково аналізували зв'язок окремих пунктів із сумарними показниками шкал, значення альфа Кронбаха в разі вилучення окремого пункту, факторні навантаження та коефіцієнти детермінації ($R^2$).

Статистичну значущість відмінностей визначали на рівні $p < 0,05$. Інтерпретацію результатів здійснювали з урахуванням обсягу вибірки, чисельності порівнюваних груп, характеру розподілу даних і клінічного значення отриманих результатів.

Отже, статистичний аналіз є не просто математичною обробкою даних, а ключовим інструментом для підтвердження достовірності та значущості наукових висновків, що забезпечує комплексний науково обґрунтований підхід до оцінки перебігу хвороби та ефективності лікування дітей із ХГ1.

# РОЗДІЛ 3
# КЛІНІКО-ГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ ІЗ ХВОРОБОЮ ГОШЕ 1 ТИПУ

## 3.1 Клініко-лабораторний та клініко-інструментальний перебіг ХГ1 у дітей

В загальній групі пацієнтів з ХГ1 (n = 27) виявлено різні клініко-лабораторні ознаки захворювання. Зокрема, у 51% (n = 14) хворих на час встановлення діагнозу зафіксовано нормохромну анемію, а також у 74% тромбоцитопенію (n = 20). Зниження показників червоної крові та кров'яних тілець пов'язано з ознаками гіперспленізму та зі збільшенням розмірів печінки. Так, гепатомегалія виявлена у 63% (n = 17) пацієнтів, а спленомегаія – у 92% (n = 25). Важливо, що у 19% (n = 5) пацієнтів була носова кровотеча на фоні тромбоцитопенії з розвитком постгеморагічної анемії, яка в динаміці набула нормохромного характеру.

Важливим є ураження кісток у пацієнтів з ХГ1, яке клінічно проявлялося наявністю у 48% (n = 13) кісткових болей, та в 11% (n = 3) кісткових кризів (табл. 3.1, рис. 3.1). Зазвичай ураження кісток клінічно проявлялося не в усіх пацієнтів, однак у 70% (n = 19) випадків виявлено рентгенологічні ознаки їх залучення у патологічний процес.

Щодо біохімічних параметрів, то на етапі встановлення діагнозу визначення специфічного маркера, а саме, Lyso-GL1, демонструє високі його показники у 92% (n = 25) хворих, а ЛФ – в усіх 100% (n = 27) пацієнтів з ХГ1. Останнє засвідчує глибоке ураження кісткової системи з потенційним розвитком клінічних ознак як кісткового болю, так і кісткових кризів й специфічної рентгенсеміотики.

Також на етапі встановлення діагнозу в окремих пацієнтів зафіксовано зростання рівня печінкових ферментів: АЛТ у 55% (n = 15) та АСТ у 62% (n = 17) переважно у поєднанні з клінічними ознаками гепатомегалії внаслідок специфічного накопичення патологічного субстрату (табл. 3.1, рис. 3.1).

*Табл. 3.1*

Клініко-лабораторні показники у пацієнтів з ХГ1

| Клініко-лабораторні показники | На час встановлення діагнозу | Після лікування впродовж 5 років (доза іміглюцерази становила 60 ОД/кг двічі в тиждень, середнє значення 47,5 ± 3,5 ОД/кг) |
|---|---|---|
| Еритроцити (Т/л) | 2,97 ± 0,17 | 3,97 ± 1,2* |
| Гемоглобін (Г/л) | 87 ± 1,3 | 110 ± 9,2* |
| Тромбоцити (Г/л) | 79 ± 2,7 | 179 ± 11,1* |
| Розмір печінки, УЗД: | | |
| – *передньо-задній розмір лівої частки (мм)* | 210,3 ± 7,1 | 77,4 ± 1,8* |
| – *передньо-задній розмір правої частки (мм)* | 429 ± 9,1 | 95,5 ± 2,3* |
| Розмір селезінки (мм | 132,6 ± 7,3 | 32,2 ± 2,1* |
| Наявність кісткових болей (бали) | 4,15 ± 0,91 | 1,52 ± 0,32* |
| Наявність кісткових кризів (бали) | 4,6 ± 0,3 | 2,5 ± 0,1* |
| Lyso Gl-1 (нг/мл) | 180,9 | 14.4* |
| АЛТ (МО/л) | 89,9 ± 5,9 | 37,7 ± 2,9* |
| АСТ (МО/л) | 94,1 ± 7,4 | 41,6 ± 3,1* |
| Лужна фосфотаза (МО/л) | 570,9 ± 11,8 | 301,7 ± 12,1* |

Примітка:

* – достовірне значення по відношенню до групи пацієнтів з ХГ1 під час встановлення діагнозу ($p<0,05$)




Рис. 3.1 Клініко-лабораторні та клініко-інструменальні показники перебігу ХГ1 у дітей на час встановлення діагнозу та після лікування впродовж 5 років

Під час отримання ферментзамісної терапії іміглюцеразою впродовж 5 років ми повторно проводили оцінку клінічних та лабораторних показників. Вони достовірно ($p < 0,01$) суттєво покращилися щодо максимальної ліквідації ознак гіперспленізміу, гепатомегалії, зникнення кістковох болей та кризів. Також основні лабораторні параметри достовірно наблизилися до норми: Lyso-GL1 ($p < 0,01$), АЛТ ($p < 0,01$), АСТ ($p < 0,01$).

Щодо ЛФ, то на даному етапі дослідження, з урахуванням підібраної терапевтично правильної дози іміглюцерази, вона продовжувала утримуватись на максимальних значеннях у 89% ($n = 24$; $p < 0,05$) пацієнтів з ХГ1, що засвідчує тяжке ураження кісткової системи й недостатню її регенерацію (табл. 3.1, рис. 3.1).

Нами також проаналізовано клініко-лабораторні показники у пацієнтів з ХГ1 з урахуванням присутності специфічних мутацій, які за даними літератури

можуть впливати на перебіг хвороби: N370S/N370S (n = 11), L444P /L444P (n = 9), N370S/84GG (n = 7) [6, 11].

За отриманими даними, майже у всіх пацієнтів з ХГ1, в яких виявлено мутації N370S/N370S та L444P /L444P на етапі встановлення діагнозу хвороби, зафіксовано ознаки анемічного синдрому й тромбоцитопенії. Зокрема, мутації N370S/N370S зафіксовано зниження рівнів еритроцитів у 45% (n = 5), зниження гемоглобіну – у 54% (n = 6), та тромбоцитопенію – у 63% (n = 7). При застосуванні ферментозамісної терапії іміглюцеразою відсоток пацієнтів з цими показниками достовірно досягнув можливого нормального рівня ($p < 0,01$): знижені еритроцити у 18% (n = 2), знижений гемоглобін – у 27% (n = 3) та тромбоцитопенія – у 36% (n = 4) відповідно (рис. 3.2).

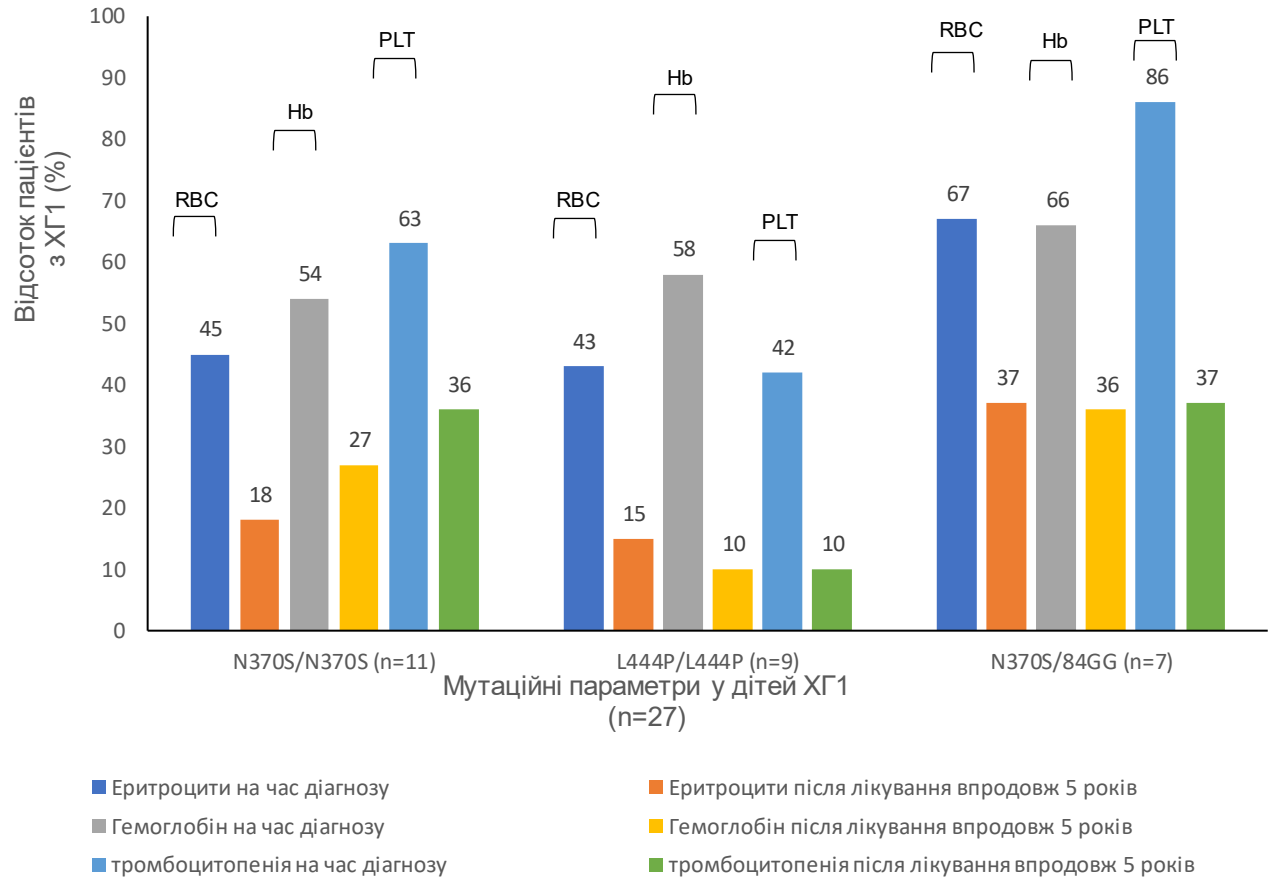


Рис. 3.2 Гематологічні показники у дітей з ХГ1 з урахуванням мутаційного статусу на етапі встановлення діагнозу та після лікування впродовж 5 років

Аналогічна ситуація спостерігається й щодо зміни розмірів печінки та селезінки до встановлення діагнозу у пацієнтів з ХГ1 та наявністю мутацій N370S/N370S і L444P /L444P : клінічні прояви гепатомегалії спостерігалися у 45% (n = 5) та 55% (n = 5) відповідно, а ознаки гіперспленізму зафіксовано у 82% (n = 9) й 78% (n = 7) відповідно. При застосуванні ферментзамісної терапії іміглюцеразою відбулося достовірне зменшення розмірів печінки і селезінки, та з урахуванням вищевказаного мутаційного статусу гепатомегалія залишалася у 18 % (n = 2) і 11 % (n = 1) хворих та спленомегалія у 27 % (n = 3) й 22 % (n = 2) відповідно (p < 0,01) (рис. 3.3)

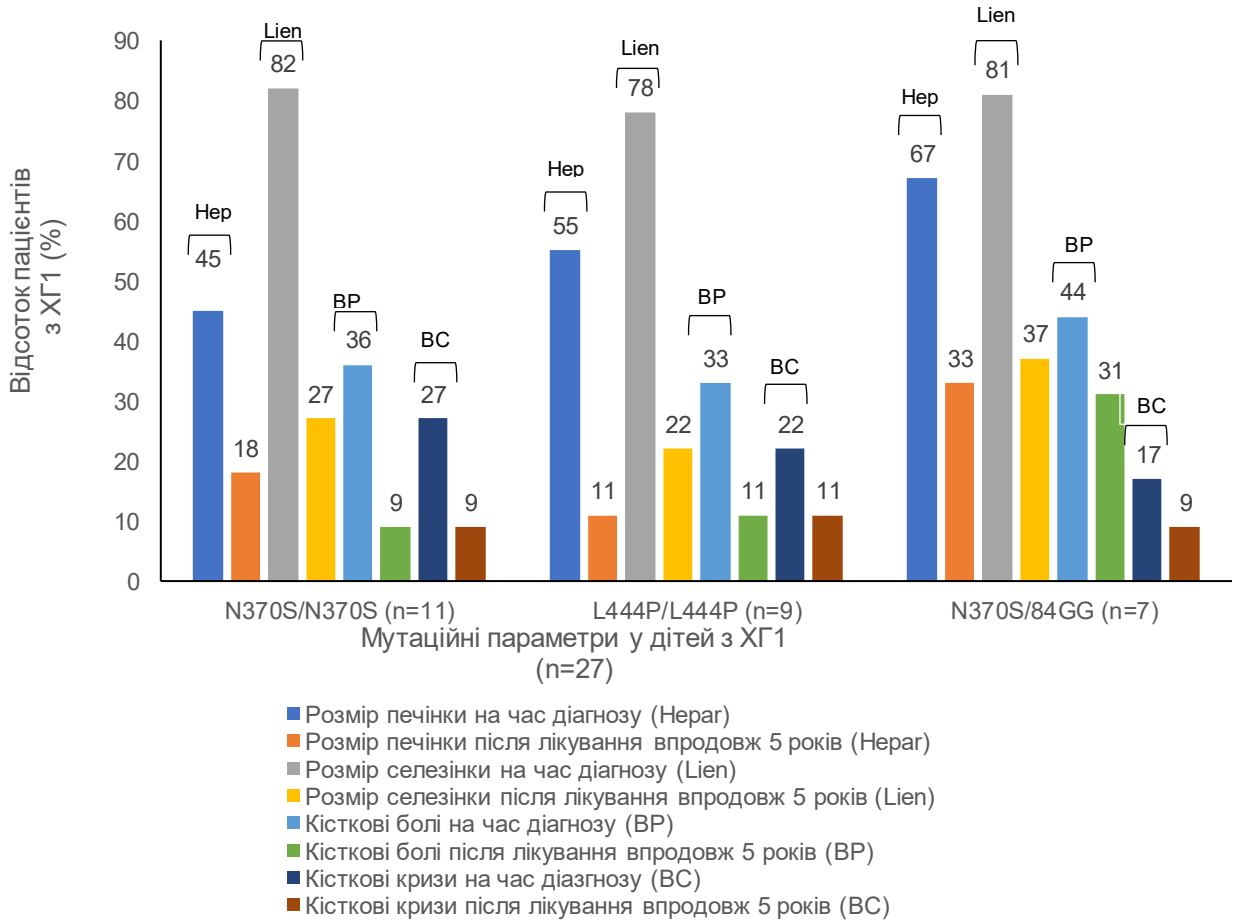


Рис. 3.3 Клінічні показники перебігу ХГ1 у дітей з урахуванням мутаційного статусу на етапі встановлення діагнозу та після лікування впродовж 5 років

Ураження кісткової системи на час встановлення ХГ1 з наявністю однієї, N370S/N370S, чи іншої, L444P /L444P, мутації було у незначної кількості пацієнтів: кісткові болі у 36% (n = 4) та 33% (n = 3) відповідно, а кісткові кризи ще рідше – у 27% (n = 3) й 22% (n = 2) відповідно. При застосуванні замісної терапії специфічним ферментом, іміглюцеразою, клінічні прояви ураження кісткової системи суттєво регресували ($p < 0,01$). Зокрема, кісткові болі зменшилися, але продовжили турбувати 9 % (n = 1) пацієнтів із ХГ1 з мутацією N370S/N370S та 11 % (n = 1) пацієнтів з мутацією L444P /L444P. Кісткові кризи було виявлено у незначної кількості пацієнтів, ФЗТ посприяла ліквідації їхніх клінічних проявів, проте продовжились скарги у 11 % (n = 1), в яких виявлено мутації N370S/N370S, та у 11% (n = 1) з мутацією L444P /L444P відповідно (рис. 3.3).

Щодо специфічного маркера Lyso-GL1, а також неспецифічних ферментів, таких як АЛТ, АСТ, ЛФ, то при порівняні з етапом встановлення діагнозу ХГ1 з мутаціями N370S/N370S і L444P /L444P відповідно, та після 5-ти річного лікування спостерігається позитивна динаміка щодо нормалізації їхніх показників ($p < 0,01$). Звичайно, що в не усіх пацієнтів зафіксовано позитивну динаміка регенерації. Тобто, з мутацією N370S/N370S рівень Lyso-GL1, АЛТ, АСТ, ЛФ утримувався на максимально низьких межах і цілком не зникав ($p < 0,05$). Аналогічна ситуація спостерігається при аналізі вмісту специфічного та неспецифічних ферментів у пацієнтів з мутацією L444P /L444P (рис. 3.4).

Особливу увагу привертає аналіз клініко-лабораторних показників у пацієнтів з ХГ1, в яких виявлено мутацію N370S/84GG. До цієї групи увійшли 7 пацієнтів (25 % від загальної кількості пацієнтів у вибірці). Саме у них на етапі встановлення діагнозу спостерігається тяжке ураження внутрішніх органів з клінічним проявом гіперспленізму, збільшенням печінки, ураженням кісткової системи, значним зростанням рівнів ферментних показників ($p < 0,05$). Під час 5-и річного прийому специфічного лікування іміглюцеразою при такій мутації зафіксовано досить незначний клініко-регенераторний потенціал відновлення (рис. 3.2-3.4).

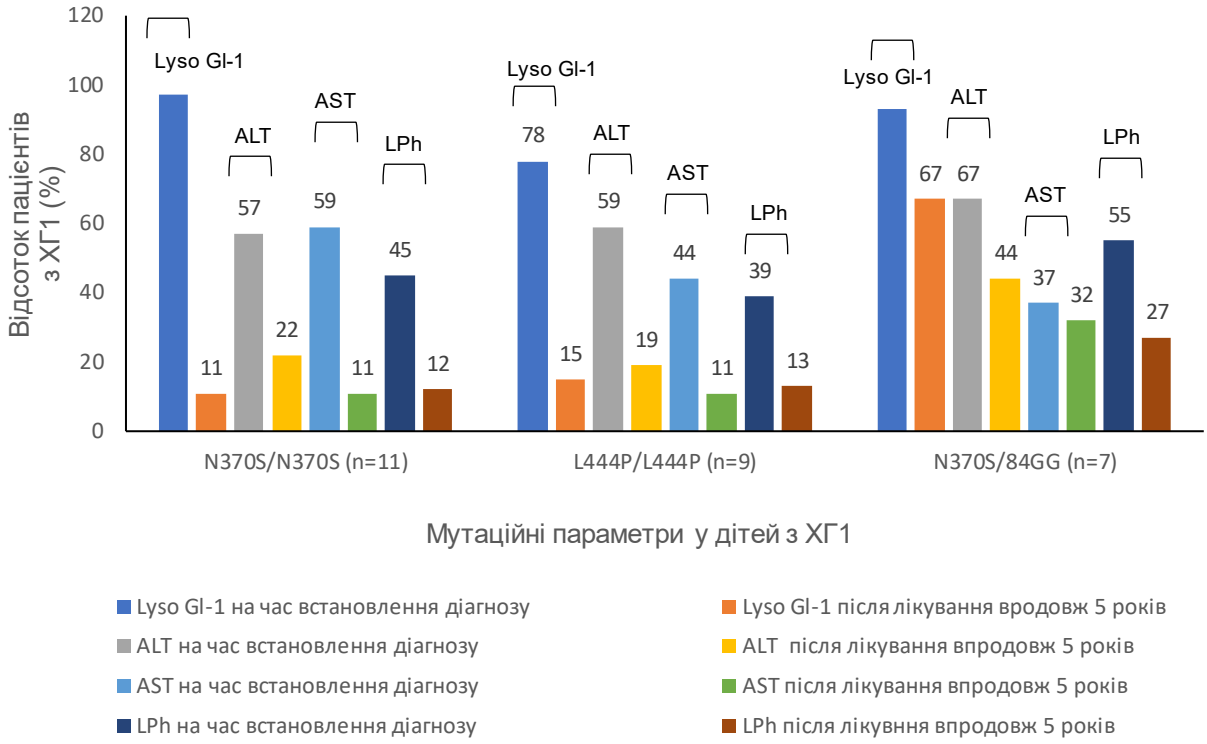


Рис. 3.4 Біохімічні показники у пацієнтів з ХГ1 з урахуванням мутаційного статусу на етапі встановлення діагнозу та після лікування впродовж 5 років

Важливо зазначити, що при порівнянні загальної групи пацієнтів (n = 27) з пацієнтами з окремо виділеною мутацією N370S/84GG (n = 7) спостерігаються патологічні зміни в клініко-лабораторному перебігу хвороби, що обґрунтовуються глибокими змінами у пацієнтів з даною мутацією, хоча їхня малочисельність не демонструє достовірних результатів ($p > 0,05$).

## 3.2. Lyso-GL1 як біологічний маркер моніторингу клінічного перебігу і ефективності лікування пацієнтів з ХГ1

У 27 дітей з ХГ1 на етапі встановлення діагнозу орфанного захворювання середній рівень біологічного маркеру Lyso-GL1 становив (403,9 ± 0,19) нг/мл з мінімальним та максимальним відхиленням від 11,7 нг/мл до 1340 нг/мл.

Ми проаналізували вміст Lyso-GL1 у сироватці крові з урахуванням клінічних проявів хвороби: ураження кровотворної системи, внутрішніх органів та кісткової системи (табл. 3.2).

*Табл. 3.2*

Показники біомаркера Lyso-GL1 у пацієнтів з ХГ1

| Клінічні ознаки | Біомаркер LysoGL1 (менше 10 нг/мл)* | |
|---|---|---|
| | На час діагнозу | Після 5-ти річного лікування |
| Анемія (n=14) | 357,3 ± 0,13 (22-1270) | 39,6 ± 0,11** (9-721) |
| Тромбоцитопенія (n=20) | 334,6 ± 0,21 (21-134) | 51,3 ± 0,19** (11-551) |
| Збільшення печінки (n=17) | 235,6 ± 0,11 (29-1023) | 62,6 ± 0,10** (13-117) |
| Збільшення селезінки (n=25) | 386,6 ± 0,15 (11-1131) | 63,3 ± 0,18** (15-311) |
| Біль в кістках та кісткові кризи (n=16) | 346,7 ± 0,19 (32-1340) | 59,1 ± 0,12** (17-311) |

Примітка: * – нормальне значення біологічного маркера Lyso-GL1 *(Revel-Vilk S, 2020)*

Як видно з отриманих даних, у дітей з ХГ1, яка проявлялась анемічним синдромом (n = 14) й тромбоцитопенією (n = 20), середнє значення Lyso-GL1 зростало до (357,3 ± 0,13) нг/мл й (334,6 ± 0,21) нг/мл відповідно. При порівняні показників Lyso-GL1 у дітей з ХГ1, в яких виявлено збільшення печінки і селезінки, то в останньому клінічному прояві хвороби вони були найвищими. Так, при гепатомегалії (n=17) вміст Lyso-GL1 становив (235,6 ± 0,11) нг/мл, тоді як при збільшенні розмірів селезінки (n = 25) зафіксоване його середнє значення (386,6 ± 0,15) нг/мл. Важливим є те, що у 16 дітей з ХГ1 з ураженням кісткової

системи, а саме, наявність кісткових болей та кісткових кризів, також зафіксовано зростання показника Lyso-GL1 до (346,7 ± 0,19) нг/мл. Зазначимо, що саме при таких клінічних ознаках хвороби у пацієнтів із ХГ1 встановлено як мінімальні, так і максимальні значення Lyso-GL1: 32 нг/мл і 1340 нг/мл відповідно.

На особливу увагу заслуговує той факт, що при лікуванні іміглюцеразою впродовж 5 років, як елементом ферментозамісної терапії, при будь-якому клінічному перебігу хвороби (анемія/тромбоцитопенія, гепатоспленомегалія, кісткові болі/кісткові кризи) рівень Lyso-GL1 суттєво знизився по відношенню то стартових значень, тобто, на етапі встановлення діагнозу. Звичайно, що у жодного з пацієнтів він не досягнув нормальних величин і максимально утримувався у тих пацієнтів з ХГ1, в яких була присутня гепатоспленомегалія: (62,6 ± 0,10) нг/мл, $p<0,05$ й (63,3 ± 0,18) нг/мл, $p<0,05$ відповідно. Незначною була різниця в середніх показниках Lyso-GL1 при наявності кісткових болей і кісткових кризів при порівнянні зі збільшеними розмірами печінки і селезінки (59,1 нг/мл ± 0,12 нг/мл; $p>0,05$). На цьому етапі дослідження найменшими були показники Lyso-GL1у дітей, в яких ХГ1 перебігала з ураженням кровотворної системи з наявністю проявів анемічного синдрому й зниженням рівня червоних кров'яних тілець: (39,6 ± 0,11) нг/мл, $p<0,05$ й (51,3 ± 0,19) нг/мл, $p<0,05$ відповідно (табл. 3.2).

Ми також проаналізували вміст Lyso-GL1 у пацієнтів з ХГ1 з урахуванням поєднано як з клінічними ознаками хвороби, так і присутністю окремо встановлених мутацій: N370S/N370S, L444P /L444P, N370S/84GG (табл. 3.3). Як видно з отриманих даних, при будь-якій мутації з клінічними проявами ХГ1 (анемія, тромбоцитопенія, збільшення розмірів селезінки і печінки, кісткові болі і кісткові кризи) зафіксовано зростання рівня Lyso-GL1.

Зокрема, при мутації N370S/N370S найвищий вміст Lyso-GL1 спостерігався у пацієнтів, в яких були виражені прояви анемічного синдрому ((378,1 ± 0,16) нг/мл) і збільшення розмірів селезінки ((405,3 ± 0,15) нг/мл). Хоча, у пацієнтів з гепатомегалією й присутністю кісткових болей та кісткових кризів

показники Lyso-GL1 були меншими, особливо у тих, в яких виявлено зниження рівня тромбоцитів (табл. 3.3).

*Табл. 3.3*

Показники біомаркера Lyso-GL1 у пацієнтів з ХГ1 з урахуванням мутаційного статусу

| Клінічні ознаки | Біологічний маркер Lyso-GL1 (менше 10 нг/мл)* | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N370S/N370S (M ± m; R) | | L444P/L444P (M ± m; R) | | N370S/84GG (M ± m; R) | |
| | На час діагнозу | Після 5-ти річного лікування | На час діагнозу | Після 5-ти річного лікування | На час діагнозу | Після 5-ти річного лікування |
| Анемія (n=14) | 378,1 ± 0,16 (37-1112) | 32,1 ± 0,11** (9-87) | 247,3 ± 0,12 (22-721) | 44,2 ± 0,11** (19-117) | 447,2 ± 0,26 (98-1270) | 129,6 ± 0,17** (66-311) |
| Тромбоцито-пенія (n=20) | 117,3 ± 0,19 (21-873) | 28,1 ± 0,09** (11-56) | 325,6 ± 0,17 (45-1340) | 51,1 ± 0,13** (19-117) | 562,5 ± 0,21 (51-973) | 74,2 ± 0,26** (81-551) |
| Збільшення печінки (n=17) | 221,6 ± 0,11 (29-507) | 49,5 ± 0,10** (13-69) | 109,7 ± 0,09 (49-746) | 34,9 ± 0,17** (19-117) | 374,1 ± 0,19 (52-1023) | 104,8 ± 0,17** (19-147) |
| Збільшення селезінки (n=25) | 405,3 ± 0,15 (21-601) | 37,2 ± 0,08** (15-71) | 230,3 ± 0,13 (11-505) | 18,7 ± 0,12** (19-117) | 561,7 ± 0,21 (77-1371) | 134,1 ± 0,20** (66-311) |
| Біль в кістках та кісткові кризи (n=16) | 229,7 ± 0,19 (32-1001) | 26,5 ± 0,11** (17-53) | 293,1 ± 0,11 (45-1340) | 32,4 ± 0,17** (19-117) | 519,4 ± 0,23 (58-673) | 119,7 ± 0,18** (66-311) |

Примітки:
* – нормальне значення біологічного маркера Lyso-GL1 *(Revel-Vilk S, 2021)*
** – достовірне значення по відношенню до рівня Lyso-GL1 на час встановлення діагнозу ХГ1

Щодо мутації L444P /L444P, то середні значення Lyso-GL1 спостерігались у пацієнтів з ХГ1, в яких найчастіше були прояви тромбоцитопенії ((325,6 ± 0,17)

нг/мл). Майже однакові були показники цього біологічного маркеру хвороби у пацієнтів з присутністю больового синдрому у кістках ((293,1 ± 0,11) нг/мл), анемічного синдрому ((247,3 ± 0,12) нг/мл) і збільшенні розмірів селезінки ((230,3 ± 0,13) нг/мл). Високими, але найменшими в даній групі, були показники Lyso-GL1 у хворих з ХГ1 з наявністю гепатомегалії, а саме, (109,7 ± 0,09) нг/мл (табл. 3.3).

Необхідно зазначити, що при виявлені однієї зі складних мутацій N370S/84GG, зафіксовано найвищі показники Lyso-GL1 в усіх групах пацієнтів з урахуванням клінічних ознак ХГ1. Найбільший вміст біологічного маркера виявлено при наявності тромбоцитопенії ((562,5 ± 0,21) нг/мл) і збільшені селезінки ((561,7 ± 0,21) нг/мл). Важливо, що в однієї дитини лабораторно підтверджено найбільший рівень Lyso-GL1 серед усіх 27 пацієнтів з ХГ1, а саме, 1371 нг/мл (табл. 3.3).

З урахуванням мутаційного статусу при ХГ1, застосування іміглюцерази впродовж 5 років суттєво вплинуло на зниження рівня Lyso-GL1. Більш динамічними процеси виявлено у тих пацієнтів, в яких діагностовано N370S/N370S та L444P/L444P мутації. Насторожує той факт, що при складній мутації N370S/84GG, у пацієнтів з якою встановлено найвищі показники Lyso-GL1, динамічні процеси були суттєво повільними. Наприклад, при наявності анемічного синдрому й збільшені селезінки торпідність динаміки утримувала рівень Lyso-GL1 зі середнім значенням ((129,6 ± 0,17) нг/мл і 134,1 ± 0,20) нг/мл відповідно. Звісно, що при цій мутації у пацієнтів з тромбоцитопенією вміст Lyso-GL1 був найнижчим, тобто, (74,2 ± 0,26) нг/мл, однак він все рівно не досягнув мінімальних нормативних значень, як і загалом у всіх пацієнтів з ХГ1 (n=27) (табл. 3.3).

### 3.3. Клінічний випадок гострої лімфобластної лейкемії у дитини з ХГ1

За даними літературних джерел, у дітей з ХГ зустрічаються онкологічні захворювання, які обтяжують його перебіг [105, 106]. У власній клінічній практиці нами також спостерігався випадок гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ) у дитини із ХГ1. Водночас цей пацієнт не входив до досліджуваної вибірки та не був включений до аналізу результатів даної роботи.

*Опис клінічного випадку*

Хлопчик Н., 5 років, зі встановленою хворобою ХГ1, який перебував на замісній ферментній терапії (доза іміглюцерази становила 600 мг двічі на місяць). У 2020 році діагностовано ГЛЛ, common-варіант, FAB-$L_1$.

Дитина звернулась зі скаргами на появу геморагічного висипу, рецидивуючої носової кровотечі, генералізовані непостійні осалгії.

Дані об'єктивного обстеження: загальний стан важкий за рахунок анемічного, геморагічного та інтоксикаційного синдромів При огляді свідомість ясна, контактний, адекватний. Менінгеальні знаки від'ємні. Зіниці симетричні, фотореакція жвава. Шкірні покриви бліді, екхімози та петехії на нижніх кінцівках, поодиноко на обличчі. Пальпація та перкусія суглобів не болюча. Еластичність, тургор тканин знижені. Тілобудова астенічна. Видимі слизові оболонки бліді, поодинокі петехії на слизовій оболонці ротової порожнини. Задня стінка глотки блідо-рожева, чиста. Язик вологий. Склери білі. Кон'юнктива блідо-рожева. Периферичні лімфатичні вузли доступні пальпації підщелепні до 1,5 см, дрібні передньо-задньощийні 1,0 см, пахові до 1,5 см, характеристика лімфатичних вузлів: щільно-еластичні, неболючі, шкіра над ними незапальна, активно зміщуються в межах оточуючих тканин. Дихання через утруднене, слизово-геморагічний виділення з носових ходів. над легенями шорстке дихання. ЧД 26/хв. Sp02=98-99%. ЧСС 110/хв. АТ 100/40 мм.рт.ст. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені. Живіт м'який, не болючий, збільшений в об'ємі, дещо піддутий, перистальтика вислуховується ослаблено. Печінка +3,0 см з-під краю реберної дуги, щільно-еластична, неболюча. Селезінка +8,0 см з-під краю

реберної дуги. Симптом Ортнера негативний двобічно. Болючість у костовертебральних кутах не відмічається. Периферичні набряки відсутні. Сечовиділення вільне, неболюче. Випорожнення не порушенні.

Діагноз підтверджувався клінічно, гематологічно, цитологічно й цитохімічно, проводилось імунофенотипове та молекулярно-генетичне дослідження клітин крові та кісткового мозку. Окрім безпосередньої діагностики ГЛЛ обов'язковим було виконання додаткових обстежень, а саме: ініціальної люмбальної пункції із дослідженням препаратів цитоцентрифугату ліквору, виготовлених методом рідинної цитології із метою встановлення ініціального ЦНС-статусу; виконання візуалізаційних досліджень.

Обгрунтовано, що об'єм необхідної терапії в кожному конкретному випадку визначається ініціальними характеристиками захворювання (імунофенотип, молекулярно-генетичні перебудови) та відповіддю на терапію (швидкістю та повнотою елімінації пухлинного клону), що в сукупності визначає групу ризику пацієнта щодо прогнозу за основним захворюванням. Важливе прогностичне значення має визначення мінімальної залишкової хвороби (MRD).

Зокрема, під час діагностики ГЛЛ у дитини клінічно виявлено анемічний синдром, який клінічно проявлявся блідістю шкіри і слизових оболонок, млявістю. На особливу увагу заслуговує наявність проліферативного синдрому та специфічного ураження органів і систем: збільшення печінки, селезінки, периферичних лімфовузлів, яєчка (за даними об'єктивного обстеження та, сонографічного дослідження). У хлопчика спостерігався інтоксикаційний синдром, який клінічно проявлявся загальною слабкістю, млявість, гіпертермією, який був на фоні проявів гострої респіраторної вірусної інфекції.

Параклінічно зафіксовано нормохромний характер анемії (RBC, Hb, Ht, MCV, MCHC). Тромбоцити досягали критичного рівня (22,8 Г/л) з проявами геморагічного синдрому (петехіальний висип на тілі, носова кровотеча). Також в гемограмі виявлено гіперлейкоцитоз (62,0 Г/л), обумовлений наявністю бластних клітин (54 %).

З діагностичною метою виконано пункцію кісткового мозку. У мієлограмі: пунктат нормоклітинний, зменшена кількість клітин кісткового мозку, є також популяція анаплазованих бластів; еритропоез – 1,0%, лімфоцити – 6,8%, промієлоцити – 0%, мієлоцити – 3,2%, метамієлоцити – 2,5%, паличкоядерні – 0,8%, сегментоядерні – 6,8%, еозинофільні – 0%, базофільні – 0%, моноцити-1,0%, бласти – 87,9%.

При досліджені кісткового мозку морфологічна картина злоякісних клітин (бластів) відповідала типу $L_1$ (87,9%), що свідчить про тяжке його ураження та глибоке пригнічення нормального гемо- та лімфопоезу: бластні клітини малих розмірів з вузькою каймою цитоплазми з гомогенною структурою ядерного хроматину, гладким правильним контуром ядра округлої форми з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням.

Результати цитохімічних реакцій вказують на їх від'ємне значення при проведенні реакції на мієлопероксидазу (за Sato і Sekia), ліпіди (із суданом чорним), та кислу фосфотазу. Натомість позитивною виявилась Periodic acid–Schiff реакція (PAS) (на глікоген) з наявністю дрібних гранул.

Імунофенотипова характеристика бластних клітин свідчить про common варіант ГЛЛ (В II тип) (табл. 3.4).

На початку лікування ГЛЛ у хлопчика аналіз спектру хромосомних транслокацій (BCR/ABL, E2A/PBX1, TEL/AML та AF4/MLL) засвідчує експресію химерного онкогена TEL/AML. Стандартне каріотипування не виключає наявності мікростуктурної перебудови, а саме, транслокації між хромосомами 12;21 із розривами в локусах 12p13 та 21q22, яка виявлена більш чутливим методом Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) на інтерфазних ядрах. Запис каріотипу здійснено згідно міжнародної номенклатури ISCN 2020. Аналіз не виключає низькорівневого мозаїцизму та хромосомних перебудов, які неможливо виявити стандартним цитогенетичним дослідженням (табл. 3.5).

Цитогенетичне дослідження кісткового мозку свідчить про встановлений каріотип 46,ХУ. Досліджено 20-ть метафазних пластин. Встановлено чоловічий

каріотип, хромосомних аномалій не виявлено, що свідчить про відсутність несприятливих цитогенетичних змін за результатами каріотипування [107, 108 ].

*Табл.3.4*

Перелік моноклональних антитіл, їхня специфічність та результат у дитини з ХГ1, в якої діагностовано ГЛЛ

| Вид МКАТ | | Клас CD | Присутність | Результат (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Linia ProG** | anti-CD 45 | CD 45 | Загальнолейкоцетарний антиген I0го класу гістосумісності HLA-ABC; всі лімфоцити, гранулоцити, моноцити периферичної крові та кістково-мозкові попередники | 100 |
| | anti-CD 34 | CD 34 | Маркер стовбурових клітин, широко присутній на кровотворних попередниках усіх ліній | 100 |
| | anti- iTdT | iTdT | | ND |
| | anti-HLA-DR | HLA-DR | Попередники мієлоїдних клітин, моноцити, В-лімфоцити, активовані Т-лімфоцити | 99 |
| | anti-CD 38 | CD 38 | Міститься на поверхні багатьох імунних клітин (лейкоцити, включно з $CD4^+$, $CD8^+$, В-лімфоцити та природні клітини-кілери. | 93 |
| | anti-CD 133 | CD 133 | Найбільш часто використовуваним маркером для виділення популяції ракових стовбурових клітин (ЦСК) з різних пухлин, в основному з різних гліом і карцином. | ND |
| | | Kappa Lambda | Плазматичні клітини експресують мРНК легких ланцюгів імуноглобулінів капа або лямбда (IgK, IgL) | ND |

*Продовження табл. 3.4*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Linia B** | anti-CD 10 | CD 10 | Попередники В-лімфоцитів, мубропуляція гранулоцитів | 37 |
| | anti-CD 19 | CD 19 | Pre-B лімфоцити, В-лімфоцити | 92 |
| | anti-CD 20 | CD 20 | Pre-B лімфоцити, В-лімфоцити | neg |
| | anti-CD 22 | CD 22 | Мембранний білковий рецептор В-лімфоцитів, синтезується В-клітинами, починаючи зі стадії про-В-клітин, на якій білок знаходиться в цитоплазмі | 35 |
| | | CD 58 | Мембранний білок, молекула клітинної адгезії. Він присутній на поверхні антигенпрезентуючих клітин, зокрема на макрофагах | 92 |
| | | ICD 79a | Мембранний білок, продукт людського гена на поверхні В-лімфоцита, який утворює В-клітинний рецептор | 88 |
| | | IgM | | ND |
| | | SIgM | | ND |
| | | Kappa Lambda | Плазматичні клітини експресують мРНК легких ланцюгів імуноглобулінів капа або лямбда (IgK, IgL). | ND |
| **Linia T** | anti-CD 1a | CD 1a | Трансмембранний білок сімейства глікопротеїнів CD1, локалізований на поверхні антигенпрезентуючих клітин. Продукт гена CD1A людини | ND |

*Продовження табл. 3.4*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Linia T** | anti-CD 2 | CD 2 | Мембранний білок, молекула міжклітинної адгезії, експресована на поверхні Т-лімфоцитів і клітин-кілерів (NK) | neg |
| | anti-CD 3 | CD 3 | Маркер Т-клітин і експресується тимоцитами і всіма зрілими Т-клітинами периферичної крові і лімфоїдних тканин. | neg |
| | anti-CD 3 | iCD 3 | | neg |
| | anti-CD 4 | CD 4 | CD4 диференційовано експресується на моноцитах і ДК | neg |
| | anti-CD 5 | CD 5 | Зрілі Т-клітинами та субпопуляції В-клітин | neg |
| | anti-CD 7 | CD 7 | Експресується на Т-лімфоцитах, NK-клітинах, кровотворних попередниках | neg |
| | anti-CD 8 | CD 8 | Т-клітини (лімфоцити) | neg |
| | anti-TCRa/b | TCRa/b | | ND |
| | anti-TCR g/b | TCR g/b | | ND |
| **Mielo-G** | anti-CD 13 | CD 13 | Мембранозв'язана ектопептидаза, високо експресується на моноцитах, макрофагах і дендритних клітинах. | 35 |
| | anti-CD 15 | CD 15 | Гранулоцитарні клітини | neg |
| | anti-CD 33 | CD 33 | Антигенні детермінанти на лейкоцитарні поверхні | 12 |

*Продовження табл. 3.4*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Mielo-G** | anti-CD 65 | CD 65 | Експресується на нейтрофілах, еозинофілах і базофілах, моноцитах і на фракції CD 56 яскравих NK-клітин. | neg |
| | anti-CD 117 | CD 117 | Експресується на поверхні гемопоетичних стовбурових клітин, а також деяких інших клітин | neg |
| | anti-iMPO | iMPO | Мієлопероксидаза для діагностики in vitro клітин, що експресують антиген MPO | neg |
| **Mielo-Mono** | anti-CD 11c | CD 11c | Дендритні клітини які модулюють функцію Т-клітин, В-клітин, моноцитів/макрофагів | neg |
| | anti-CD 11b | CD 11b | Експресується на моноцитах | ND |
| | anti-CD 14 | CD 14 | Маркер диференціювання на поверхні клітин мієлоїдної лінії | neg |
| | anti-CD 64 | CD 64 | Розрізняє моноцитарні та звичайні дендритні клітини | neg |
| | anti-CD 36 | CD 36 | На поверхні клітини в моноцитах/макрофагах | ND |
| **Other** | anti-CD 56 | CD 56 | Маркер природних клітин-кілерів, альфа-бета-Т-клітини, гамма-дельта-Т-клітини, дендритні клітини та моноцити. | neg |
| | anti-CD 41a | CD 41a | тромбоцитарний глікопротеїн IIb/IIIa | ND |

Примітки: ND – не визначено; neg – від'ємний результат; anti – моноклональні антитіла; CD – кластер диференціювання гемопоетичних клітин

*Табл. 3.5*

Результати молекулярно-генетичного (FISH) дослідження кісткового мозку у дитини з ХГ1, в якої виявлено ГЛЛ

| **Молекулярно-генетичні параметри** | **Результат** |
|---|---|
| nuc ish (KTM2Ax2)(100] | Не виявлено картини гібридизації |
| nuc ish (ABL BCRx2)[100] | Не виявлено картини гібридизації |
| nuc ish (PBX1x1TCF3x2)[100]. | Не виявлено картини гібридизації |
| nuc ish (HLF,TCF3)x2[100] | Не виявлено картини гібридизації |
| **nuc ish 12p13(ETV6x2)21q22(RUNX1 x2)(ETV6conRUN1x1) [55/100]** | **Виявлено картину гібридизації** |
| **Висновок:** Виявлено транслокацію t(12;21)в 55% клітин. Не виявлено реаранжировки гену MLL (KMT2A) транслокацій t(9;22)m t(1;19), t(17;19) | |

Відповідно до рекомендованого протколом лікування дітей, хворих на ГЛЛ, здійснювалося шляхом проведення програмної послідовної хіміотерапії, що складалась із основних етапів: індукція ремісії, консолідація ремісії, інтенсифікація, реіндукція, підтримуюча терапія [109].

Дитина лікувалась за програмою ALL IC 2009, у поєднанні з прийомом ферментозамісної терапії при ХГ1, а саме, іміглюцераза. Основні принципи лікування онкологічного захворювання полягали у проведенні інтенсивної поліхіміотерапії протягом шести-вісьми місяців та підтримувальної терапії до двох років. Інтенсивні протоколи включали хіміотерапевтичні препарати з циклоспецифічним і циклонеспецифічним механізмом дії, великі дози метотрексату (2 г на 1 м$^2$) і профілактику нейролейкемії. Лікувальна концепція полягала у проведені протоколів I, M, II.

Стратифікацію пацієнта з ГЛЛ здійснювали за наступними критеріями і віднесено його до групи середнього ризику перебігу хвороби:

- вік дитини на момент встановлення діагнозу 5 років;
- ініціальна кількість лейкоцитів у периферичній крові 63 Г/л;
- кількість бластних клітин у на 8-й день після прийому преднізолону 0,7 Г/л
- MRD (мінімальна залишкова пухлина) на 15-й день лікування 5,12%;
- повна ремісія на 33-й та 78-й день (морфологічно та MRD).

За нашими даними, тривалість Протоколу І становила 72 дні, Протоколу М – 63, а протоколу ІІ – 69 дні. Під час проведення програмної терапії ГЛЛ, з урахуванням запропонованої стандартної тривалості протоколів (І – 64 дня, М – 56 днів та ІІ – 49 днів), у дитини виникали зупинки у її проведенні. Причинами змін у протокольній терапії найчастіше були гранулоцитопенія, інфекційні грибково-бактерійні ускладнення, геморагічний синдром. Зокрема, під час проведення Протоколу І та ІІ виявлено грам-негативні мікроорганізми (E. coli, Klebsiela pneumonie, Pesudomonas aeruginosa) та грам-позитивні бактерії (S. epidermidis, S. aureus, Streptococcus haemolyticus) з локалізацією інфекційного процесу у верхніх дихальних шляхах та у шлунково-кишковому тракті. Також спостерігалась гарячка без видимих причин (фебрильна нейтропенія), як єдиний прояв інфікування.

Необхідно зазначити, що під час інтенсивної фази цитостатичного лікування перебіг ГЛЛ ускладнювався важкими грибковими інфекціями (мукозит, афтозний стоматит).

Зазначимо, що геморагічний синдром був серйозною перешкодою проведення протокольного лікування, зумовленого виникненням тромбоцитопенії. Вже на екстремально знижених рівнях тромбоцитів (менше 15 Г/л) під час Протоколу І виникали виражені петехії, екхімози, а у Протоколі ІІ – кровоточивість зі слизових оболонок, (шлунково-кишковий тракт, ниркова кровотеча).

Внаслідок синдрому цитолізу (підвищення рівня АЛТ та АСТ у 5 разів) виникала необхідність зупинки програмної терапії, а саме Протокол М і ІІ. Ознаки токсичного гепатиту звичайно спостерігались, натомість вірусний гепатит був відсутній.

Необхідно відзначити вплив цитостатичних препаратів у дитини з ГЛЛ, які спричиняли певні ускладнення й звісно зупинки протокольної терапії у зазначені терміни. Так, під час проведення Протоколу І та ІІ спостерігалась периферична нейропатія після введення вінкристину, а також кардіоміопатія після застосування антрациклінів. Важливо, що у Протоколі ІІ виникало зниження фракції викиду міокарда після отримання адріаціину.

На особливу увагу звертає розвиток алергічних реакцій на введення цитостатичних середників для лікування ГЛЛ у дитини з ХГ1. Зокрема, під час проведення І протоколу, а саме після введення L-аспарагінази, розвивався набряк Квінке, бронхоспазм, тому дитина отримала 1-е введення пегаспаргази, а у ІІ Протоколі – явища змін в системі згортання крові (тромбоз *v. femoralis, v. subclavia*). При проведенні протоколу М зафіксовано прояви токсикодермії після введення метотрексату.

Відповідь на цитостатичну терапію оцінювалась згідно із стандартами програмної цитостатичної терапії. Зокрема, у дитини згідно протоколу І, програми ALL IC-BFM-2009 на 8-ий день преднізолонової префази зафіксована добра відповідь на преднізолон: кількість бластів була менше 1,0 х$10^9$/л (лейкоцитів – 2,6 х$10^9$/л, бласти – 0%). У мієлограмі на 15-й день лікування виявлено бластів – 4%, пунктат кісткового мозку гіпоклітинний, MRD – 5,12%. На 33-й день пунктат кісткового мозку гіпоклітинний, бласти – 0,6%, MRD – < 0,01%. На 78-й день перед початком протколу М пунктат кісткового мозку гіпоклітинний, бласти – 5%, MRD – < 0,01%. На 33-й та 78-й день молекулярно-генетичне дослідження не виявило ETV6conRUNX1, таким чином MRD негативна, відзначено статус молекулярно-генетичної ремісії.

Завершивши курс інтенсивної протокольної хіміотерапії, через 2 тижні після завершення протоколу ІІ, хлопчик отримав пероральну підтримувальну

терапію, що включає 6-меркаптопурин (50 мг/м$^2$/добу у разовій дозі натще ввечері і метотрексат (20 мг/м$^2$ х 1 раз на тиждень, також у разовій дозі натще ввечері) та 4 дози метотрексату інтратекально. Через 4 тижні після завершення повного курсу програмного цитостатичного лікування виконано контрольну діагностичну пункцію кісткового мозку, де встановлено статус клініко-гематологічної ремісії (бластів – 1,2%, MRD – < 0,01% методом цитометрії, молекулярно-генетичне дослідження не виявило ETV6conRUNX1).

На даний час, з урахуванням лікування дитини з ГЛЛ, в якої діагностовано ХГ1, знаходиться у клініко-лабораторній ремісії.

Таким чином, ХГ1 демонструє значну клініко-лабораторну варіабельність з урахуванням присутності різних мутацій в гені *GBA*. Найбільш поширені мутації, виявлені у наших дітей з ХГ1, включають N370S/N370S, L444P /L444P та складну N370S/84G мутацію. Тип мутацій впливає на рівень глюкозилсфінгозину, тобто Lyso-GL1, що визначає тяжкість клінічних проявів. Отже, Lyso-GL1 виступає важливим біомаркером у діагностиці, моніторингу прогресуванню та оцінки ефективності лікування ХГ1.

Замісна ферментна терапія є основним методом лікування і показала високу ефективність у більшості пацієнтів з ХГ1, застосовуючи іміглюцеразу.

Висока генетична та клінічна гетерогенність ХГ1 підкреслює важливість персоналізованого підходу до лікування, що враховує індивідуальні генетичні особливості кожного пацієнта. Інтеграція генетичного аналізу з клінічною оцінкою є ключем до оптимізації лікування і покращення результатів для пацієнтів. Ці висновки підкреслюють важливість розуміння генетичної основи ХГ1 для покращення діагностики, прогнозу та лікування пацієнтів.

**Висновки до розділу 3**

1. Встановлено клініко-генетичну гетерогенність хвороби Гоше 1 типу в дітей, що характеризувалася різним ступенем вираженості гематологічних, вісцеральних і кісткових проявів залежно від молекулярно-генетичних варіантів гена GBA1. Провідними клінічними ознаками захворювання були анемія, тромбоцитопенія, гепатоспленомегалія, кістковий біль і кісткові кризи. У

пацієнтів із генотипами N370S/N370S, L444P/L444P та N370S/84GG виявлено відмінності клінічного фенотипу, причому найбільш виражені органні ураження та несприятливі клініко-лабораторні характеристики спостерігалися за наявності генотипу N370S/84GG. Отримані результати обґрунтовують необхідність урахування мутаційного статусу при визначенні індивідуальної програми спостереження.

2. Підтверджено клінічну інформативність специфічного біологічного маркера глюкозилсфінгозину (Lyso-GL1) для комплексного оцінювання активності патологічного процесу та моніторингу ефективності ферментозамісної терапії. Підвищені концентрації Lyso-GL1 спостерігалися у дітей із гематологічними порушеннями, гепатоспленомегалією та ураженням кісткової системи. Найбільш виражене підвищення маркера виявлено у пацієнтів із генотипом N370S/84GG, особливо за наявності тромбоцитопенії та спленомегалії. На тлі лікування іміглюцеразою спостерігалося суттєве зниження концентрації Lyso-GL1, однак у частини пацієнтів, переважно з генотипом N370S/84GG, зберігалися підвищені показники, що свідчить про неоднорідність біохімічної відповіді на лікування.

3. Продемонстровано позитивну клініко-лабораторну динаміку на тлі тривалої ферментозамісної терапії іміглюцеразою, що супроводжувалася статистично значущим покращенням гематологічних, біохімічних та інструментальних показників ($p < 0,05$). Спостерігали підвищення рівня гемоглобіну та кількості тромбоцитів, зменшення розмірів печінки й селезінки, регрес кісткового болю та кісткових кризів, зниження активності печінкових ферментів і концентрації Lyso-GL1. Водночас вираженість терапевтичної відповіді відрізнялася залежно від генотипу: сприятливішу динаміку спостерігали за генотипів N370S/N370S і L444P/L444P, тоді як у пацієнтів із генотипом N370S/84GG відзначали повільніший регрес окремих патологічних проявів. Збереження залишкових кісткових і біохімічних порушень обґрунтовує необхідність тривалого комплексного моніторингу навіть за умов позитивної клінічної відповіді на лікування

4. На підставі аналізу клінічного випадку гострої лімфобластної лейкемії у дитини з хворобою Гоше першого типу обґрунтовано необхідність онкогематологічної настороженості та мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів. Поєднання спадкового метаболічного й онкогематологічного захворювань ускладнювало диференційну діагностику гематологічних порушень і потребувало комплексного морфологічного, цитохімічного, імунофенотипового та молекулярно-генетичного обстеження. Проведення програмної поліхіміотерапії на тлі продовження ферментозамісної терапії дозволило досягти клініко-гематологічної ремісії, незважаючи на розвиток ускладнень лікування. Отримані результати разом із виявленими клініко-генетичними особливостями хвороби Гоше обґрунтовують доцільність персоналізованого підходу до спостереження, що передбачає врахування генотипу, клінічного фенотипу, динаміки Lyso-GL1 та індивідуальної терапевтичної відповіді.

**Матеріали розділу опублікували:**

1. Зозуля О. Клініко-генетична характеристика дітей з хворобою Гоше 1 типу в Україні // Сучасна педіатрія. Україна. – 2024. – № 6(142). – С. 71–78. – DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2024.6(142).7178.

(Особистий внесок здобувача – ідея публікації, огляд літератури, збір та аналіз даних, написання статті, підготовка публікації до друку).

2. Зозуля О., Дубей Н., Дорош О., Дубей Л. Біологічний маркер Lyso-GL1 при хворобі Гоше 1 типу як ключ до успішної діагностики, моніторингу клінічного перебігу та лікування орфанного захворювання // Сучасна педіатрія. Україна. – 2025. – № 1(145). – С.70-74. – DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2025.1(145).7074

(Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз даних, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання статті, підготовка публікації до друку).

3. Зозуля О. В., Дорош О. І., Дубей Н. В., Дубей Л. Я. Розвиток гострої лімфобластної лейкемії в дитини з хворобою Гоше 1-го типу (клінічний випадок)

// Сучасна педіатрія. Україна. – 2025. – № 6. – С. 110-116. – DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2025.6(150).110116

(Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз даних, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання статті, підготовка публікації до друку)

4. Зозуля О. В. Прогностична значущість клініко-лабораторних маркерів для оцінювання якості життя дітей із хворобою Гоше 1-го типу // Сучасна педіатрія. Україна. – 2025. – № 8. – С. 13-22. – DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2025.8(152).1322

(Особистий внесок здобувача – ідея публікації, огляд літератури, збір та аналіз даних, написання статті, підготовка публікації до друку).

# РОЗДІЛ 4
# ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ З ХВОРОБОЮ ГОШЕ 1 ТИПУ ЗА ШКАЛОЮ PEDSQOL

## 4.1. Порівняльний аналіз оцінки втоми дітей та батьків

З метою поглибленої оцінки якості життя дітей із ХГ1, які отримували ферментозамісну терапію іміглюцеразою, проведено порівняльний аналіз результатів анкетування за багатовимірною шкалою втоми PedsQL Multidimensional Fatigue Scale у двох групах респондентів – дітей віком від 5 до 21 року (n = 27) та їхніх батьків (n = 27), які здійснювали оцінку втоми своїх дітей за аналогічною шкалою-спостереження.

Для кожного піддомену шкали (загальна втома, сон/відпочинок, когнітивна втома) і для інтегрального показника середнього рівня втоми обчислено середні значення (M) та стандартні відхилення (SD). Окрім того, визначено міжгрупову різницю із 95% довірчим інтервалом (ДІ) та рівнем статистичної значущості (p), що дозволяє комплексно оцінити ступінь узгодженості сприйняття симптомів між самими дітьми та їхніми батьками.

Згідно з наведеними у таблиці 1 результатами, усі середні значення у групах дітей та батьків виявилися дуже близькими за величиною, що свідчить про високий рівень збіжності оцінок. Так, показник загальної втоми становив у групі дітей 2,25 ± 0,52, а у групі батьків – 2,26 ± 0,53, тобто різниця між групами була мінімальною (0,01 бала) і статистично незначущою (p = 0,93). Це свідчить, що суб’єктивне сприйняття загальної втоми дитиною та оцінка її стану батьками є практично тотожними, що підтверджує валідність самооцінки дітей у цій віковій категорії.

Аналогічна тенденція спостерігалася для підшкали сон/відпочинок, де середнє значення у групі дітей склало (2,40 ± 0,53) бали, тоді як у батьків – (2,38 ± 0,62) бали, p = 0,86. Незначна різниця (– 0,02 бала; 95% ДІ: – 0,34 – 0,29) вказує на високу кореляцію сприйняття якості сну та відновлення сил між дітьми та їхніми батьками, що є очікуваним у контексті хронічного захворювання, при

якому сім’я безпосередньо залучена до спостереження за щоденним станом дитини.

*Табл. 4.1*

Описова статистика факторів опитувальника у групах батьків та дітей

| Фактор (шкала) | Група | | Різниця (95% ДІ) | p |
|---|---|---|---|---|
| | Батьки (n = 27) | Діти (n = 27) | | |
| Загальна втома | 2,26 ± 0,53 | 2,25 ± 0,52 | 0,01 (-0,27; 0,30) | 0,93 |
| Сон/відпочинок | 2,38 ± 0,62 | 2,40 ± 0,53 | -0,02 (-0,34; 0,29) | 0,86 |
| Когнітивна втома | 2,33 ± 0,55 | 2,20 ± 0,58 | 0,13 (-0,17; 0,44) | 0,38 |
| Середній показник | 2,32 ± 0,50 | 2,28 ± 0,48 | 0,04 (-0,23; 0,31) | 0,76 |

Показники когнітивної втоми також не продемонстрували суттєвих відмінностей між групами: середній бал у дітей становив 2,20 ± 0,58, а у батьків – 2,33 ± 0,55 (p = 0,38). Відсутність статистично достовірної різниці (p > 0,05) може бути пояснена тим, що когнітивні аспекти втоми (зниження уваги, труднощі з концентрацією, уповільнене мислення) не завжди є легко помітними для спостерігача, тому оцінки батьків можуть незначно перевищувати самооцінку дітей. Водночас така різниця не перевищує клінічно значущого порогу, що підтверджує адекватність сприйняття обох груп респондентів.

Узагальнений середній показник втоми за всіма трьома шкалами також продемонстрував високий рівень відповідності між оцінками дітей (2,28 бала ± 0,48 бала) та батьків (2,32 бала ± 0,50 бала), без статистично достовірної різниці (p = 0,76). Таким чином, можна констатувати, що загальний рівень втоми серед дітей із ХГ1 оцінюється обома групами респондентів практично однаково, що свідчить про стабільність та внутрішню узгодженість даних.

Візуалізація цих результатів, представлена на рисунку 1, демонструє майже паралельне розташування стовпчиків, що відповідають оцінкам дітей і батьків у

кожній зі шкал. Відсутність різких коливань між парами показників підтверджує високий рівень збігу суб'єктивних та об'єктивних оцінок, а також свідчить про хорошу структурну надійність опитувальника при застосуванні його у цій популяції.

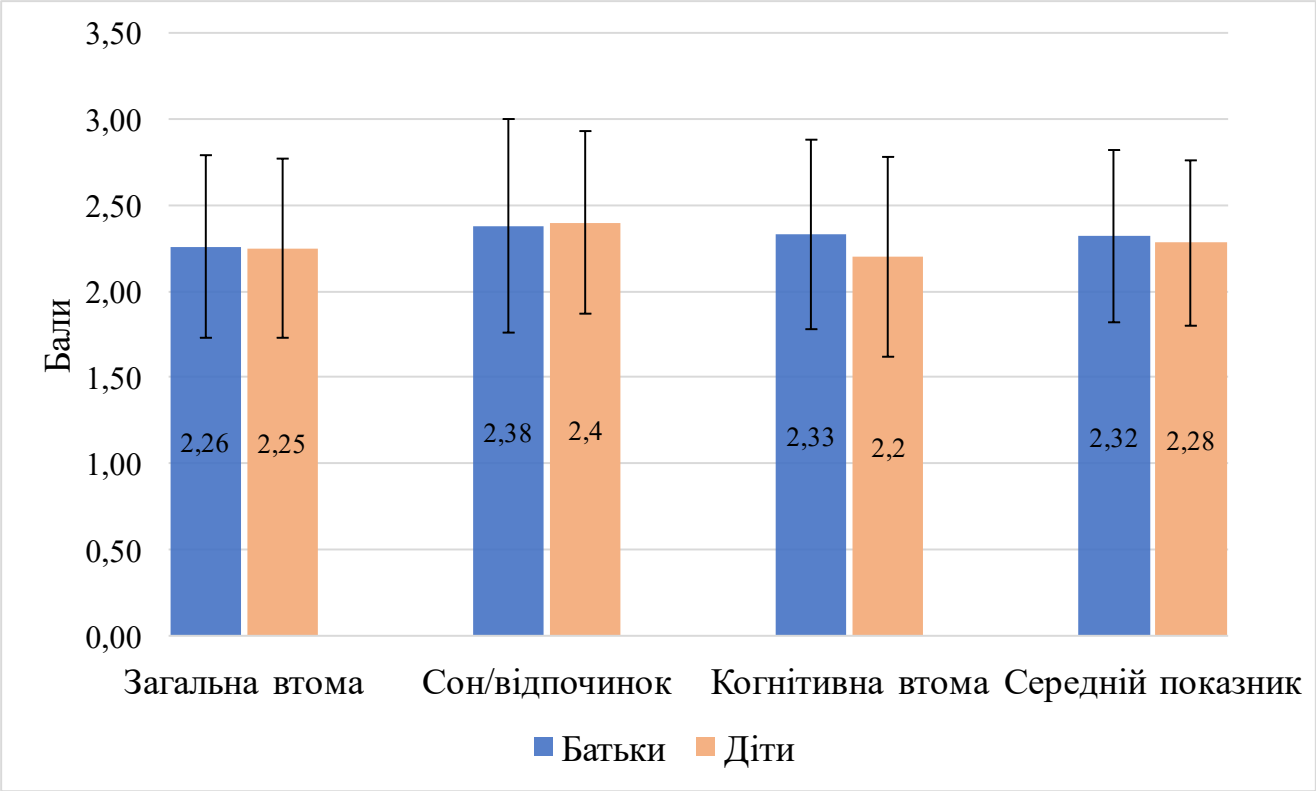


Рис. 4.1 Діаграма середніх значень балів анкети за різними шкалами за групами

Загалом отримані результати засвідчують, що як діти, так і їхні батьки відзначають помірний рівень втоми, що є типовим для пацієнтів із хронічними лізосомними захворюваннями, які отримують стабільну ферментозамісну терапію. Відсутність статистично достовірних відмінностей між групами є додатковим доказом адекватності використаної методики та високого рівня психометричної узгодженості результатів анкетування.

Для глибшого розуміння структури втоми у дітей з ХГ1 проведено детальний аналіз відповідей за кожним пунктом опитувальника PedsQL Multidimensional Fatigue Scale у групах дітей та їхніх батьків (табл. 4.2). Такий підхід дозволив виявити не лише загальні закономірності, а й більш тонкі аспекти сприйняття фізичної, емоційної та когнітивної складової втоми, які можуть залишатися прихованими при оцінці лише інтегральних показників.

*Табл. 4.2*

Описова статистика запитань опитувальника у групах батьків та дітей

| Шкала | Питання | Групи | | Різниця |
|---|---|---|---|---|
| | | Батьки (n = 27) | Діти (n = 27) | |
| Загальна втома | Я відчуваю втому | 2,41 ± 0,69 | 2,56 ± 0,70 | -0,15 |
| | Я відчуваю фізичну слабкість | 2,30 ± 0,67 | 2,33 ± 0,73 | -0,04 |
| | Я відчуваю себе сильно втомленим і не можу робити те, що мені подобається | 2,11 ± 0,64 | 2,19 ± 0,74 | -0,07 |
| | Я відчуваю себе занадто втомленим і не можу проводити час із друзями | 1,63 ± 0,93 | 1,63 ± 0,74 | 0,00 |
| | Мені важко закінчити розпочату роботу | 2,81 ± 0,88 | 2,59 ± 0,75 | 0,22 |
| | Мені важко починати нові роботи | 2,30 ± 0,67 | 2,19 ± 0,68 | 0,11 |
| Сон/ відпочинок | Я багато сплю | 2,74 ± 0,86 | 2,67 ± 0,68 | 0,07 |
| | Мені важко спати всю ніч | 1,70 ± 0,82 | 1,78 ± 0,89 | -0,07 |
| | Коли я прокидаюся вранці, я відчуваю втому | 2,19 ± 0,96 | 2,26 ± 0,86 | -0,07 |
| | Я багато відпочиваю | 2,85 ± 0,77 | 2,85 ± 0,72 | 0,00 |
| | Я часто дрімаю | 1,89 ± 1,01 | 2,00 ± 0,88 | -0,11 |
| | Я проводжу багато часу в ліжку | 2,89 ± 0,75 | 2,85 ± 0,72 | 0,04 |

*Продовження табл. 4.2*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Когнітивна втома | Мені важко зосередитися | 2,74 ± 0,81 | 2,63 ± 0,93 | 0,11 |
| | Мені важко згадати те, що мені говорили люди | 2,22 ± 0,58 | 2,19 ± 0,56 | 0,04 |
| | Мені важко згадати те, що щойно почули | 2,07 ± 0,68 | 1,96 ± 0,76 | 0,11 |
| | Мені важко швидко мислити | 2,67 ± 0,78 | 2,33 ± 0,78 | 0,33 |
| | Мені важко згадати те, про що я тільки думав | 2,04 ± 0,59 | 1,89 ± 0,64 | 0,15 |
| | Мені важко пам’ятати більше, ніж одну річ за раз | 2,26 ± 0,59 | 2,19 ± 0,68 | 0,07 |

*Загальна втома*

Показники за пунктами, що стосуються загальної втоми, виявили відносно незначні відмінності між оцінками дітей та батьків. Найвищі середні значення в обох групах спостерігались за твердженням «Я відчуваю втому» – (2,56 ± 0,70) бала у дітей проти (2,41 ± 0,69) бала у батьків. Незначне перевищення у дитячій групі (– 0,15 бала) може свідчити про те, що самі діти частіше і чіткіше ідентифікують відчуття фізичної виснаженості, тоді як батьки схильні занижувати його прояви, інтерпретуючи втому як звичайну частину повсякденного життя.

Подібна узгодженість спостерігалася і щодо твердження «Я відчуваю фізичну слабкість», де оцінки майже співпадали (2,33 бали ± 0,73 бали) у дітей і (2,30 бали ± 0,67 бали) у батьків. Це вказує на високу об’єктивність спостережень у цій категорії та підтверджує валідність оцінювання фізичних проявів втоми через опитування батьків.

Дещо нижчі показники отримано для пунктів, пов'язаних із соціальною активністю: твердження «Я відчуваю себе занадто втомленим і не можу проводити час із друзями» отримало однаковий середній бал 1,63, що відображає збережене бажання дітей до соціальних контактів навіть за наявності відчуття виснаження. Водночас твердження «Мені важко закінчити розпочату роботу» мало вищі середні значення – (2,59 ± 0,75) бали у дітей і (2,81 ± 0,88) бали у батьків, що, ймовірно, відображає помітний вплив втоми на зниження працездатності та концентрації уваги.

Таким чином, аналіз підшкали «загальна втома» показав, що у більшості пунктів спостерігається високий рівень узгодженості оцінок між дітьми та їхніми батьками, без статистично значущих відмінностей. Це може бути пояснено тим, що фізичні аспекти втоми є найбільш очевидними і легко піддаються зовнішньому спостереженню.

*Сон та відпочинок*

Підшкала, що оцінює якість сну та відпочинку, відображає інший вимір втоми – відновлення ресурсів організму. Як видно з таблиці, найвищі бали спостерігалися за твердженнями «Я багато сплю» у дітей (2,67 бала ± 0,68 бала) та у батьків (2,74 бала ± 0,86 бала), а також «Я багато відпочиваю» (2,85 бала ± 0,72 бала і 2,85 бала ± 0,77 бала відповідно). Така конвергенція оцінок демонструє, що обидві групи визнають збільшену потребу у відпочинку, характерну для пацієнтів із хронічним метаболічним навантаженням. У той же час, твердження «Мені важко спати всю ніч» отримало нижчі середні значення (1,78 бала ± 0,89 бала у дітей та 1,70 бала ± 0,82 бала у батьків), що може свідчити про відносно рідкі порушення сну або про адаптаційні механізми, які дозволяють дітям зберігати відносно стабільний режим відпочинку.

Звертає на себе увагу показник «Я часто дрімаю», який мав помірне значення (2,00 бала ± 0,88 бала у дітей), що узгоджується з тенденцією до підвищеної потреби у денному відпочинку – типовою для пацієнтів із зниженими енергетичними резервами.

Таким чином, аналіз підшкали «сон/відпочинок» виявив, що діти із ХГ1 мають загалом збережену структуру сну, але характеризуються вираженою потребою у додатковому відпочинку. Співпадіння оцінок дітей і батьків свідчить про високу узгодженість сприйняття цієї проблеми в сім'ї.

*Когнітивна втома*

Показники, що характеризують когнітивну складову втоми, виявили цікаві закономірності. Найвищі бали серед цієї підшкали отримали твердження «Мені важко зосередитися» (2,63 бали ± 0,93 бали у дітей; 2,74 бали ± 0,81 бали у батьків) та «Мені важко швидко мислити» (2,33 бали ± 0,78 бали у дітей; 2,67 бали ± 0,78 бали у батьків). В обох випадках оцінки батьків були дещо вищими, що може свідчити про їх більшу схильність помічати труднощі в навчанні або уповільнення реакцій дитини в повсякденному житті.

Показники за пунктами, що відображають короткочасну пам'ять («Мені важко згадати те, що мені говорили люди», «Мені важко згадати те, що щойно почув», «Мені важко пам'ятати більше, ніж одну річ за раз») коливалися в межах від 1,9 бала до 2,3 бала, без істотної різниці між групами. Це може свідчити про помірну вираженість когнітивної втоми, яка не досягає клінічного порогу, але може проявлятися у ситуаціях інтелектуального перевантаження (наприклад, у шкільному процесі).

Загалом аналіз когнітивної втоми показав, що батьки дещо переоцінюють труднощі дітей, ймовірно, через більшу спостережливість або тривожність, однак розбіжності є незначними і не мають статистичного підтвердження. Така тенденція є типовою для хронічних станів дитячого віку, коли суб'єктивні відчуття дитини й оцінка оточення відображають різні сторони одного процесу.

Підсумовуючи результати, можна зробити висновок, що рівень втоми у дітей із ХГ1, за оцінками як самих дітей, так і їхніх батьків, має помірну вираженість та характеризується високим рівнем узгодженості між групами респондентів. Найбільш помітні прояви стосуються аспектів фізичної втоми та зниження швидкості мислення, тоді як соціальна активність та якість сну залишаються відносно збереженими. Отримані дані підтверджують доцільність

використання шкали PedsQL у клінічній оцінці дітей із лізосомно-ферментними захворюваннями, оскільки вона дозволяє не лише кількісно виміряти рівень втоми, але й виявити її структурні компоненти, важливі для розробки індивідуалізованих програм реабілітації та психологічної підтримки сімей таких пацієнтів.

## 4.2. Структурно-статистичний аналіз показників втоми та клінічних градацій у дітей з ХГ1

Для узагальненої оцінки рівня втоми у вибірці всіх респондентів (n = 54) було проведено описовий статистичний аналіз за основними шкалами опитувальника PedsQL Multidimensional Fatigue Scale (табл. 4.3).

*Табл. 4.3*

Описова статистика шкал опитувальника у загальній групі дітей з ХГ1 (n = 54)

| Фактор (шкала) | M±SD | Min | Max |
|---|---|---|---|
| Загальна втома | 2,25 ± 0,52 | 1,00 | 3,33 |
| Сон/відпочинок | 2,39 ± 0,57 | 1,17 | 3,50 |
| Когнітивна втома | 2,27 ± 0,56 | 1,00 | 3,33 |
| Середній показник | 2,30 ± 0,49 | 1,11 | 3,11 |

Як свідчать отримані дані, середні значення всіх трьох компонентів втоми – загальної, сну/відпочинку та когнітивної – розташовані у вузькому інтервалі, що вказує на відносну однорідність вибірки та помірну вираженість симптомів.

Так, показник загальної втоми становив (2,25 ± 0,52) бали, що відповідає середньому рівню за п’ятибальною шкалою та свідчить про часті, але не постійні відчуття виснаженості. Мінімальне значення – 1,00 бала – характеризує окремих респондентів, у яких прояви втоми зустрічаються лише епізодично, тоді як максимальне – 3,33 бала – свідчить про періодичну, але відчутну втому, що має клінічне значення.

Показник сну/відпочинку виявився дещо вищим (2,39 бала ± 0,57 бала) порівняно з іншими шкалами, що може відображати підвищену потребу у відновленні енергетичних ресурсів у дітей із хронічною патологією. Цей аспект є особливо важливим у контексті ХГ1, де втома має мультифакторну природу – поєднання соматичних, метаболічних та емоційних чинників. Діапазон значень у межах 1,17-3,50 бала свідчить про значну варіабельність індивідуальних особливостей, що може бути зумовлено як різною тривалістю захворювання, так і рівнем адаптації до ферментозамісної терапії.

Показник когнітивної втоми мав середнє значення, а саме, (2,27 ± 0,56) бала, що близьке до рівня загальної втоми. Це підтверджує, що когнітивна сфера також зазнає помірного навантаження, відображаючи труднощі з концентрацією уваги, пам'яттю або швидкістю мислення. Мінімальне значення (1,00 бала) демонструє наявність респондентів із практично відсутніми когнітивними симптомами, тоді як максимальне (3,33 бала) вказує на наявність осіб із вираженими труднощами інтелектуального відновлення після навантажень.

Узагальнений середній показник втоми в цілому по групі становив (2,30 ± 0,49) бала, що чітко відповідає помірному рівню за класифікацією шкали. Такий результат свідчить, що втома є постійним, але контрольованим симптомом, який не має інвалідизуючого характеру, однак потребує моніторингу в динаміці терапії.

Аналіз показників демонструє внутрішню узгодженість даних, нормальний розподіл значень без виявлених екстремальних відхилень, а також відсутність системних зсувів, що дозволяє використовувати отримані результати як репрезентативну базу для подальших міжгрупових та динамічних порівнянь.

Для клінічної інтерпретації отриманих числових результатів було проведено їхнє узгодження зі шкалою тяжкості стану, розробленою на основі діапазонів середніх балів. Такий підхід дозволяє перевести кількісні результати анкетування у якісну оцінку стану, що має безпосереднє клінічне значення при інтерпретації динаміки лікування (табл.4.4).

Відповідно до розробленої градації, рівень від 0 до 0,99 бала характеризує умовно здоровий стан, тобто відсутність клінічно значущих проявів втоми. Діапазон 1,00-1,99 бала відповідає легкому ступеню втоми, при якому спостерігаються періодичні епізоди зниження активності або незначні труднощі у виконанні звичних дій.

*Табл.4.4.*

Важкість стану дитини з ХГ1 залежно від середнього результуючого значення опитувальника

| Діапазон балів опитувальника | Важкість стану згідно опитувальника |
|---|---|
| 0-0,99 | Умовно здоровий |
| 1-1,99 | Легкий |
| 2-2,99 | Помірний |
| 3-3,50 | Важкий |
| 3,51-4 | Дуже важкий |

Проміжок 2,00-2,99 бала відображає помірну вираженість втоми, що найбільш характерна для обстежених дітей у даному дослідженні, оскільки середній інтегральний показник (2,30 бала) потрапляє саме в цей діапазон. Ця категорія передбачає наявність стійких, але не критичних скарг, які можуть впливати на навчальну та соціальну активність, однак не призводять до суттєвого зниження якості життя.

Діапазон 3,00-3,50 бала описує виражену (важку) втому, коли симптоми стають постійними, супроводжуються зниженням працездатності, потребою у подовженому відпочинку або денною сонливістю. Найвищий рівень – 3,51-4,00 бала, класифікується як дуже важкий стан, що, як правило, не зустрічався у нашій вибірці, але може бути типовим для пацієнтів з активними ускладненнями хвороби або відсутністю ферментозамісної терапії.

Таким чином, класифікація тяжкості втоми дозволяє зробити висновок, що більшість дітей з ХГ1, які перебувають на терапії іміглюцеразою, демонструють помірний рівень втоми, що підтверджує ефективність лікування у стабілізації функціонального стану.

Варто підкреслити, що подібна інтерпретація має не лише статистичне, але й клінічне значення, оскільки дозволяє лікарю-куратору швидко співвіднести числові результати тестування з практичними клінічними спостереженнями. Це, у свою чергу, відкриває можливість для більш персоналізованого підходу до оцінки ефективності ферментозамісної терапії, планування реабілітаційних заходів та психологічної підтримки пацієнтів і їхніх сімей.

## 4.3. Динаміка показників втоми у дітей з ХГ1 до та після проведення ферментозамісної терапії

Для оцінки ефективності проведеного лікування був здійснений порівняльний аналіз результатів опитувальника, розробленого для кількісної оцінки проявів втоми, порушень сну та когнітивного виснаження у дітей із відповідними клінічними симптомами. Порівняння результатів, отриманих на етапі до лікування та після його завершення, дозволило простежити вираженість змін показників у динаміці й визначити клінічну значущість проведеної терапії (табл. 4.5).

Як видно з наведених даних, середній показник за опитувальником у групі пацієнтів із легким клінічним перебігом становив $(1{,}66 \pm 0{,}36)$ бала, коливаючись у межах від 1,11 бала до 2,00 балів. Це відповідає легкому ступеню втоми згідно із попередньо визначеною класифікацією (табл. 4.5), що свідчить про наявність періодичних, але не постійних відчуттів фізичного чи психоемоційного виснаження.

*Табл. 4.5*

Порівняння результатів за розробленою шкалою опитувальника дітей із ХГ1 відповідно до клінічних проявів на етапі до лікування

| Ступінь за клінічними ознаками | Описова статистика середнього балу опитувальника | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | M±SD | Min | Max | N | P |
| Легка | 1,66 ± 0,36 | 1,11 | 2,00 | 5 | < 0,05 |
| Помірна | 2,44 ± 0,39 | 1,83 | 3,06 | 21 | |
| Важка | 2,17 | – | – | 1 | |

У цій групі переважали діти з мінімальними клінічними проявами захворювання (n = 5), у яких, однак, вже реєструвалися початкові ознаки порушень адаптаційних механізмів. Отримане значення $p < 0,05$ підтверджує статистично значущу різницю показників між групами, що вказує на чутливість шкали до виявлення навіть легких клінічних змін.

У пацієнтів із помірним перебігом захворювання (n = 21) середній бал був вищим – (2,44 ± 0,39; діапазон від 1,83 бала до 3,06 бала), що відповідає помірному ступеню вираженості втоми. Ці дані вказують, що на етапі до початку лікування більшість дітей уже мали стійкі скарги на зниження енергійності, труднощі концентрації, підвищену сонливість або тривале відновлення після навантаження. Враховуючи, що саме ця група є найбільш чисельною, можна зробити висновок, що помірна втома є типовою характеристикою клінічного перебігу ХГ1 у дітей до початку терапії.

Пацієнтів із важким перебігом у вибірці було небагато (n = 1), проте навіть у цій групі середнє значення втоми становило 2,17 бала, що за своєю суттю відповідає помірному рівню, однак, очевидно, має комплексну природу, пов’язану не лише з втомою, а й із системними проявами хвороби – спленомегалією, анемією та загальним зниженням толерантності до фізичних навантажень.

Отже, до початку лікування у більшості дітей спостерігався помірний рівень втоми, який прямо корелював із клінічною тяжкістю перебігу хвороби.

Така закономірність підтверджується і графічно. Як видно поступове зростання середнього бала з переходом від легких до тяжчих форм. Крива має характерну висхідну тенденцію, що відображає об'єктивну взаємозалежність між тяжкістю захворювання та ступенем суб'єктивної втоми (рис. 4.2).

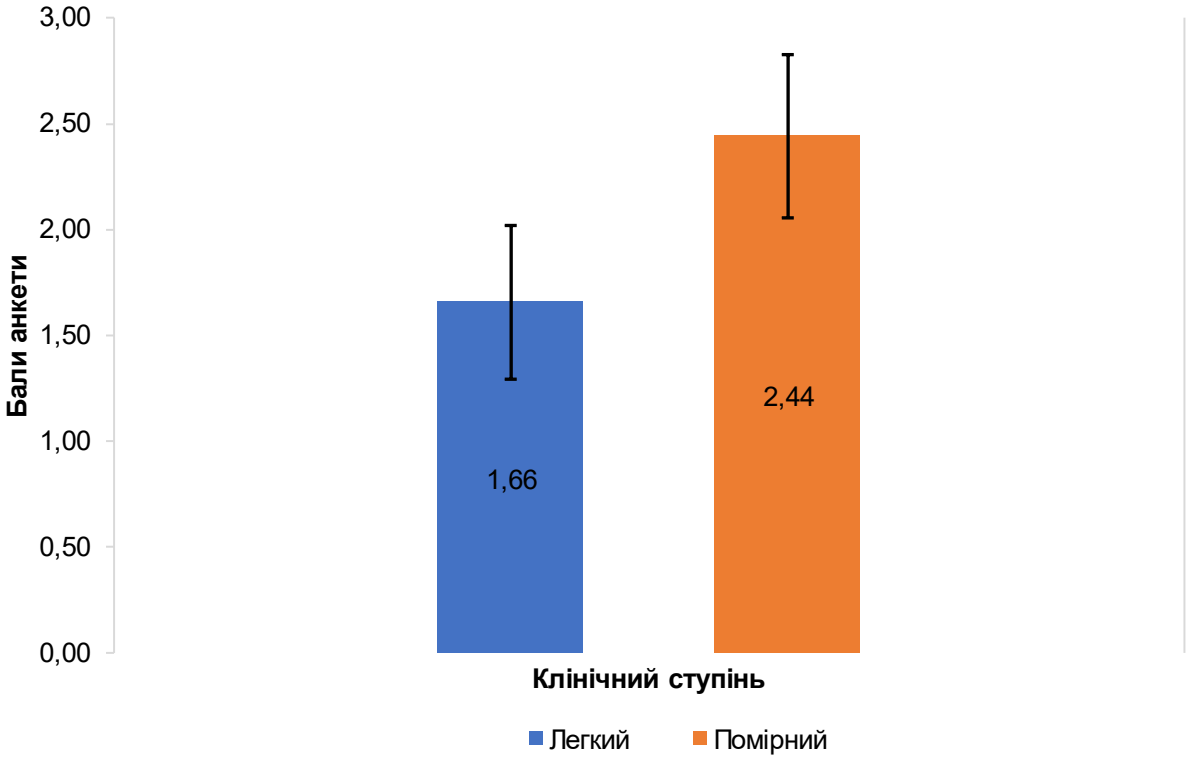


Рис. 4.2 Значення середнього показника балів анкети у дітей з ХГ1 різних клінічних ступенів на етапі до лікування

Таким чином, до початку терапії спостерігалася чітка стратифікація груп за рівнем втоми, що свідчить про високу чутливість розробленого опитувальника до клінічного стану пацієнтів і дозволяє використовувати його як індикатор ефективності лікування в динаміці.

Нами наведено результати повторного опитування дітей після курсу ферментозамісної терапії. Порівняння даних до та після лікування свідчить про суттєве зниження рівня втоми практично у всіх клінічних групах, що підтверджує

позитивний вплив терапії іміглюцеразою на функціональний стан організму (табл. 4.6).

Так, у групі дітей, які після лікування оцінювалися як умовно здорові, середній показник за шкалою втоми становив лише (1,06 ± 0,10) бала (діапазон від 0,94 бала до 1,17 бала), що відповідає нормальному, фізіологічному рівню відчуття втоми. Ця група включала 4 дітей, у яких відзначалася повна або майже повна регресія клінічних симптомів, нормалізація активності та відсутність виражених скарг.

*Табл. 4.6*

Порівняння результатів за шкалою опитувальника дітей з ХГ1 у групах відповідно до клінічних проявів після лікування

| Ступінь за клінічними ознаками | Описова статистика за балами опитувальника | | | N |
|---|---|---|---|---|
| | M ± SD | Min | Max | |
| Умовно здоровий | 1,06 ± 0,10 | 0,94 | 1,17 | 4 |
| Легкий | 1,65 ± 0,35 | 1,00 | 2,39 | 18 |
| Помірний | 1,96 ± 0,55 | 1,33 | 2,33 | 3 |
| Важкий | 2,61 ± 0,63 | 2,17 | 3,06 | 2 |

Серед дітей із легким клінічним ступенем після лікування (n = 18) середній показник знизився до (1,65 ± 0,35) бала, що свідчить про суттєве покращення у порівнянні з аналогічною групою до лікування (1,66 бала ± 0,36 бала). Незважаючи на те, що середнє значення збереглося на межі легкого ступеня, спостерігалося зменшення стандартного відхилення, що вказує на вирівнювання стану пацієнтів і зменшення міжіндивідуальних коливань.

У групі дітей із помірним перебігом (n = 3) середнє значення втоми після терапії становило (1,96 ± 0,55) бала, що на цілу одиницю менше порівняно з вихідним рівнем (2,44 бала ± 0,39 бала). Це свідчить про суттєве зниження

суб'єктивної втоми, наближення її до межі легкого ступеня та, відповідно, про позитивну динаміку клінічного стану.

Найвищі значення залишалися у дітей із важким перебігом (n = 2), де середній показник втоми після лікування склав (2,61 ± 0,63) бала. Проте навіть у цій групі відзначалася тенденція до покращення – у порівнянні з початковими даними (2,17 бала у єдиного пацієнта), що може відображати поступову стабілізацію клінічного стану та часткове відновлення енергетичних резервів.

На представленому рисунку 4.3 видно чітке зміщення графіка вниз, тобто зменшення середніх значень у всіх клінічних категоріях.

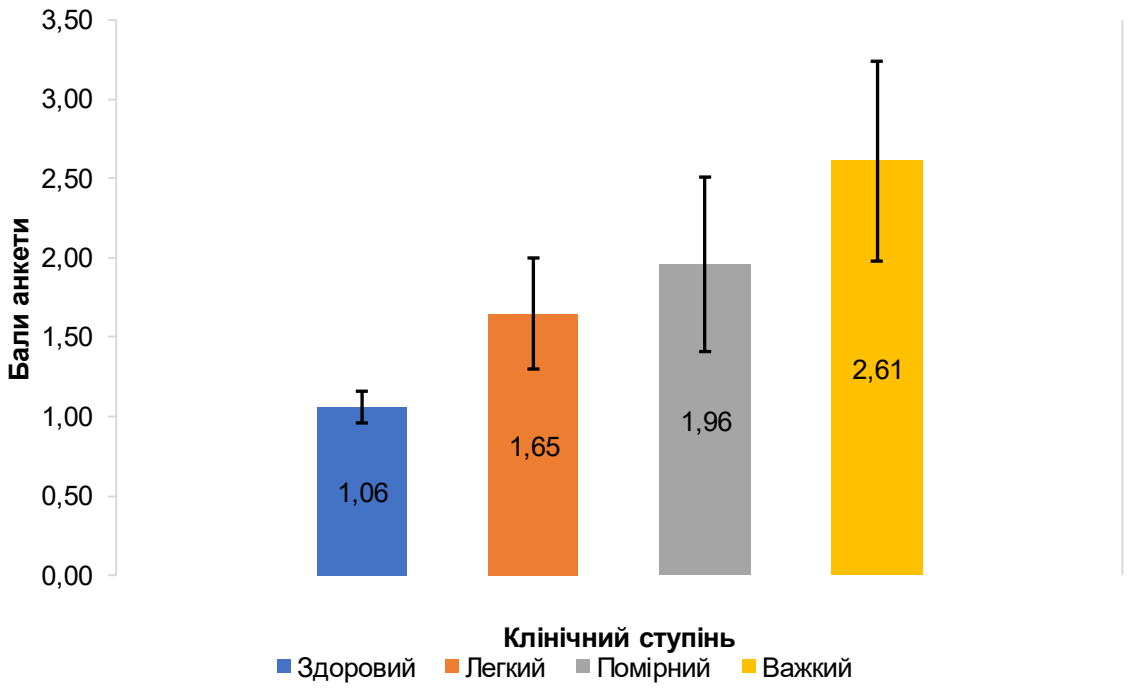


Рис. 4.3 Середні показники балів анкети у дітей із ХГ1 відповідно до клінічних ступенів після лікування

Порівняння двох рисунків (до та після лікування) демонструє загальну тенденцію до нормалізації – різниця між групами за рівнем втоми стає менш вираженою, а контури кривої згладжуються. Це відображає вирівнювання загального стану пацієнтів та зменшення впливу клінічної тяжкості на рівень функціональної втоми. Таким чином, проведена ферментозамісна терапія іміглюцеразою сприяла достовірному покращенню функціонального стану дітей

із ХГ1, що проявилося у зниженні середніх показників втоми та переміщенні більшості пацієнтів із помірного та важкого ступенів у зону легких або умовно здорових. Отримані результати узгоджуються з клінічними спостереженнями та підтверджують ефективність лікування не лише у соматичному, але й у функціональному вимірі якості життя.

У таблиці 4.7 подано результати крос-аналізу ступенів тяжкості ХГ1, визначених за даними анкетного опитувальника та клінічної оцінки у 54 спостереженнях (27 до лікування і 27 після лікування).

*Табл. 4.7*

Кросс-таблиця оцінки ступенів ХГ1 у дітей за результатами анкетування та клінічною оцінкою до та після лікування (n = 54: 27 до та 27 після).

| Оцінка за опитувальником | Клінічна оцінка | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Умовно здоровий | Легкий | Помірний | Важкий |
| Умовно здоровий | **1** | – | – | – |
| Легкий | 3 | **20** | 3 | – |
| Помірний | – | 3 | **19** | 2 |
| Важкий | – | – | 2 | **1** |

Представлені дані дають змогу детально проаналізувати ступінь відповідності між двома методами оцінювання стану пацієнтів. Зокрема, у категорії «умовно здоровий» за анкетним опитувальником клінічна оцінка підтвердила цей статус лише в 1 випадку, тоді як випадків віднесення цих дітей до легкого, помірного чи важкого ступенів за клінічними критеріями не зафіксовано (0 випадків у кожній із цих клітинок).

У групі дітей, яких за опитувальником класифіковано як таких, що мають легкий ступінь проявів хвороби, переважають випадки збігу оцінок: 20 дітей отримали однаковий ступінь тяжкості за обома методами. Разом із тим у 3 випадках клінічна оцінка визначала цих дітей як «умовно здорових», незважаючи

на легкі прояви за анкетними даними. Ще 3 випадки належали до ситуацій, коли анкетування визначило легкий ступінь, але клінічне обстеження засвідчило помірний перебіг захворювання. Випадків віднесення цієї категорії до важкого ступеня за клінічними критеріями не спостерігалося (0 випадків).

Категорія «помірний» за результатами опитувальника є другою за чисельністю. У ній зафіксовано 19 випадків повної відповідності між анкетними та клінічними оцінками. Однак у 3 випадках клінічний ступінь тяжкості було визначено як легкий, тоді як опитувальник фіксував помірні прояви. Крім того, 2 випадки продемонстрували ситуацію зворотного типу: анкетні дані вказували на помірний ступінь, а клінічна оцінка – на важкий перебіг хвороби.

Група дітей, класифікованих опитувальником як таких, що мають важкий ступінь захворювання, була найменш численною. У цій категорії спостерігалося лише 1 повне співпадіння оцінок між опитувальником і клінічним аналізом. Водночас у 2 випадках клінічна оцінка віднесла цих дітей до помірного ступеня тяжкості, незважаючи на визначення важких проявів за анкетними даними. Випадків, у яких клінічний аналіз оцінював би цих дітей як умовно здорових чи з легким ступенем, не виявлено (0 випадків у відповідних клітинках).

Загалом аналіз таблиці 4.7 свідчить, що найбільша кількість збігів між двома методами спостерігається у групах легкого (20 випадків) та помірного (19 випадків) ступенів тяжкості. Розбіжності переважно виникають між суміжними категоріями («умовно здоровий» – «легкий», «легкий» – «помірний», «помірний» – «важкий»), що є очікуваним для багатокомпонентних клінічних станів. Випадків грубої невідповідності (наприклад, «умовно здоровий» за опитувальником і «важкий» за клінічною оцінкою) не зафіксовано.

Для оцінки динаміки змін показників втоми у дітей з ХГ1 до та після проведення лікування було проаналізовано результати анкетування, представлені в таблиці 4.8.

*Табл. 4.8*

Результати опитування до та після лікування

| Шкала | Період | | p |
|---|---|---|---|
| | До лікування (M ± SD) | Після лікування M ± SD | |
| Загальна втома | 2,25 ± 0,52 | 1,44 ± 0,57 | < 0,01 |
| Сон/відпочинок | 2,40 ± 0,53 | 1,77 ± 0,52 | < 0,01 |
| Когнітивна втома | 2,20 ± 0,58 | 1,80 ± 0,55 | < 0,01 |
| Середній показник | 2,29 ± 0,48 | 1,67 ± 0,51 | < 0,01 |

Дана таблиця містить порівняння середніх значень трьох основних доменів втоми – загальної, пов'язаної зі сном та відпочинком, а також когнітивної – із додатковим розрахунком інтегрального середнього показника. Аналіз дозволяє визначити, наскільки терапія вплинула на суб'єктивне відчуття втоми, та оцінити статистичну значущість цих змін відповідно до отриманих p-рівнів.

За шкалою «Загальна втома» середній показник до лікування становив (2,25 ± 0,52) бала, тоді як після проведеної терапії він знизився до (1,44 ± 0,57) бала. Статистично значущий рівень $p < 0,01$ свідчить про достовірне покращення стану у даному домені.

Подібна тенденція спостерігалася за шкалою «Сон/відпочинок»: середнє значення до лікування дорівнювало (2,40 ± 0,53) балів, а після лікування – (1,77 ± 0,52) бала, що також вказує на значуще зменшення вираженості порушень ($p < 0,01$).

За шкалою «Когнітивна втома» відзначено зниження середнього показника з (2,20 ± 0,58) бала до (1,80 ± 0,55) бала, причому зміни є статистично значущими ($p < 0,01$). Хоча різниця в абсолютних значеннях дещо менша, ніж у двох попередніх шкалах, вона також демонструє позитивну динаміку під впливом лікування.

Зведений середній показник, що інтегрує три домени, становив (2,29 ± 0,48) бала до лікування та (1,67 ± 0,51) бала після лікування. Різниця є статистично достовірною ($p < 0,01$), що узагальнює результати окремих шкал і підтверджує загальне зниження рівня втоми у дітей після лікування.

У таблиці 4.9 деталізується характер змін показників втоми між періодами до та після лікування, доповнюючи дані таблиці 4.8 кількісною оцінкою ефекту терапії.

Представлені результати включають різницю середніх значень за кожною шкалою, 95 % довірчі інтервали цих змін та їх відсотковий еквівалент. Такий підхід дає змогу не лише підтвердити наявність статистично значущих відмінностей, але й оцінити їхню клінічну значущість, визначаючи, які саме аспекти втоми зазнали найбільшого покращення під впливом лікування.

*Табл. 4.9*

Характеристика різниці результатів опитування до та після лікування

| Шкала | Різниця середніх | 95 % ДІ різниці середніх | Різниця у % |
|---|---|---|---|
| Загальна втома | 0,81 | 0,62-0,99 | 36,00 |
| Сон/відпочинок | 0,63 | 0,49-0,77 | 26,25 |
| Когнітивна втома | 0,40 | 0,27-0,53 | 18,18 |
| Зведений показник | 0,62 | 0,48-0,74 | 27,07 |

Як видно з отриманих даних, за шкалою «Загальна втома» різниця середніх становила 0,81 бала, із 95% довірчим інтервалом 0,62-0,99, що відповідає 36,0% поліпшення. Це є найбільшим рівнем зменшення серед усіх доменів. За шкалою «Сон/відпочинок» різниця становила 0,63 бала, з 95% ДІ 0,49-0,77, що відповідає 26,25% покращення показника. Отримані дані свідчать про суттєве поліпшення якості відпочинку та відновлення після лікування. Різниця середніх за шкалою «Когнітивна втома» була найменшою – 0,40 бала, із 95% ДІ 0,27-0,53, що

становить 18,18%. Це свідчить про те, що когнітивні аспекти втоми покращуються дещо повільніше, ніж соматичні або пов'язані зі сном.

Зведений показник продемонстрував середню різницю у 0,62 бала, із 95% ДІ 0,48–0,74, що відповідає 27,07% загального покращення інтегральної оцінки втоми.

Отже, отримані результати свідчать про те, що лікування має виражений позитивний вплив на зниження проявів втоми у дітей з ХГ1. Найбільш помітні зміни зафіксовано у площині загальної соматичної втоми та порушень сну, тоді як когнітивний компонент демонструє більш помірну динаміку. Водночас зведений показник підтверджує клінічну значущість загального покращення стану.

Дослідження якості життя дітей із ХГ1 вимагає не лише динамічної фіксації змін клінічного статусу та суб'єктивних відчуттів на фоні терапії, але і обов'язкової перевірки надійності і валідності інструменту, застосованого для опитування. Оскільки отримані результати анкетування є основою для узагальнення даних щодо рівнів втоми, порушення сну, когнітивних функцій, критично важливо переконатися, що вони є внутрішньо узгодженими, а кожне запитання опитувальника вимірює саме той досліджуваний параметр, який передбачено методологічно.

З огляду на це, наступний етап дослідження передбачав оцінку внутрішньої узгодженості окремих шкал анкетування, що дозволило визначити взаємозв'язок між окремими запитаннями і відповідями та вивчити, наскільки надійно кожен домен відображає певний аспект хронічної втоми.

Таке обґрунтування є базовою умовою для верифікації структурної цілісності інструментарію, його практичної придатності у клінічній популяції пацієнтів із ХГ1.

Так, нами наведено показники внутрішньої узгодженості для шкали «Загальна втома». Зведений коефіцієнт Кронбаха становив 0,90, що свідчить про високу надійність шкали та сильний взаємозв'язок між окремими запитаннями. Аналіз значень «альфа при виключенні» показав, що видалення більшості

пунктів не призводило до суттєвого покращення загальної альфи. Наприклад, для твердження «Я відчуваю втому» α при виключенні становила 0,87, а для пункту «Я відчуваю фізичну слабкість» – 0,88, що свідчить про вагомий внесок цих пунктів у структуру шкали (табл. 4.10).

Особливу увагу привертає елемент-загальна кореляція, що відображає силу зв'язку між відповідним пунктом і загальним результатом шкали. Найвищі значення були зафіксовані для пунктів «Я відчуваю втому» (0,87) та «Мені важко починати нові роботи» (0,84), що свідчить про їх ключову роль у вимірюванні загальної втоми. Водночас нижчі кореляції спостерігалися для пунктів «Я відчуваю себе занадто втомленим і не можу проводити час із друзями» (0,65) та «Мені важко закінчити розпочату роботу» (0,69), проте навіть ці значення залишаються в межах прийнятної сили зв'язку. Загалом структура шкали є добре збалансованою, без пунктів, що знижують надійність.

Продовжуючи наше дослідження, ми продемонстрували результати внутрішньої узгодженості для шкали «Сон/відпочинок» (табл. 4.11).

*Табл. 4.10*

Результати дослідження внутрішньої узгодженості за шкалою «Загальна втома» у дітей з ХГ1

| Запитання | Альфа при виключенні | елемент-загальна кореляція | Зведена альфа |
|---|---|---|---|
| Я відчуваю втому | 0,87 | 0,87 | 0.90 |
| Я відчуваю фізичну слабкість | 0,88 | 0,83 | |
| Я відчуваю себе сильно втомленим і не можу робити те, що мені подобається | 0,88 | 0,84 | |
| Я відчуваю себе занадто втомленим і не можу проводити час із друзями | 0,90 | 0,65 | |
| Мені важко закінчити розпочату роботу | 0,91 | 0,69 | |
| Мені важко починати нові роботи | 0,88 | 0,84 | |

*Табл. 4.11*

Результати дослідження внутрішньої узгодженості за шкалою «Сон/відпочинок» у дітей з ХГ1

| Запитання | Альфа при виключенні | елемент-загальна кореляція | Зведена альфа |
|---|---|---|---|
| Я багато сплю | 0,81 | 0,75 | 0,84 |
| Мені важко спати всю ніч | 0,85 | 0,54 | |
| Коли я прокидаюся вранці, я відчуваю втому | 0,79 | 0,84 | |
| Я багато відпочиваю | 0,82 | 0,71 | |
| Я часто дрімаю | 0,83 | 0,61 | |
| Я проводжу багато часу в ліжку | 0,82 | 0,72 | |

Так, зведений коефіцієнт α становив 0,84, що відповідає високому рівню надійності. Показники «альфа при виключенні» варіювали від 0,79 до 0,85, не демонструючи жодного пункту, вилучення якого суттєво підвищило б загальний показник. Це дозволяє стверджувати, що всі твердження шкали є концептуально релевантними.

Елемент-загальна кореляція коливалася від 0,54 до 0,84. Найвищий показник зареєстровано для твердження «Коли я прокидаюся вранці, я відчуваю втому» (0,84), що вказує на сильний зв'язок із загальним ступенем порушень відпочинку. Натомість найнижчу кореляцію має пункт «Мені важко спати всю ніч» (0,54), який, хоч і доповнює структуру шкали, демонструє дещо слабший взаємозв'язок із загальним конструктом. Водночас цей показник усе ще залишається прийнятним для клінічних опитувальників.

У цілому шкала «Сон/відпочинок» характеризується гарною узгодженістю та відображає різні аспекти порушень відновлення, що має ключове значення при оцінці загальної втоми.

Щодо даних для шкали «Когнітивна втома», зведений коефіцієнт α становив 0,89, що вказує на високу надійність та стабільність вимірювального інструменту. Показник «альфа при виключенні» для більшості пунктів знаходився в межах 0,85–0,87, що демонструє відсутність елементів, вилучення яких могло б істотно підвищити точність шкали (табл. 4.12).

Елемент-загальні кореляції були загалом високими, що підтверджує сильний зв'язок між окремими пунктами та загальним рівнем когнітивної втоми. Найвищі значення кореляції відзначені для тверджень «Мені важко згадати те, що мені говорили люди» (0,89) та «Мені важко згадати те, що щойно почули» (0,86). Це вказує на їх домінуючий внесок у формування загального показника.

Найнижчий рівень кореляції встановлено для пункту «Мені важко пам'ятати більше, ніж одну річ за раз» (0,49), що може свідчити про дещо ширший або специфічніший характер цього твердження. Попри це, показник залишається у допустимих межах і не знижує загальну надійність конструкції.

*Табл. 4.12*

Результати дослідження внутрішньої узгодженості за шкалою «Когнітивна втома» у дітей з ХГ1

| Запитання | Альфа при виключенні | елемент-загальна кореляція | Зведена альфа |
|---|---|---|---|
| Мені важко зосередитися | 0,87 | 0,76 | 0,89 |
| Мені важко згадати те, що мені говорили люди | 0,85 | 0,89 | |
| Мені важко згадати те, що щойно почули | 0,86 | 0,86 | |
| Мені важко швидко мислити | 0,86 | 0,86 | |
| Мені важко згадати те, про що я тільки думав | 0,87 | 0,79 | |
| Мені важко пам'ятати більше, ніж одну річ за раз | 0,91 | 0,49 | |

Ми також узагальнили результати внутрішньої узгодженості всього опитувальника, який включає всі три шкали (табл. 4.13).

Отже, загальний зведений коефіцієнт Кронбаха становив 0,94-0,95, що відповідає дуже високому рівню надійності інструменту в цілому. Значення «альфа при виключенні» коливалися в межах 0,94–0,95, що свідчить про відсутність пунктів, вилучення яких підвищило б загальний показник. Елемент-загальна кореляція також підтверджує добру структурну узгодженість опитувальника (табл. 4.13).

Найвищі показники спостерігалися для пунктів «Мені важко починати нові роботи» (0,86), «Мені важко згадати те, що мені говорили люди» (0,85) та «Мені важко зосередитися» (0,82), що свідчить про їх ключову роль у вимірюванні загального рівня втоми. Найнижчі значення відзначені для пунктів «Мені важко спати всю ніч» (0,50) та «Мені важко пам’ятати більше, ніж одну річ за раз» (0,50). Такі показники характерні для пунктів, які вимірюють більш специфічні або вузькі прояви втоми. Проте навіть ці значення не виходять за межі допустимого, що підтверджує комплексність та внутрішню цілісність інструменту (табл. 4.13).

*Табл. 4.13*

Результати дослідження внутрішньої узгодженості за шкалою в опитувальнику загалом у дітей з ХГ1

| Запитання | Альфа при виключенні | елемент-загальна кореляція |
|---|---|---|
| Я відчуваю втому | 0,94 | 0,84 |
| Я відчуваю фізичну слабкість | 0,94 | 0,80 |
| Я відчуваю себе сильно втомленим і не можу робити те, що мені подобається | 0,95 | 0,76 |
| Я відчуваю себе занадто втомленим і не можу проводити час із друзями | 0,95 | 0,58 |
| Мені важко закінчити розпочату роботу | 0,95 | 0,69 |

*Продовження табл. 4.13*

| | | |
|---|---|---|
| Мені важко починати нові роботи | 0,94 | 0,86 |
| Я багато сплю | 0,95 | 0,78 |
| Мені важко спати всю ніч | 0,95 | 0,50 |
| Коли я прокидаюся вранці, я відчуваю втому | 0,95 | 0,79 |
| Я багато відпочиваю | 0,95 | 0,69 |
| Я часто дрімаю | 0,95 | 0,69 |
| Я проводжу багато часу в ліжку | 0,95 | 0,70 |
| Мені важко зосередитися | 0,94 | 0,82 |
| Мені важко згадати те, що мені говорили люди | 0,94 | 0,85 |
| Мені важко згадати те, що щойно почули | 0,95 | 0,77 |
| Мені важко швидко мислити | 0,95 | 0,76 |
| Мені важко згадати те, про що я тільки думав | 0,95 | 0,65 |
| Мені важко пам’ятати більше, ніж одну річ за раз | 0,95 | 0,50 |

Загалом отримані результати свідчать, що опитувальник у цілому є високонадійним, а кожна зі шкал робить значущий внесок у вимірювання багатовимірного феномену втоми.

Для більш детальної оцінки структури опитувальника та відповідності окремих запитань своїм шкалам було проведено аналіз завантаженості факторів, достовірності та частки поясненої дисперсії ($R^2$) для кожного елемента (табл. 4.14).

Цей підхід дозволив визначити, наскільки окремі питання точно відображають відповідні аспекти втоми та порушень сну, а також оцінити їх внесок у загальну шкалу.

Аналіз завантаженості факторів для шкали «Загальна втома» показав, що найбільший внесок у формування загальної оцінки втоми мали твердження «Я відчуваю себе сильно втомленим і не можу робити те, що мені подобається» та «Мені важко починати нові роботи» (обидва 0,72), що свідчить про їх ключову

роль у вимірюванні основного аспекту втоми. Високі показники також спостерігалися для пунктів «Я відчуваю втому» (0,67) та «Я відчуваю фізичну слабкість» (0,64), що підтверджує їх вагомість у складі шкали. Нижчі завантаження були зафіксовані у пунктів «Я відчуваю себе занадто втомленим і не можу проводити час із друзями» (0,52) та «Мені важко закінчити розпочату роботу» (0,55), однак ці значення залишаються статистично значущими, а $R^2$ варіювалася від 0,41 до 0,78, демонструючи достатню частку дисперсії, пояснювану відповідним фактором.

У межах шкали «Сон/відпочинок» найбільше значення завантаженості спостерігалося для пункту «Коли я прокидаюся вранці, я відчуваю втому» (0,69) та «Я часто дрімаю» (0,59), тоді як найнижчі показники були у пункту «Мені важко спати всю ніч» (0,41) і «Я проводжу багато часу в ліжку» (0,56). Значення $R^2$ коливалися від 0,26 до 0,64, що свідчить про прийнятну здатність кожного елемента відображати загальний стан відпочинку, навіть якщо окремі питання вимірюють більш специфічні аспекти.

*Табл. 4.14*

Аналіз відповідності елементів конкретній шкалі (завантаженість, достовірність та R2) у дітей з ХГ1

| Шкала | Запитання | Завантаженість відповідного фактора | Значення p елемента | R2 |
|---|---|---|---|---|
| Загальна втома | Я відчуваю втому | 0,67 | < 0,001 | 0,78 |
| | Я відчуваю фізичну слабкість | 0,64 | < 0,001 | 0,75 |
| | Я відчуваю себе сильно втомленим і не можу робити те, що мені подобається | 0,72 | < 0,001 | 0,71 |
| | Я відчуваю себе занадто втомленим і не можу проводити час із друзями | 0,52 | < 0,001 | 0,41 |

*продовження табл. 4.14*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Мені важко закінчити розпочату роботу | 0,55 | < 0,001 | 0,44 |
| | Мені важко починати нові роботи | 0,72 | < 0,001 | 0,66 |
| Сон/ відпочинок | Я багато сплю | 0,56 | < 0,001 | 0,62 |
| | Мені важко спати всю ніч | 0,41 | < 0,001 | 0,26 |
| | Коли я прокидаюся вранці, я відчуваю втому | 0,69 | < 0,001 | 0,64 |
| | Я багато відпочиваю | 0,54 | < 0,001 | 0,50 |
| | Я часто дрімаю | 0,59 | < 0,001 | 0,44 |
| | Я проводжу багато часу в ліжку | 0,56 | < 0,001 | 0,50 |
| Когнітивна втома | Мені важко зосередитися | 0,68 | < 0,001 | 0,63 |
| | Мені важко згадати те, що мені говорили люди | 0,53 | < 0,001 | 0,81 |
| | Мені важко згадати те, що щойно почули | 0,64 | < 0,001 | 0,73 |
| | Мені важко швидко мислити | 0,64 | < 0,001 | 0,71 |
| | Мені важко згадати те, про що я тільки думав | 0,58 | < 0,001 | 0,55 |
| | Мені важко пам’ятати більше, ніж одну річ за раз | 0,28 | < 0, 001 | 0,21 |

Для шкали «Когнітивна втома» найбільшу завантаженість показали питання «Мені важко зосередитися» (0,68) та «Мені важко згадати те, що щойно почули» (0,64).

Найнижчий показник завантаженості спостерігався у пункту «Мені важко пам'ятати більше, ніж одну річ за раз» (0,28), а $R^2$ для цього елемента становила 0,21. Це свідчить про слабший зв'язок із загальним фактором когнітивної втоми, однак він може відображати специфічний аспект пам'яті, що має клінічне значення для окремих пацієнтів.

Паралельно для оцінки взаємозв'язку між трьома основними шкалами опитувальника – «Загальна втома», «Сон/відпочинок» та «Когнітивна втома» – був проведений аналіз коваріації, що дозволяє оцінити, наскільки різні прояви втоми у дітей з ХГ1 взаємопов'язані та утворюють цілісну структуру якості життя (табл. 4.15).

*Табл. 4.15*

Значення показників коваріації між шкалами опитувальника у дітей з ХГ1

| Шкали | p | Показник коваріації |
|---|---|---|
| Загальна втома – Сон/відпочинок | < 0.001 | 0.93 |
| Загальна втома – Когнітивна втома | < 0.001 | 0.79 |
| Сон/відпочинок – Когнітивна втома | < 0.001 | 0.88 |

Аналіз коваріації між шкалами продемонстрував високий рівень взаємозв'язку між усіма трьома компонентами опитувальника (табл. 4.15).

Коваріація між «Загальна втома» та «Сон/відпочинок» становила 0,93 ($p < 0,001$), що свідчить про тісний зв'язок між підвищеною втомою та порушенням відпочинку у дітей. Між «Загальна втома» та «Когнітивна втома» коваріація була 0,79 ($p < 0,001$), що підтверджує значний вплив загальної втоми на когнітивні функції. Коваріація між «Сон/відпочинок» і «Когнітивна втома» дорівнювала 0,88 ($p < 0,001$), підкреслюючи взаємозалежність порушень відпочинку та когнітивної втоми.

Отже, результати аналізу підтверджують, що опитувальник адекватно відображає основні аспекти втоми та порушень сну у дітей з ХГ1, а окремі шкали є тісно взаємопов'язаними, що обґрунтовує їх інтегроване використання для комплексної оцінки якості життя.

Таким чином, у ході проведеного дослідження виявлено, що оцінка рівня втоми у дітей з ХГ1 за шкалою PedsQoL демонструє високий рівень узгодженості між самооцінкою дітей та оцінкою їхніх батьків, що підтверджує адекватність та валідність використаної методики. Аналіз підшкал втоми – загальної, когнітивної та пов'язаної зі сном – показав помірний рівень вираженості симптомів, при цьому найбільш помітні прояви стосуються фізичної втоми та зниження швидкості мислення, тоді як соціальна активність та якість сну залишаються відносно збереженими.

Аналіз показників у динаміці, як на етапі верифікації діагнозу до лікування, так і після проведеної ФЗТ, продемонстрував статистично достовірне покращення функціонального стану дітей, зниження інтегрального показника втоми та зміщення більшості пацієнтів у групи з легким та умовно здоровим станом. Результати крос-аналізу між даними результатів опитування та клінічною оцінкою підтвердили високу чутливість методики до змін соматичного статусу, дозволяючи використовувати її для динамічного оцінювання результатів ФЗТ.

Отримані дані мають не лише статистичне, а й практичне клінічне значення, оскільки забезпечують можливість індивідуалізованого підходу до оцінки функціональної активності та планування реабілітаційних і психологічних заходів для дітей із хронічними лізосомними захворюваннями.

Тож застосування шкали PedsQoL у цій популяції є доцільним і дозволяє комплексно оцінювати якість життя, відстежувати ефективність лікування та розробляти стратегії підтримки для пацієнтів та їхніх сімей.

**Висновки до розділу 4**

1. Виявлено, що у дітей із ХГ1 типу прояви втоми охоплювали загальну та когнітивну втому, підвищену потребу у відпочинку, зниження фізичної витривалості й труднощі концентрації уваги. Порівняльний аналіз результатів анкетування дітей та їхніх батьків за шкалою PedsQL засвідчив високий ступінь узгодженості оцінок без статистично значущих відмінностей за основними доменами опитувальника ($p > 0,05$). Відзначено тенденцію до більшої

вираженості функціональних обмежень у пацієнтів із тяжчими клінічними проявами захворювання, що обґрунтовує доцільність комплексного оцінювання втоми як додаткової характеристики клінічного стану дітей із ХГ 1 типу.

2. Продемонстровано статистично значуще покращення показників втоми на тлі тривалої ФЗТ іміглюцеразою ($p < 0,01$), що проявлялося зменшенням загальної та когнітивної втоми, поліпшенням показників сну й відпочинку та позитивною динамікою інтегральної оцінки функціонального стану. Найбільш виражені зміни спостерігали за шкалою загальної втоми, тоді як когнітивна втома демонструвала найменшу динаміку. Збереження окремих проявів фізичного й когнітивного виснаження після лікування свідчить про неоднорідність відновлення функціонального стану та необхідність його подальшого систематичного моніторингу.

3. Підтверджено високу внутрішню узгодженість шкали PedsQL у досліджуваній когорті дітей із хворобою Гоше 1 типу. Оцінювання за коефіцієнтом альфа Кронбаха засвідчило високий рівень надійності окремих доменів і опитувальника загалом. Факторний і підтверджувальний факторний аналіз дали змогу дослідити взаємозв'язки між компонентами загальної втоми, сну й відпочинку та когнітивної втоми. Отримані результати підтримують доцільність використання опитувальника для оцінювання функціонального стану дітей і моніторингу змін у процесі лікування.

4. Обґрунтовано клінічну значущість оцінювання втоми як окремого компонента спостереження за дітьми з хворобою Гоше 1 типу. Поєднання самооцінювання дитини з оцінкою батьків та аналізом окремих доменів опитувальника дає змогу комплексніше визначати функціональні обмеження й виявляти залишкові прояви втоми, які можуть зберігатися попри позитивну динаміку на тлі ферментозамісної терапії. Такий підхід створює підґрунтя для індивідуалізації подальшого спостереження та визначення потреби в реабілітаційній і психосоціальній підтримці.

# РОЗДІЛ 5
# УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

ХГ 1 типу (глюкоцереброзидоз) є найбільш поширеною формою цієї спадкової лізосомної хвороби накопичення, яка характеризується недостатністю ферменту GCase. Це призводить до накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах, що викликає різноманітні клінічні прояви. Перебіг хвороби значно варіює залежно від типу мутацій в гені *GBA*.

З урахуванням розвитку біологічно-молекулярних досліджень, зокрема й при ХГ1, виявлено основні мутації в гені *GBA*: N370S, L444P, 84GG. Звісно, що постійно йде оцінка клінічного перебігу з урахуванням мутаційного стану.

Зокрема, окремі автори засвідчують, що при мутації N370S, як найбільш поширена, зазвичай асоціюється з м'якшим клінічним перебігом, порівняно з іншими мутаціями [110, 111]. Пацієнти з цією мутацією рідко мають значні неврологічні симптоми, але можуть мати гепатоспленомегалію, анемію, тромбоцитопенію та кісткові ураження. Автори описують переважно маніфест хвороби в дорослому віці. Хоча за нашими даним, ця поширена мутація досить часто зустрічалась у дитячому віці.

L444P – відома як одна з найважчих мутацій. Пацієнти з гомозиготною L444P мутацією часто мають більш агресивний перебіг хвороби, що може включати неврологічні прояви, які не є характерними для 1 типу [112, 113]. Тим не менше, наші результати свідчать, що у пацієнтів з ХГ1 при такій мутації є більша схильність до розвитку кісткових ускладнень та раннього початку симптомів.

Літературні джерела також висвітлюють різні рекомбінантні та складні мутації (наприклад, RecNciI, RecTL). Вони можуть спричиняти різні клінічні фенотипи. Так, пацієнти з цими мутаціями часто мають більш серйозні прояви захворювання з залученням кісткової системи та раннім початком симптомів [114]. Рідкісні мутації зустрічаються менш часто, але можуть мати дуже різноманітний клінічний перебіг. Деякі з них можуть асоціюватися з атиповими

проявами або навіть з неврологічними симптомами, які не типові для першого типу ХГ1 [115, 116].

Загалом, залежність клінічного перебігу ХГ1 від генетичних варіантів, наприклад, дослідження «Генотип-фенотип кореляція» демонструє більш значне зниження активності ферменту GCase, призводить до важчого перебігу захворювання. Це може включати більш ранню маніфестацію симптомів, більшу схильність до кісткових ускладнень та більшу ймовірність потреби в замісній ферментній терапії [117, 118].

В одному з досліджень, а саме, «Фенотипічна гетерогенність» описується, що навіть серед пацієнтів з однаковою мутацією клінічні прояви можуть варіювати, що підкреслює вплив інших генетичних факторів або факторів середовища [119, 120].

Зрозуміло, що лікування пацієнта з ХГ1 полягає у застосування ФЗТ. Вона залишається основним методом лікування, що дозволяє контролювати симптоми і покращувати якість життя пацієнтів. Прогноз дуже залежить від своєчасності діагностики та початку лікування, а також від специфіки мутацій [121, 122].

Ми також вивчали клінічний перебіг ХГ1 у дітей, з урахуванням генного поліморфізму: N370S/N370S, L444P /L444P, N370S/84GG. За нашими даними, з терапевтичною метою застосовували іміглюцеразу у правильно підібраній дозі. Наші дослідження демонструють позитивний результат регенерації клініко-лабораторних показників у пацієнтів з ХГ1 з урахуванням двох мутацій: N370S/N370S, N370S/84GG. Інша мутація, L444P /L444P, виявилась складнішою й обтяжливо сприяла на зменшення клінічного перебігу хвороби й лабораторних показників.

Важливою частиною діагностики і моніторингу лікування є використання біомаркерів, таких як лізоформенний глюкосилсфінгозин (Lyso-GL1 або Lyso-Gb1). Lyso-GL1 виявляється як важливий діагностичний і прогностичний біомаркер при ХГ1. У нормі цей маркер є метаболічним продуктом глюкоцереброзиду, але при дефіциті GCase його рівень значно підвищується [123, 124].

Деякі науковці, які вивчали роль Lyso-GL1 при ХГ, наголошують на його ключовій ролі в діагностиці та моніторингу лікування. Вони зазначають, що Lyso-GL1 є одним з найбільш специфічних біомаркерів для ХГ. Підвищення рівня Lyso-GL1 чітко корелює з важкістю симптомів та органними ураженнями, що робить цей маркер важливим для моніторингу стану пацієнтів. Вимірювання цього біомаркера дозволяє лікарям коригувати лікування в реальному часі та запобігати ускладненням [125, 126].

Інші дослідники вказують на Lyso-GL1 як на маркер, що перевершує традиційні методи діагностики. Вони вважають, що він забезпечує більш точне і своєчасне виявлення хвороби навіть у пацієнтів з легкими симптомами або атиповими проявами. Їхні дослідження показали, що після терапії ФЗТ рівень Lyso-GL1 значно знижувався, що свідчило про ефективність лікування [127,128].

Важливе значення має використання Lyso-GL1 для довгострокового моніторингу пацієнтів із ХГ1. Динаміка цього маркера не лише корелює з клінічним перебігом захворювання, але й є прогностичним фактором ризику ускладнень. Вони зазначають, що регулярний моніторинг рівнів Lyso-GL1 дозволяє оптимізувати дози терапії та мінімізувати побічні ефекти [129, 130].

Окрема група авторів вказує на потенціал Lyso-GL1 для поліпшення якості життя пацієнтів з ХГ. Вони підкреслюють, що використання цього біомаркера знижує необхідність інвазивних методів обстеження, таких як біопсії, і дозволяє точніше оцінювати терапевтичну відповідь [131, 132].

За нашими даними, у пацієнтів з великими розмірами селезінки та печінки спостерігається підвищений рівень Lyso-GL1, що корелює з рівнем ураження цих органів. У хворих з кістковими кризами виявлено підвищений рівень Lyso-GL1, що вказує на накопичення субстрату в кістковій тканині. Анемія та тромбоцитопенія також пов'язані з підвищеними рівнями Lyso-GL1, що відображає загальне ураження кісткового мозку. Пацієнти, які отримували ФЗТ іміглюцеразою, демонструють значне зниження рівня Lyso-GL1 протягом п’яти років лікування, що свідчить про зменшення накопичення патологічних метаболітів у клітинах. Це корелює з покращенням клінічного стану, зокрема

зменшенням розмірів селезінки, покращенням кровотворної функції та зменшенням уражень кісток.

Важливо зазначити, що у пацієнтів з ХГ1, при накопиченні глюкоцереброзиду в макрофагах (клітинах Гоше), створюється сприятливе середовище для появи злоякісних клітин, зокрема у кістковому мозку [133, 134]. Вони вважають, що низький рівень цераміду внаслідок дефіциту ферменту GCase, який зазвичай є важливим інгібітором розвитку пухлин, може сприяти виживанню злоякісних клітин у таких пацієнтів з орфанною хворобою [135, 136]. Деякі клінічні спостереження вказують на одночасну наявність клітин Гоше і лейкемічних клітин в кістковому мозку, що потребує комплексного підходу до діагностики та лікування. Особливо важливим є розрізнення клітин Гоше від «псевдо-Гоше» клітин, які можуть зустрічатися і при інших захворюваннях [137, 138]. Дослідження також вказують на можливий ризик виникнення інших онкологічних захворювань у пацієнтів з ХГ, особливо у тих, хто проходив спленектомію або отримував ФЗТ, яка не охоплює всі види клітин, що можуть бути залучені в процесі онкогенезу. Наприклад, дослідження, проведені серед пацієнтів з ХГ, виявили підвищену частоту множинної мієломи, неходжкінської лімфоми та меланоми [139,140]. Застосування ФЗТ, яка у таких пацієнтів залишається контроверсійним питанням. Дослідження показали, що хоча ФЗТ допомагає зменшити симптоми ХГ1 та знизити накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах, вона не здатна повністю усунути патологічні процеси, що продовжують відбуватися у клітинах кісткового мозку. Це може сприяти ризику не тільки виникненню злоякісних процесів, таких як ГЛЛ, але й прогресуванню онкологічного захворювання та знизити відповідь на специфічне лікування [141]. Отже, отримані результати, які засвідчують роль ФЗТ у цьому процесі, потребують проведення подальших досліджень.

У цілому, наукові дані підтверджують важливість постійного моніторингу та індивідуального підходу до лікування пацієнтів з ХГ1. Якщо у таких хворих спостерігаються незвичні симптоми або зміни в аналізах крові, що дають підстави запідозрювати наявність онкологічного захворювання, зокрема, ГЛЛ,

необхідно прикласти максимум зусиль для раннього виявлення проявів гемобластозу і своєчасного його лікування.

За нашими даними, у хлопчика з ХГ1 діагностовано ГЛЛ. Пацієнт отримував протокольне лікування ГЛЛ ІС-BFM 2009 у поєднанні з ФЗТ, приймаючи іміглюцеразу. Такий підхід сприяв підтримці функції клітин і органів, на які впливає ХГ, навіть під час лікування лейкемії.

Оцінка якості життя дітей ХГ1 є важливим аспектом для розуміння впливу цього рідкісного генетичного захворювання на пацієнтів і їхні сім'ї. Вона дає змогу зрозуміти, як прояви низки симптомів, таких як збільшення органів (гепатоспленомегалія), порушення функцій кісткового мозку, анемія та інші фізичні та емоційні проблеми можуть впливають на щоденне життя дитини.

В клінічній практиці широко використовують опитувальник PedsQL, також відомий як Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), розроблений доктором Джеймсом Воршбургером (James W. Varni) та його командою. Воршбургер є одним із провідних фахівців у сфері педіатричної психології та досліджень якості життя у дітей з хронічними захворюваннями. Його команда розробляла PedsQL як універсальний інструмент для оцінки якості життя дітей із різноманітними станами, включаючи фізичні, емоційні, соціальні та шкільні аспекти [142].

З моменту створення інструменту, опитувальник PedsQL був адаптований та валідований для використання з різними групами дітей, що мають хронічні захворювання, включаючи такі рідкісні стани, як ХГ [143,144]. Інструмент PedsQL, завдяки його структурі, надійності та універсальності, став одним із найвідоміших та найчастіше використовуваних опитувальників для оцінки якості життя у дітей з різними медичними станами по всьому світу [145,146].

Існує невелика кількість досліджень, присвячених безпосередньо якості життя дітей з ХГ1, оскільки це захворювання є рідкісним. Проте доступні дослідження демонструють, що діти з ХГ1 можуть мати знижену якість життя порівняно з однолітками через фізичні обмеження, емоційні та соціальні труднощі [147, 148, 149].

Опитувальник PedsQL є одним із найбільш поширених інструментів для оцінки якості життя у дітей з хронічними захворюваннями, оскільки він охоплює такі важливі сфери, як фізичне самопочуття, емоційний стан, соціальні взаємовідносини та функціонування у навчанні [150, 151, 152].

Його перевагою є можливість врахувати суб'єктивні відчуття дитини і її батьків, що надає більш цілісне уявлення про вплив хвороби на дитину. Однак важливо відзначити, що існує певний дефіцит стандартизованих показників для ХГ1, і тому для ефективної оцінки можна додатково використовувати модифіковані версії опитувальника PedsQL, адаптовані під потреби пацієнтів із ХГ1.

Загалом, при використанні опитувальника PedsQL для дітей з ХГ1, вдається з'ясувати, що пацієнти мають підвищений ризик зниженої якості життя через фізичні обмеження, психологічні та соціальні труднощі. Фахівці мультидисциплінарної команди можуть верифікувати різні сфери життєдіяльності пацієнтів із ХГ1 і сформувати індивідуальні тактики терапевтичного супроводу, що потенційно покращить щоденне життя дітей із ХГ1[153].

Для оцінки якості життя дітей із ХГ1, зареєстрованих в Україні, було застосовано інструмент PedsQL. Це дало можливість встановити, що більшість обстежених пацієнтів відчувають виражену втому, яка суттєво обмежує їхню щоденну активність. Це пов'язано з анемією, проблемами зі скелетно-м'язовою системою та порушенням метаболізму. ФЗТ може зменшувати рівень втоми, але цей показник залишається критичним для багатьох пацієнтів, особливо якщо лікування розпочато пізно [154, 155].

Необхідно зазначити, що хвороба впливає і на когнітивні функції, зокрема на здатність концентруватися, навчатися та запам'ятовувати інформацію. Діти можуть відчувати труднощі з виконанням шкільних завдань через когнітивну втому. Це може бути пов'язано як із впливом самої хвороби, так і з загальним фізичним станом та тривалими медичними процедурами [156, 157].

У багатьох дітей спостерігаються проблеми зі сном, зокрема труднощі з засинанням та недостатньо глибокий сон. Це може бути викликано болем у кістках або збільшеними органами (печінкою або селезінкою), які заважають комфортному сну. Погана якість сну призводить до підвищеної денної втоми та впливає на загальний емоційний стан дитини [158, 159].

Загалом, важкість клінічного стану дітей з ХГ1 безпосередньо корелює з якістю життя. У дітей з більш вираженими симптомами, такими як важкий біль, патології скелета або значне збільшення органів, відмічається знижена якість життя у всіх вимірах (фізичний, емоційний та соціальний аспекти) [160, 161]. Рівень важкості також впливає на потребу у медичних втручаннях, що може створювати додатковий стрес для дитини та її родину. Основні клінічні ознаки хвороби (анемія, спленомегалія, кісткові патології) негативно впливають на повсякденне життя дитини. Обмеження у фізичній активності, біль та постійні медичні процедури знижують загальний рівень функціонування та задоволення від життя. Оцінка клінічних ознак дозволяє краще планувати лікування та реабілітацію, що може частково зменшити негативний вплив на якість життя.

Використання опитувальника PedsQL для оцінки якості життя дітей з ХГ1 надає глибоке уявлення про їхні унікальні потреби та виклики. ХГ1 є рідкісним генетичним захворюванням, яке може суттєво впливати на фізичний стан, емоційний добробут, соціальні зв'язки та навчання дитини. Оскільки симптоми ХГ1, такі як біль у кістках, втомлюваність, анемія та гепатоспленомегалія, можуть обмежувати фізичну активність і соціальну взаємодію, стандартні методи оцінки часто не враховують всіх аспектів життя пацієнтів. PedsQL, створений для вимірювання впливу хронічних захворювань на дітей, дає змогу оцінити цей вплив у комплексному, багатовимірному підході.

Перевагою використання PedsQL для дітей із ХГ1 є передусім мультидисциплінарний підхід, оскільки охоплює чотири основні сфери – фізичну, емоційну, соціальну та академічну – що дозволяє виявити повний спектр проблем, з якими стикається дитина з ХГ1.

Попри ефективність PedsQL, існують певні виклики у його використанні для оцінки дітей з рідкісними захворюваннями, такими як ХГ1. Оскільки цей інструмент не був спеціально розроблений для ХГ, він може не враховувати окремі, специфічні прояви захворювання, які суттєво впливають на життя дитини. Для ефективнішого використання PedsQL у випадку ХГ1 було б доцільним додати додаткові модулі або розробити адаптовану версію опитувальника, що включає специфічні для ХГ1 симптоми.

Таким чином, мутації в гені *GBA* відіграють ключову роль у формуванні клінічного перебігу ХГ 1 типу, визначаючи вираженість симптомів, необхідність лікування та прогноз захворювання. Необхідний саме мультисистемний підхід з різними спеціалістами та забезпечення супровідної симптоматичної терапії задля стабілізації стану пацієнта. Затримка в ранній діагностиці хвороби, при якій формується полісистемне ураження органів, та ще й присутність певних мутацій й наявний клінічний стан пацієнта суттєво впливає на якість його життя.

Lyso-GL1 є важливим біомаркером у діагностиці, моніторингу прогресування та оцінці ефективності лікування ХГ1. Його використання в клінічній практиці значно покращує результати ФЗТ іміглюцеразою та дозволяє індивідуалізувати підхід до лікування. Рівні Lyso-GL1 можуть бути прогностичними показниками щодо ризику розвитку органних уражень або ускладнень. Пацієнти з вищими рівнями Lyso-GL1 мають більший ризик розвитку недостатності кровотворнної системи, серйозне ураження як внутрішніх органів (збільшення печінки і селезінки), наявність кісткових болей та кісткових кризів, що робить цей маркер важливим не лише для моніторингу терапії, але й для прогнозу перебігу захворювання.

Поєднання гострої лейкемії та ХГ є цікавим і складним з молекулярно-генетичної точки зору. Обидва захворювання мають генетичну основу і може впливати на перебіг хвороб та відповіді на лікування. Зазначимо, що у хлопчика генетичний профіль лейкемії вказував про сприятливий прогноз гемобластозу, тобто пацієнт досягнув клініко-гематологічну, клініко-імунологічну та молекулярно-генетичну ремісію. Розуміючи, що перебіг ХГ пов’язаний із

метаболічними та генетичними порушеннями, що може вплинути на фармакокінетику та токсичність препаратів, ми посилено спостерігали, як дитина із ХГ1 реагувала на хіміотерапію.

Опитувальник PedsQL є надійним, гнучким та валідним інструментом для оцінки якості життя дітей із ХГ1. Його використання дає можливість клініцистам, медичним психологам та сім'ї сформувати цілісне уявлення про особливості фізичного, емоційного та психосоціального функціонування дитини, що є необхідним для формування персоніфікованих лікувально-реабілітаційних програм та соціального супроводу. Завдяки регулярному моніторингу якості життя за допомогою PedsQL, фахівці можуть адаптувати терапевтичні підходи та забезпечити кращу підтримку дітям, що сприятиме їхній інтеграції в суспільство і покращенню загальної якості життя.

Для наочного узагальнення основних взаємозв'язків між генетичними варіантами, клінічними проявами, біомаркерами, лікуванням та якістю життя дітей з ХГ 1 типу нами запропонована наступна схема. Вона демонструє послідовність ключових факторів, що впливають на перебіг захворювання та можливість індивідуалізації терапевтичного підходу (рис. 5.1).

Схема ілюструє послідовність факторів, що впливають на клінічний перебіг ХГ1, ефективність лікування та якість життя пацієнтів. Генетичні варіанти гена GBA визначають активність ферменту GCase і, відповідно, тяжкість проявів хвороби. Встановлено, що різні мутації асоціюються з різною клінічною картиною: деякі з них спричиняють більш м'який перебіг із мінімальними неврологічними симптомами, тоді як інші – більш агресивний, з раннім початком кісткових уражень та залученням органів кровотворення.

Клінічний перебіг, що проявляється збільшенням печінки та селезінки, анемією, тромбоцитопенією та кістковими ураженнями, прямо відображає тяжкість накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах і є ключовим показником активності хвороби. Паралельно рівень Lyso-GL1 слугує специфічним біомаркером активності хвороби, що дозволяє не лише оцінити тяжкість стану пацієнта, а й прогнозувати ризик подальшого ураження органів. Аналіз динаміки

показників Lyso-GL1 в клінічній практиці дозволяє коригувати ФЗТ у реальному часі та оцінювати її ефективність.

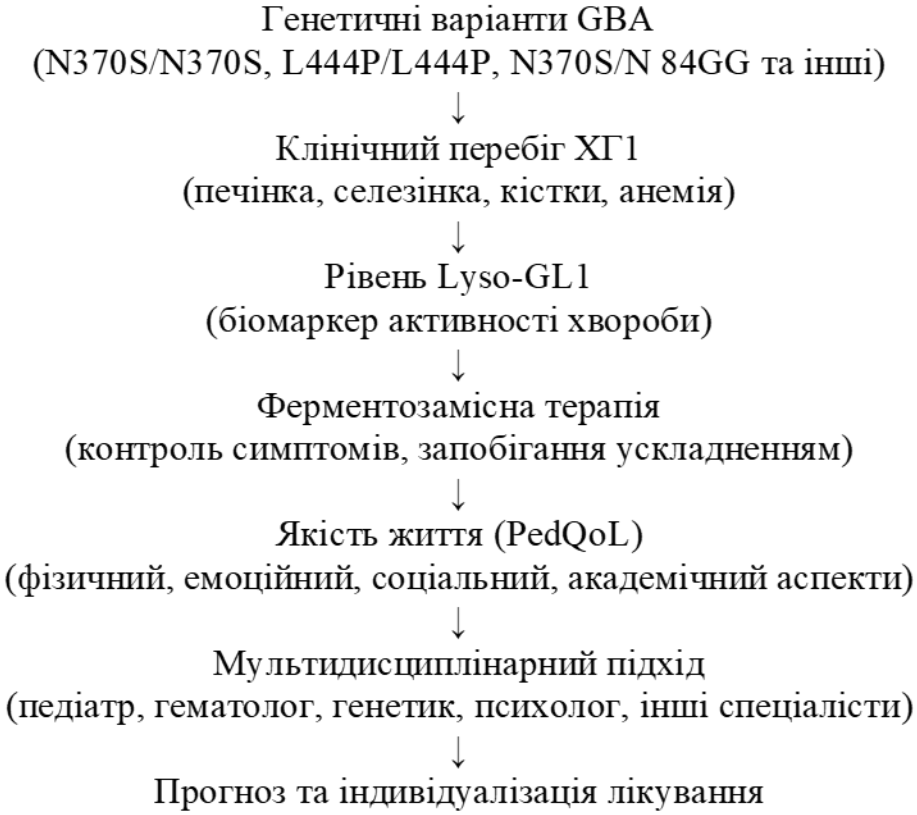


Рис. 5.1 Схема генно-фенотипових та психосоціальних взаємозв'язків у дітей з ХГ1

ФЗТ іміглюцеразою забезпечує контроль симптомів захворювання та запобігає прогресуванню патологічного процесу у кістках, сприяє регресу вісцеральних проявів, покращує функціонування кровотворної системи, що зменшує вираженість клінічних проявів. Однак – ефективність лікування залежить від своєчасності його початку та молекулярно-генетичних особливостей.

Оцінка якості життя дітей із ХГ1 за опитувальником PedsQL корелює із ступенем тяжкісті їхнього клінічного статусу. Такі прояви хронічного процесу як втома, кістковий больовий синдром, порушення сну, когнітивні труднощі та обмеження фізичної активності відображають вплив хвороби на повсякденне життя дітей. Застосування інструменту PedsQL дозволяє комплексно оцінити

фізичний, емоційний, соціальний та академічний стан дитини, що є базовою основою для формування індивідуальної програми терапії та соціальної підтримки.

Мультидисциплінарний супровід команди спеціалістів із залученням педіатра, дитячого гематолога-онколога, медичного генетика, психолога та суміжних спеціалістів, за потреби, ортопеда-травматолога, гастроентеролога - дає можливість забезпечити обрання оптимальної тактики індивідуального спостереження та лікування пацієнтів. Така стратегія дозволяє отримати максимальний контроль над захворюванням та прогнозувати подальший розвиток патологічного процесу, реалізувати принципи персоніфікованої медичної допомоги у практичній охороні здоров'я.

Таким чином, необхідність в узагальненні результатів комплексного аналізу молекулярно-генетичного профілю (гена *GBA*), особливостей клінічного перебігу, динаміки біологічного маркера LysoGL1, ефективності ФЗТ та оцінки якості життя за PedsQL - переконливо обґрунтовує необхідність мультидисциплінарного підходу. Підвищена настороженість щодо розповсюдження ХГ1 у дітей в Україні, своєчасна діагностика та індивідуальний підхід до лікування і подальшого спостереження сприятимуть забезпеченню позитивного клінічного прогнозу й покращення показників повсякденного функціонування дітей із ХГ1.

# ВИСНОВКИ

У виконаному дослідженні розв’язано актуальне наукове завдання – комплексно охарактеризовано клініко-генетичні особливості, біомаркери активності та детермінанти якості життя дітей із хворобою Гоше 1 типу, що дозволило поглибити розуміння гетерогенності перебігу захворювання та чинників терапевтичної відповіді. Отримані результати сформували наукове підґрунтя для персоніфікованого підходу до моніторингу та лікування ХГ1 у дитячому віці, поєднавши генетичний профіль, клінічні показники, біохімічні маркери та індикатори якості життя в єдину аналітичну модель.

1. ХГ1 у дітей характеризується вираженою клінічною гетерогенністю, що зумовлена поєднанням генетичних, біохімічних та фенотипових чинників. Комплексний аналіз встановив широкий спектр проявів: від помірної анемії та тромбоцитопенії до спленомегалії > 15 см (зареєстровано у 100% дітей із генотипом N370S/84GG) та виражених кісткових уражень ($p<0,05$). Навіть за однакових мутацій GBA формуються різні клінічні фенотипи, що підтверджує варіабельність перебігу ХГ1.
2. Статистичний аналіз продемонстрував значущі зв’язки між мутаційним статусом гена *GBA* та клінічними характеристиками ХГ1. Зокрема, у дітей з мутацією N370S/84GG частота тромбоцитопенії < 100 Г/л становила 86%, а рівень Lyso-GL1 після 5 років терапії залишався підвищеним у 67% випадків ($p < 0,05$), що свідчить про прогностичну цінність мутаційного статусу.
3. Результати дослідження засвідчили високу клінічну ефективність ферментозамісної терапії іміглюцеразою. Через 5 років лікування у 85% дітей нормалізувалися показники гемоглобіну та тромбоцитів, у 78% відзначалося зменшення гепатоспленомегалії, а регрес кісткових проявів зафіксовано у 70% пацієнтів ($p < 0,05$). Водночас, не зважаючи на позитивну динаміку основних клініко-лабораторних показників, у частини дітей після проведеної терапії зберігалися окремі клінічні прояви захворювання. Зокрема спостерігалися болі в кістках (50 %) та підвищена втомлюваність (42 %). Ці

симптоми частіше виявляли у пацієнтів зі складними генетичними варіантами ($p < 0,05$).

4. Рівень Lyso-GL1 продемонстрував високу інформативність як біомаркер активності хвороби та відповіді на лікування. Підвищення Lyso-GL1 асоціювалося із тяжчими кістковими змінами та більшою вираженістю гепатоспленомегалії ($p < 0,05$). Динаміка біомаркера дозволила оцінювати відновлення кісткової системи та ефективність ферментозамісної терапії в індивідуальному режимі.
5. Якість життя дітей з ХГ1 має прямий зв'язок із клінічним станом та ефективністю лікування. Виявлено статистично значущу кореляцію між тяжкістю спленомегалії, тромбоцитопенії, кістковими ураженнями та зниженням показників PedsQL ($r = 0,62$-$0,78$; $p < 0,05$). Після ≥ 5 років терапії покращення фізичного компонента QoL зафіксовано у 72% пацієнтів, психологічного – у 68%.
6. Задокументований клінічний випадок розвитку гострої лімфобластної лейкемії у дитини з ХГ1, який обґрунтовує необхідність онкологічної настороженості під час ведення таких пацієнтів. Отримані результати підтверджують доцільність персоніфікованого підходу до лікування, інтеграції клініко-генетичних даних, біомаркерів та показників якості життя при довготривалому спостереженні дітей із ХГ1.

# ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки тяжкості перебігу та прогнозування ускладнень у дітей з ХГ1 рекомендовано рутинно проводити генетичне тестування гена *GBA* в поєднанні з визначенням рівня Lyso-GL1. Виявлення складних мутацій (зокрема N370S/84GG) та підвищених концентрацій Lyso-GL1 має використовуватися як критерій високого ризику кісткових уражень, прогресуючої спленомегалії та неповної відповіді на терапію.
2. Для моніторингу ефективності ФЗТ доцільно застосовувати інтегрований підхід, що включає клінічну оцінку, гематологічні показники, ультразвукову візуалізацію органів та контроль Lyso-GL1 не рідше ніж 1 раз на 6-12 місяців.
3. Підвищення рівня або стабільно високі значення Lyso-GL1 повинні розглядатися як підстава для корекції дози/режиму ФЗТ чи перегляду тактики лікування.
4. Рекомендується системно оцінювати якість життя дітей з ХГ1 за стандартизованими опитувальниками (PedsQL) з подальшим включенням результатів у клінічні рішення. Погіршення фізичного або психологічного компонентів QoL має слугувати підставою для розширення реабілітаційних заходів, корекції симптоматичної терапії та активізації психологічної та соціальної підтримки.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ


1. Elstein D., Zimran A. Gaucher disease. *Lysosomal storage disorders. A practical guide* / ed. by A. Mehta, B. Winchester. Hoboken : Wiley-Blackwell, 2022. P. 85-97. DOI: 10.1002/9781119697312.ch9.
2. Revel-Vilk Sh., Szer J., Zimran A. Gaucher disease and related lysosomal storage diseases. *Williams Hematology* / ed. by K. Kaushansky et al. 10th ed. New York : McGraw-Hill, 2021. P. 1189-1202.
3. Gaucher disease treatment / National Gaucher Foundation. URL: https://www.gaucherdisease.org/gaucher-diagnosis-treatment/treatment (дата звернення: 08.10.2026).
4. Özdemir G. N., Gündüz E. Gaucher disease for hematologists. *Turk J Haematol.* 2022. Vol. 39, № 2. P. 136-139. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0683.
5. Hughes D. A., Pastores G. M. Gaucher disease. GeneReviews®. Updated 7 Dec 2023. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle, 1993–2026. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/ (дата звернення: 08.10.2026).
6. Mendelsohn E., Meir A., Abrahamov A., Elstein D., Zimran A., Levy-Khademi F. Growth and final height of children with Gaucher disease: A 15-year follow-up at an Israeli Gaucher center. *Blood Cells Mol Dis*. 2018. Vol. 68. P. 97-99. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.11.014.
7. Castillon G., Chang Sh-Ch., Moride Y. Global incidence and prevalence of Gaucher disease: a targeted literature review. *J Clin Med*. 2023. Vol 12, № 1. 85. DOI: 10.3390/jcm12010085.
8. Dardis A., Michelakakis H., Rozenfeld P. [et al.] Patient centered guidelines for the laboratory diagnosis of Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2022. Vol. 17, № 1. 442. DOI: 10.1186/s13023-022-02573-6.

9. Phetthong T., Tim-Aroon Th., Khongkraparn A. [et al.] Gaucher disease: clinical phenotypes and refining GBA mutational spectrum in Thai patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2021. Vol. 16. 519. DOI: 10.1186/s13023-021-02151-2.
10. Revel-Vilk Sh., Zimran A., Istaiti M. Cancer risk in patients with Gaucher disease using real-world data. *J Clin Med*. 2023. Vol. 12, № 24. 7707. DOI: 10.3390/jcm12247707.
11. Mistry P. K., Taddei T., vom Dahl S., Rosenbloom B. E. Gaucher disease and malignancy: a model for cancer pathogenesis in an inborn error of metabolism. *Crit Rev Oncog*. 2013. Vol. 18, № 3. P. 235-246. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2013006145.
12. Wang M., Li F., Zhang J., Lu Ch., Kong W. Global epidemiology of Gaucher disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023. Vol. 45, № 4. P. 181-188. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002506.
13. Kishnani P. S., Al-Hertani W., Balwani M. [et al.] Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus. *Mol Genet Metab*. 2022. Vol. 135, № 2. P. 154-162. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.12.009.
14. Giraldo P., Solano V., Pérez-Calvo J. I. [et al.] Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res.* 2005. Vol. 14, № 2. P. 453-462. DOI: 10.1007/s11136-004-0794-y.
15. Feng J., Gao Zh., Shi Zh., Wang Y., Li Sh. Patient-reported outcomes in Gaucher's disease: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2023. Vol. 18, № 1. 244. DOI: 10.1186/s13023-023-02844-w.
16. Verstraete J., Scott D. Comparison of the EQ-5D-Y-5L, EQ-5D-Y-3L and PedsQL in children and adolescents. *J. Patient Rep Outcomes.* 2022. Vol. 6. № 1. 67. DOI: 10.1186/s41687-022-00480-9.
17. PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales. Scaling and scoring of the pediatric quality of life inventory™. Version 21.3. 2023. URL: https://www.pedsql.org/PedsQL-Scoring.pdf (дата звернення: 08.10.2026).

18. Beutler E. Gaucher's disease. *N Engl J Med*. 1991. Vol. 325, № 19. P. 1354-1360. DOI: 10.1056/NEJM199111073251906.
19. Beutler E., Nguyen N. J., Henneberger M. W. [et al.]. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*. 1993. Vol. 52, № 1. P. 85-88.
20. Camou F., Berger M. G. Gaucher disease, state of the art and perspectives. *J Intern Med*. 2025. Vol. 297, № 2. P. 155-172. DOI: 10.1111/joim.20114.
21. Grabowski G. A., Kishnani P. S., Alcalay R. N. [et al.]. Challenges in Gaucher disease: Perspectives from an expert panel. *Mol Genet Metab*. 2025. Vol. 145, № 1. 109074. DOI: 10.1016/j.ymgme.2025.109074.
22. Zuckerman S., Lahad A., Shmueli A. [et al.]. Carrier screening for Gaucher disease: lessons for low-penetrance, treatable diseases. *JAMA*. 2007. Vol. 298, № 11. P. 1281-1290. DOI: 10.1001/jama.298.11.1281.
23. Poorthuis B. J. H. M., Wevers R. A., Kleijer W. J. et al. The frequency of lysosomal storage disease in the Netherlands. *Human Genetics*. 1999. Vol. 105, № 1-2. P. 151-156. DOI: 10.1007/s004399900075.
24. Drelichman G., Ponce E., Basack N. [et al.]. [Enfermedad de Gaucher en Latinoamérica. Un informe del Registro Internacional y del Grupo Latinoamericano para la Enfermedad de Gaucher]. *Medicina (Buenos Aires)*. 2012. Vol. 72, № 4. P. 273-282.
25. Barbato A., Vergatti A., Giaquinto A. [et al.]. Imiglucerase, cholecalciferol, and bone-diet in skeletal health management of type I Gaucher disease patients: a pilot study and systematic review. *JBMR Plus*. 2024. Vol. 8, № 8. ziae071. DOI: 10.1093/jbmrpl/ziae071.
26. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хвороба Гоше» : затв. наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.08.2023 № 1499. Київ : МОЗ України, 2023. URL: https://www.dec.gov.ua/mtd/hvoroba-goshe/ (дата звернення: 07.10.2026).
27. Samonenko N., Olkhovych N., Okhotnikova O. et al. Clinical and genetic landscape of neuronopathic gaucher disease in Ukraine: hepatosplenomegaly

and diagnostic delay. *Orphanet J Rare Dis*. 2026. Vol. 21. 314. DOI: 10.1186/s13023-026-04578-x.

28. Chis B. A., Chis A. F., Dumitrascu D. L. Gaucher disease - bone involvement. *Med Pharm Rep*. 2021. Vol. 94, Suppl 1. S61-S63. DOI: 10.15386/mpr-2233.
29. Marcucci G., Zimran A., Bembi B. [et al.]. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int*. 2014. Vol. 95, № 6. P. 477-494. DOI: 10.1007/s00223-014-9923-y.
30. Arévalo N. B., Lamaizon C. M., Cavieres V. A. [et al.]. Neuronopathic Gaucher disease: Beyond lysosomal dysfunction. *Front Mol Neurosci*. 2022. Vol. 15. 934820. DOI: 10.3389/fnmol.2022.934820.
31. Kartha R. V., Terluk M. R., Brown R. et al. Patients with Gaucher disease display systemic oxidative stress dependent on therapy status. *Mol Gen Metab Rep*. 2020. Vol. 25. 100667. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100667.
32. Grabowski G. A., Petsko G. A., Kolodny E. H. Gaucher disease. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill. DOI: 10.1036/ommbid.419.
33. Elstein D., Belmatoug N., Bembi B. [et al.]. Twelve years of the Gaucher outcomes survey (GOS): insights, achievements, and lessons learned from a Global Patient Registry. *J Clin Med*. 2024. Vol. 13, № 12. 3588. DOI: 10.3390/jcm13123588.
34. Rosenbloom B.E., Weinreb N.J., Zimran A. [et al.]. Cancer risk and gammopathies in 2123 adults with Gaucher disease type 1 in the International Gaucher Group Gaucher Registry. *Am J Hematol*. 2022. Vol. 97, № 10. P. 1337-1347. DOI: 10.1002/ajh.26675.
35. Dubot P., Astudillo L., Therville N. [et al.]. Are glucosylceramide-related sphingolipids involved in the Increased risk for cancer in Gaucher disease patients? Review and hypotheses. *Cancers*. 2020. T. 12, № 2. 475. DOI: 10.3390/cancers12020475.

36. Sahasrabudhe S.A., Terluk M.R., Rudser K.D. [et al.]. Biological variation in peripheral inflammation and oxidative stress biomarkers in individuals with Gaucher disease. *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, № 16. 9189. DOI: 10.3390/ijms23169189.

37. Cheung Ch., Fierro L., McDonough C. [et al.]. Correlation of plasma lyso-gl1 levels with clinical phenotype and treatment decisions in patients with Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2025. Vol. 146, № 4. 109286. DOI: 10.1016/j.ymgme.2025.109286.

38. Stiles A.R., Huggins E., Fierro L. [et al.]. The role of glucosylsphingosine as an early indicator of disease progression in early symptomatic type 1 Gaucher disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2021. Vol. 27. 100729. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100729.

39. Mistry P. K., Lukina E., Turkia H.B. [et al.]. Clinical outcomes after 4.5 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Phase 3 ENGAGE trial final results. *Am J Hematol*. 2021. Vol. 96, № 9. P. 1156-1165. DOI: 10.1002/ajh.26276.

40. Arkadir D., Dinur T., Revel-Vilk S. [et al.]. Glucosylsphingosine is a reliable response biomarker in Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2018. Vol. 93, № 6. E140–E142. DOI: 10.1002/ajh.25074.

41. Giuffrida G., Markovic U., Condorelli A. [et al.]. Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a reliable biomarker in Gaucher disease: a narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2023. Vol. 18. 27. DOI: 10.1186/s13023-023-02623-7.

42. Dinur T., Bauer P., Beetz Ch. [et al.]. Gaucher disease diagnosis using lyso-gb1 on dry blood spot samples: time to change the paradigm? *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, № 3. 1627. DOI: 10.3390/ijms23031627.

43. Balestra D., Branchini A. Molecular mechanisms and determinants of innovative correction approaches in coagulation factor deficiencies. *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, № 12. 3036. DOI: 10.3390/ijms20123036.

44. van Dussen L., Hendriks E. J., Groener J. E. M. [et al.]. Value of plasma chitotriosidase to assess non-neuronopathic Gaucher disease severity and progression in the era of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2014. Vol. 37, № 6. P. 991-1001. DOI: 10.1007/s10545-014-9711-x.

45. Giacomarra M., Colomba P., Francofonte D. [et al.]. Gaucher disease or acid sphingomyelinase deficiency? The importance of differential diagnosis. *J Clin Med*. 2024. Vol. 13, № 5. 1487. DOI: 10.3390/jcm13051487.

46. Dinur T., Grittner U., Revel-Vilk S. [et al.]. Impact of long-term enzyme replacement therapy on glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) values in patients with type 1 Gaucher disease: statistical models for comparing three enzymatic formulations. *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, № 14. 7699. DOI: 10.3390/ijms22147699.

47. van Dussen L., Lips P., van Essen H. W. [et al.]. Heterogeneous pattern of bone disease in adult type 1 Gaucher disease: clinical and pathological correlates. *J Blood Cells Mol Dis*. 2014. Vol. 53, № 3. P. 118-123. DOI: 10.1016/j.bcmd.2014.05.005.

48. Marcucci G., Brandi M. L. The diagnosis and therapy of osteoporosis in Gaucher disease. *Calcif Tissue Int*. 2025. Vol. 116. 31. DOI: 10.1007/s00223-024-01340-y.

49. Daykin E. C., Ryan E., Sidransky E. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol Genet Metab*. 2021. Vol. 132, № 2. P. 49-58. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.01.002.

50. Michelakakis H., Spanou C., Kondyli A. [et al.]. Plasma tumor necrosis factor-a (TNF-a) levels in Gaucher disease. *Biochim Biophys Acta*. 1996. Vol. 1317, № 3. P. 219-222. DOI: 10.1016/S0925-4439(96)00056-7.

51. Vitner E. B., Farfel-Becker T., Eilam R. [et al.]. Contribution of brain inflammation to neuronal cell death in neuronopathic forms of Gaucher's

disease. *Brain*. 2012. Vol. 135, № 6. P. 1724-1735. DOI: 10.1093/brain/aws095.

52. Ivanova M. M., Dao J., Kasaci N. [et al.]. Age-related inflammatory biomarkers in early-onset osteoporosis in females with Gaucher disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025. Vol. 16. 1606218. DOI: 10.3389/fendo.2025.1606218.
53. Goker-Alpan O., Ivanova M. M. Neuronopathic Gaucher disease: Rare in the West, common in the East. *J Inherit Metab Dis*. 2024. Vol. 47, № 5. P. 917-934. DOI: 10.1002/jimd.12749.
54. Luettel D. M., Terluk M. R., Roh J. [et al.]. Emerging biomarkers in Gaucher disease. *Adv Clin Chem*. 2025. Vol. 124. P. 1-56. DOI: 10.1016/bs.acc.2024.11.001.
55. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. Bethesda (MD) : National Center for Biotechnology Information, 2022. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/ (дата звернення: 08.10.2026).
56. Allen M. J., Myer B. J., Khokher A. M. [et al.]. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM*. 1997. Vol. 90, № 1. P. 19-25. DOI: 10.1093/qjmed/90.1.19.
57. Galper J., Balwani M., Fahn S. [et al.]. Cytokines and Gaucher biomarkers in glucocerebrosidase carriers with and without Parkinson disease. *Mov Disord*. 2021. Vol. 36, № 6. P. 1451-1455. DOI: 10.1002/mds.28525.
58. Hassanin F., Abbas A. H., Schalaan M. [et al.]. Gaucher disease: Recent advances in the diagnosis and management. *J Viral Hepat*. 2022. Vol. 6. P. 6-10. DOI: 10.21608/mjvh.2022.234477.
59. Lorenz F., Pawłowicz E., Klimkowska M. [et al.]. Ferritinemia and serum inflammatory cytokines in Swedish adults with Gaucher disease type 1. *Blood Cells Mol Dis*. 2018. Vol. 68. P. 35-42. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.010.

60. Giraldo P., Andrade-Campos M., Morales M. [et al.]. Recommendations on the follow-up of patients with Gaucher disease in Spain: Results from a Delphi survey. *JIMD Rep*. 2023. Vol. 64, № 1. P. 90-103. DOI: 10.1002/jmd2.12342.
61. Akyüz A., Emecen Şanlı M., Özsaydı Aktaşoğlu E. [et al.]. Markers of Inflammation and Autoinflammation in Patients With Gaucher Disease: A Single-Center Observational Study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2026. Vol. 65, № 2. P. 208-215. DOI: 10.1177/00099228251392699.
62. Dewsbury M., Purcell T., Hughes D. [et al.]. Secondary mitochondrial dysfunction in Gaucher disease type I, II and III – Review of the experimental and clinical evidence. *Genes*. 2025. Vol. 16, № 11. 1269. DOI: 10.3390/genes16111269.
63. Stepien K. M., Cufflin N., Donald A. [et al.]. Secondary mitochondrial dysfunction as a cause of neurodegenerative dysfunction in lysosomal storage diseases and an overview of potential therapies. *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, № 18. 10573. DOI: 10.3390/ijms231810573.
64. Zimmermann A., Grigorescu-Sido P., Rossmann H. [et al.]. Dynamic changes of lipid profile in Romanian patients with Gaucher disease type 1 under enzyme replacement therapy: a prospective study. *J Inherit Metab Dis.* 2013. Vol. 36, № 3. P. 555-563. DOI: 10.1007/s10545-012-9529-3.
65. Mistry P.K., Cassiman D., Jones S. A. [et al.]. Acid sphingomyelinase deficiency and Gaucher disease: Underdiagnosed and often treatable causes of hepatomegaly, splenomegaly, and low HDL cholesterol in lean individuals. *Hepatol Commun*. 2025. Vol. 9, № 1. e0621. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000621.
66. López de Frutos L., Almeida F., Murillo-Saich J. [et al.]. Serum phospholipid profile changes in Gaucher disease and Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, № 18. P. 10387. DOI: 10.3390/ijms231810387.
67. Beaton B., Hughes D. A. Soluble mannose receptor: A potential biomarker in Gaucher disease. *Eur J Haematol*. 2024. Vol. 112, № 5. P. 794-801. DOI: 10.1111/ejh.14171.

68. Moller H. J., de Fost M., Aerts H. [et al.]. Plasma level of the macrophage-derived soluble CD163 is increased and positively correlates with severity in Gaucher's disease. *Eur J Haematol*. 2004. Vol. 72, № 2. P. 135-139. DOI: 10.1046/j.0902-4441.2003.00193.x.

69. Grabowski G. A., Antommaria A. H. M., Kolodny E. H. [et al.]. Gaucher disease: Basic and translational science needs for more complete therapy and management. *Mol Genet Metab*. 2021. Vol. 132. P. 59-75. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.12.291.

70. Gumus E., Karhan A. N., Hizarcioglu-Gulsen H. [et al.]. Clinical-genetic characteristics and treatment outcomes of Turkish children with Gaucher disease type 1 and type 3: A sixteen year single-center experience. *Eur J Med Genet*. 2021. Vol. 64, № 11. 104339. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104339.

71. Drelichman G. I., Fernández Escobar N., Soberon B.C. [et al.]. Long-read single molecule real-time (SMRT) sequencing of GBA1 locus in Gaucher disease national cohort from Argentina reveals high frequency of complex allele underlying severe skeletal phenotypes: Collaborative study from the Argentine Group for Diagnosis and Treatment of Gaucher Disease. *Mol Genet Metab Rep*. 2021. Vol. 29. 100820. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100820.

72. Woo E.G., Tayebi N., Sidransky E. Next-generation sequencing analysis of GBA1: The challenge of detecting complex recombinant alleles. *Front Genet*. 2021. Vol. 12. 684067. DOI: 10.3389/fgene.2021.684067.

73. Sun X.Y., Xue Y., Wang Y.P. [et al.]. [Clinical phenotype and genotype of Gaucher disease in 14 children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2022. Vol. 60, № 6. P. 527-532. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220228-00159.

74. Masi L., Ferrari S., Javaid M.K. [et al.]. Bone fragility in patients affected by congenital diseases non skeletal in origin. *Orphanet J Rare Dis*. 2021. Vol. 16. 11. DOI: 10.1186/s13023-020-01611-5.

75. Ryan E., Nishimura S., Lopez G., Tayebi N., Sidransky E. Phenotypic consequences of GBA1 pathological variant R463C (p.R502C). *Am J Med Genet.* Part A. 2024. Vol. 194, № 9. e63630. DOI: 10.1002/ajmg.a.63630.

76. Rossi M., Schaake S., Usnich T. [et al.]. Classification and genotype-phenotype relationships of GBA1 variants: MDSGene systematic review. *Mov Disords*. 2025. Vol. 40, № 4. P. 605-618. DOI: 10.1002/mds.30141.

77. Konarbayeva A., Atavliyeva S., Auganova D. [et al.]. Genotype–phenotype correlations and mutation spectrum of GBA1 in Gaucher disease across Asian populations: a systematic review. *Human Genomics*. 2026. Vol. 20. 102. DOI: 10.1186/s40246-026-00975-2.

78. Sibille A., Eng C.M., Kim S.J. [et al.]. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type I: clinical and therapeutic implications. *Am J Hum Genet*. 1993. Vol. 52, № 6. P. 1094-1101.

79. Jmoudiak M., Futerman A. H. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol*. 2005. Vol. 129, № 2. P. 178-188. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05351.x.

80. Grabowski G. A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008. Vol. 372, № 9645. P. 1263-1271. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61522-6.

81. Serrano-Gonzalo I., Bauza F., Lopez de Frutos L. [et al.]. Clinical variability and genotype-phenotype correlation in Spanish patients with type 1 Gaucher disease: A focus on non-c.[1226A>G]; [1448T>C] genotypes. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26, № 20. 10088. DOI: 10.3390/ijms262010088.

82. Zimran A., Revel-Vilk S., Dinur T. [et al.]. Evaluation of Lyso-Gb1 as a biomarker for Gaucher disease treatment outcomes using data from the Gaucher Outcome Survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2025. Vol. 20. 43. DOI: 10.1186/s13023-024-03444-y.

83. Hruska K.S., LaMarca M.E., Scott C.R., Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*. 2008. Vol. 29, № 5. P. 567-583. DOI: 10.1002/humu.20676.

84. Murugesan V., Chuang W.-L., Liu J. [et al.]. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2016. Vol. 91, № 11. P. 1082-1089. DOI: 10.1002/ajh.24491.

85. Weinreb N. J., Camelo Jr.J.S., Charrow J. [et al.]. Gaucher disease type 1 patients from the ICGG Gaucher Registry sustain initial clinical improvements during twenty years of imiglucerase treatment. *Mol Genet Metab*. 2021. Vol. 132, № 2. P. 100-111. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.12.295.

86. Sam R., Ryan E., Daykin E., Sidransky E. Current and emerging pharmacotherapy for Gaucher disease in pediatric populations. *Expert Opin Pharmacother*. 2021. Vol. 22, № 11. P. 1489-1503. DOI: 10.1080/14656566.2021.1902989.

87. The WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995. Vol. 41, № 10. P. 1403-1409. DOI: 10.1016/0277-9536(95)00112-K.

88. Qi X., Xu J., Shan L. [et al.]. Economic burden and health related quality of life of ultra-rare Gaucher disease in China. *Orphanet J Rare Dis*. 2021. Vol. 16. 358. DOI: 10.1186/s13023-021-01963-6.

89. Remor E., Baldellou A. Health-related quality of life in children and adolescents living with Gaucher disease and their parents. *Health Psychol Behav Med*. 2018. Vol. 6, № 1. P. 79-92. DOI: 10.1080/21642850.2018.1462705.

90. Alioto A. G., Gomez R., Moses J. [et al.]. Quality of life and psychological functioning of pediatric and young adult patients with Gaucher disease, type 1. *Am J Med Genet A*. 2020. Vol. 182, № 5. P. 1130-1142. DOI: 10.1002/ajmg.a.61533.

91. Zizemer V. S., Nalin T., Schwartz I. V. D., Vanz A. P. Assessment of quality of life in Gaucher disease: A methodological approach. *Mol Genet Genomic Med*. 2021. Vol. 9, № 1. e1549. DOI: 10.1002/mgg3.1549.

92. Li H. M., Zhang R. X., Long Z. B. [et al.]. [Quality of life of 22 patients with type 1 Gaucher disease after enzyme replacement therapy]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 41, № 4. P. 287-291. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.004.

93. Collin-Histed T., Stoodley M., Beusterien K. [et al.]. A global neuronopathic gaucher disease registry (GARDIAN): a patient-led initiative. *Orphanet J Rare Dis*. 2023. Vol. 18. 195. DOI: 10.1186/s13023-023-02828-w.

94. Bai G., Houben-van Herten M., Landgraf J. M., Korfage I. J., Raat H. Childhood chronic conditions and health-related quality of life: Findings from a large population-based study. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, № 6. e0178539. DOI: 10.1371/journal.pone.0178539.

95. Dinur T., Istaiti M., Frydman D. [et al.]. Patient reported outcome measures in a large cohort of patients with type 1 Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2020. Vol. 15. 284. DOI: 10.1186/s13023-020-01544-z.

96. Varni J. W., Seid M., Kurtin P. S. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001. Vol. 39, № 8. P. 800-812. DOI: 10.1097/00005650-200108000-00006.

97. Jozefiak T., Larsson B., Wichstrøm L. [et al.]. Quality of Life as reported by school children and their parents: a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2008. Vol. 6. 34. DOI: 10.1186/1477-7525-6-34.

98. Ravens-Sieberer U., Herdman M., Devine J. [et al.]. The European KIDSCREEN approach to measure quality of life and well-being in children: development, current application, and future advances. *Qual Life Res*. 2014. Vol. 23. P. 791-803. DOI: 10.1007/s11136-013-0428-3.

99. Ware J. E. Jr., Sherbourne C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992. Vol. 30, № 6. P. 473-483. DOI: 10.1097/00005650-199206000-00002.

100. Matza L. S., Swensen A. R., Flood E. M. [et al.]. Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological, and regulatory issues. *Value Health*. 2004. Vol. 7, № 1. P. 79-92. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2004.71273.x.

101. Eiser C., Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child*. 2001. Vol. 84, № 3. P. 205-211. DOI: 10.1136/adc.84.3.205.

102. Golicki D., Młyńczak K. Measurement properties of the EQ-5D-Y: A Systematic Review. *Value Health*. 2022. Vol. 25, № 11. P. 1910-1921. DOI: 10.1016/j.jval.2022.05.013.

103. Hadi M., Swinburn P., Nalysnyk L. [et al.]. A health state utility valuation study to assess the impact of treatment mode of administration in Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018. Vol. 13. 159. DOI: 10.1186/s13023-018-0903-6.

104. Sudul P., Piatkowska-Jakubas B., Pawlinski L. [et al.]. The complexities of diagnosis with co-existing Gaucher disease and Hemato-Oncology-A Case Report and review of the literature. *J Clin Med*. 2023. Vol. 12, № 17. 5518. DOI: 10.3390/jcm12175518.

105. Maity P., Roy S., Das R. [et al.]. Acute myeloid leukemia along with Gaucher disease in a child. *IJCR*. 2021. Vol. 7, № 5. P. 211-213. DOI: 10.32677/IJCR.2021.v07.i05.012.

106. Antić Ž., Lentes J., Bergmann A. K. Cytogenetics and genomics in pediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2023. Vol. 36, № 4. 101511. DOI: 10.1016/j.beha.2023.101511.

107. He J., Munir F., Catueno S. [et al.]. Biological markers of high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancers (Basel)*. 2024. Vol. 16, № 5. 858. DOI: 10.3390/cancers16050858.

108. Діагностика та лікування гострої лімфобластної лейкемії у дітей та підлітків : клінічна настанова, заснована на доказах. Київ : ДЕЦ МОЗ України, 2023. 218 с.

109. Fairley C., Zimran A., Phillips M. [et al.]. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. *J Inherit Metab Dis*. 2008. Vol. 31, № 6. P. 738-744. DOI: 10.1007/s10545-008-0868-z.

110. Zeid N., Stauffer Ch., Yang A. [et al.]. The N370S/R496H genotype in type 1 Gaucher disease – Natural history and implications for pre symptomatic diagnosis and counseling. *Mol Genet Metab Rep*. 2020. Vol. 22. 100567. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2020.100567.

111. Kuhn A. S., Makusha L. P., Bokhari S. A. J. Symmetric, bilateral upper and lower extremity lucent lesions in a patient with Gaucher's disease on enzyme replacement therapy. *Radiology Case Reports*. 2020. Vol. 15, № 11. P. 2067-2070. DOI: 10.1016/j.radcr.2020.08.032.

112. Wang C.-H., Huang Y.-N., Liao W.-L. [et al.]. GBA1 as a risk gene for osteoporosis in the specific populations and its role in the development of Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2024. Vol. 19. 144. DOI: 10.1186/s13023-024-03132-x.

113. Gragnaniello V., Burlina A. P., Manara R. [et al.]. Bone disease in early detected Gaucher type I disease: A case report. *JIMD Rep*. 2022. Vol. 63, № 5. P. 414-419. DOI: 10.1002/jmd2.12314.

114. Drelichman G., Fernández Escobar N., Basack N. [et al.]. [Actualización del Consenso Argentino de Enfermedad de Gaucher 2023]. *Hematología*. 2023. Vol. 27, Extraordinario (2023). P. 1-108.

115. Venkatachari M., Chakraborty S., Correa A. R. E. [et al.]. The spectrum of neurological manifestations and genotype-phenotype correlation in Indian children with Gaucher disease. *Am J Med Genet A*. 2023. Vol. 191, № 4. P. 1038-1043. DOI: 10.1002/ajmg.a.63115.

116. Imbalzano G., Ledda C., Romagnolo A. [et al.]. Neurological symptoms in adults with Gaucher disease: a systematic review. *J Neurol*. 2024. Vol. 271, № 7. P. 3897-3907. DOI: 10.1007/s00415-024-12439-5.

117. Lepe-Balsalobre E., Santotoribio J. D., Nuñez-Vazquez R. [et al.]. Genotype/phenotype relationship in Gaucher disease patients. Novel mutation in glucocerebrosidase gene. *Clin Chem Lab Med*. 2020. Vol. 58, № 12. P. 2017-2024. DOI: 10.1515/cclm-2020-0306.

118. Torralba M. A., Olivera S., Bureo J. C. [et al.]. Residual enzymatic activity as a prognostic factor in patients with Gaucher disease type 1: correlation with Zimran and GAUSS-I index and the severity of bone disease. *QJM*. 2016. Vol. 109, № 7. P. 449-452. DOI: 10.1093/qjmed/hcw002.

119. Ryan E., Seehra G. K., Sidransky E. Mutations, modifiers and epigenetics in Gaucher disease: Blurred boundaries between simple and complex disorders. *Mol Genet Metab*. 2019. Vol. 128, № 1-2. P. 10-13. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.08.006.

120. Goker-Alpan O., Hruska K. S., Orvisky E. [et al.]. Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers. *J Med Genet*. 2005. Vol. 42, № 6. e37. DOI: 10.1136/jmg.2004.028019.

121. Kong W., Lu C., Ding Y. [et al.]. Update of treatment for Gaucher disease. *Eur J Pharmacol*. 2022. Vol. 926. 175023. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175023.

122. Peterschmitt M.J., Foster M.C., Ji A.J. [et al.]. Plasma glucosylsphingosine correlations with baseline disease burden and response to eliglustat in two clinical trials of previously untreated adults with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab*. 2023. Vol. 138, № 3. 107527. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107527.

123. Revel-Vilk S., Fuller M., Zimran A. Value of glucosylsphingosine (lyso-gb1) as a biomarker in Gaucher disease: A systematic literature review. *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, № 19. 7159. DOI: 10.3390/ijms21197159.

124. Carubbi F., Linari S., Spada M. [et al.]. Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1): an update on its use as a biomarker in Gaucher disease. *Int J Mol Sci*. 2026. Vol. 27, № 4. 1705. DOI: 10.3390/ijms27041705.

125. Gayed M. M., Jung S.-H., Huggins E. [et al.]. Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1): An informative biomarker in the clinical monitoring of patients with Gaucher disease. *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, № 23. 14938. DOI: 10.3390/ijms232314938.

126. Wilke M. V. M. B., Iop G. D., Faqueti L. [et al.]. A Brazilian Rare-Disease Center's experience with glucosylsphingosine (lyso-Gb1) in patients with Gaucher disease: Exploring a novel correlation with IgG levels in plasma and a biomarker measurement in CSF. *Int J Mol Sci*. 2024. Vol. 25, № 5. 2870. DOI: 10.3390/ijms25052870.

127. Dubiela P., Szymanska-Rozek P., Hasinski P. [et al.]. Long- and short-term glucosphingosine (lyso-Gb1) dynamics in Gaucher patients undergoing enzyme replacement therapy. *Biomolecules*. 2024. Vol. 14, № 7. 842. DOI: 10.3390/biom14070842.

128. Dinur T., Bauer P., Beetz C. [et al.]. Contribution of glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) to treatment decisions in patients with Gaucher disease. *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, № 4. 3945. DOI: 10.3390/ijms24043945.

129. Curado F., Rösner S., Zielke S. [et al.]. Insights into the value of Lyso-Gb1 as a predictive biomarker in treatment-naïve patients with Gaucher disease type 1 in the LYSO-PROOF Study. *Diagnostics (Basel)*. 2023. Vol. 13, № 17. 2812. DOI: 10.3390/diagnostics13172812.

130. D'Amore S., Patel S., Cooke J., Ramaswami U. Gaucher Disease – Correlation of lyso-Gb1 with haematology and biochemical parameters. *Metabolites*. 2025. Vol. 15, № 11. 731. DOI: 10.3390/metabo15110731.

131. Ida H., Watanabe Y., Sagara R. [et al.]. An observational study to investigate the relationship between plasma glucosylsphingosine (lyso-Gb1) concentration and treatment outcomes of patients with Gaucher disease in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2022. Vol. 17. № 1. 401. DOI: 10.1186/s13023-022-02549-6.

132. Rasmussen C. A., Quadri A., Vucko E. [et al.]. Treatment-naive and post-treatment glucosylsphingosine (lyso-GL1) levels in a cohort of pediatric patients with Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2024. Vol. 141, № 1. 107736. DOI: 10.1016/j.ymgme.2023.107736.

133. Şoroğlu C. V., Berkay E. G. Old disease-New reflections: Gaucher, immunity, and inflammation. *J Cell Mol Med*. 2024. Vol. 28, № 20. e70087. DOI: 10.1111/jcmm.70087.

134. Hughes D., Moreno-Martinez D. Rare but important haematological conditions: Gaucher disease. *Medicine (UK)*. 2021. Vol. 49, № 4. P. 248-251. DOI: 10.1016/j.mpmed.2021.01.014.

135. Janneh A. H., Ogretmen B. Targeting sphingolipid metabolism as a therapeutic strategy in cancer treatment. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, № 9. 2183. DOI: 10.3390/cancers14092183.

136. Barth B. M., Shanmugavelandy S. S., Tacelosky D. M. [et al.]. Gaucher's disease and cancer: a sphingolipid perspective. *Crit Rev Oncogs*. 2013. Vol. 18, № 3. P. 221-234. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2013005814.

137. Sahin D. G., Üsküdar Teke H., Karagulle M. [et al.]. Gaucher cells or pseudo-gaucher cells: That's the question. *Turk J Hematol*. 2014. Vol. 31, № 4. P. 428-429. DOI: 10.4274/tjh.2014.0019.

138. Giraldo P., Andrade-Campos M. Novel management and screening approaches for haematological complications of Gaucher's disease. *J Blood Med*. 2021. Vol. 12. P. 1045-1056. DOI: 10.2147/JBM.S279756.

139. Istaiti M., Dinur T., Paltiel O. [et al.]. A large long-term database of Gaucher disease patients demonstrates increased risk of lymphoma and myeloma, but not of solid tumours. *Intern Med J.* 2025. Vol. 55, № 11. P. 1859-1866. DOI: 10.1111/imj.70221.

140. Arends M., van Dussen L., Biegstraaten M., Hollak C. E. M. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. 2013. Vol. 161, № 6. P. 832-842. DOI: 10.1111/bjh.12335.

141. Bozdag S. C., Topcuoglu P., Kuzu I., Arat M. Acute lymphoblastic leukemia during enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher's disease. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013. Vol. 11, № 4. P. 251-252.

142. Varni J. W., Beaujean A. A., Limbers C. A. Factorial invariance of pediatric patient self-reported fatigue across age and gender: a multigroup confirmatory factor analysis approach utilizing the PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale. *Qual Life Res*. 2013. Vol. 22, № 9. P. 2581-2594. DOI: 10.1007/s11136-013-0370-4.

143. Smith H. S., Leo M., Goddard K. [et al.]. Measuring health-related quality of life in children with suspected genetic conditions: validation of the PedsQL proxy-report versions. *Qual Life Res*. 2024. Vol. 33, № 6. P. 1541-1553. DOI: 10.1007/s11136-024-03623-1.

144. Lim Y., Hong I., Han A. The impact of raising children with barth syndrome on parental health-related quality of life and family functioning: preliminary reliability and validity of the PedsQL™ Family Impact Module. *Occup Ther Int.* 2023. 5588935. DOI: 10.1155/2023/5588935.

145. Arsiwala T., Afroz N., Kordy K. [et al.]. Measuring what matters for children: A systematic review of frequently Used Pediatric Generic PRO Instruments. *Ther Innov Regul Sci*. 2021. Vol. 55, № 5. P. 1082-1095. DOI: 10.1007/s43441-021-00311-x.

146. Stallwood E., Elsman E. B. M., Monsour A. [et al.]. Measurement properties of patient reported outcome scales: A systematic review *Pediatrics*. 2023. Vol. 152, № 2. e2023061489. DOI: 10.1542/peds.2023-061489.

147. Ain N. U., Saith A., Ruan A. [et al.]. Eliglustat substrate reduction therapy in children with Gaucher disease type 1. *Front Pediatr*. 2025. Vol. 13. 1543136. DOI: 10.3389/fped.2025.1543136.

148. Koto Y., Narita A., Noto S. [et al.]. Qualitative analysis of patient interviews on the burden of neuronopathic Gaucher disease in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2022. Vol. 17, № 1. 280. DOI: 10.1186/s13023-022-02429-z.

149. Narita A., Koto Y., Noto S. [et al.]. Development and evaluation of a patient-reported outcome measure specific for Gaucher disease with or without neurological symptoms in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 2024. Vol. 19. № 1. 11. DOI: 10.1186/s13023-023-02996-9.

150. Raghunandan R., Howard K., Smith S. [et al.]. Psychometric evaluation of the PedsQL GCS and CHU9D in Australian children and adolescents with common chronic health conditions. *Appl Health Econ Health Policy*. 2023. Vol. 21. № 6. P. 949-965. DOI: 10.1007/s40258-023-00836-2.

151. Kelly C. B., Soley-Bori M., Lingam R. [et al.]. Mapping PedsQL™ scores to CHU9D utility weights for children with chronic conditions in a multi-ethnic and deprived metropolitan population. *Qual Life Res*. 2023. Vol. 32, № 7. P. 1909-1923. DOI: 10.1007/s11136-023-03359-4.

152. Hayes A., Raghunandan R., Killedar A. [et al.]. Reliability, acceptability, validity and responsiveness of the CHU9D and PedsQL in the measurement of quality of life in children and adolescents with overweight and obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2023. Vol. 47. № 7. P. 622-629. DOI: 10.1038/s41366-023-01305-5.

153. Gao Q., Wang Sh., Ren J. [et al.]. Measuring parent proxy-reported quality of life of 11 rare diseases in children in Zhejiang, China. *Health Qual Life Outcomes*. 2020. Vol. 18. № 1. 372. DOI: 10.1186/s12955-020-01572-0.

154. Mangum S. L., Hernandez S. H. A., Dickson E. L. [et al.]. Persistent pain and fatigue drive reduced quality of life in treated Gaucher disease type 1: a cross-sectional analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2026. Vol. 21. 302. DOI: 10.1186/s13023-026-04452-w.

155. 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. Vol. 68. P. 203-208. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008.

156. Alioto A. G., Gomez R., Moses J. [et al.]. Neurocognitive functioning of pediatric and young adult patients with Gaucher disease, type 1. *Med Res Arch*. 2022. Vol. 10, № 9. DOI: 10.18103/mra.v10i9.3028.

157. Giraldo P., Camprodón M., Cerro Alcolea P. [et al.]. Identification of patient-reported outcomes measures (PROMs) and patient-reported

experiences measures (PREMs) in Gaucher disease in Spain. *Med Clín (Barc)*. 2024. Vol. 163, № 9. P. 449-457. DOI: 10.1016/j.medcli.2024.06.006.

158. Donald A., Cizer H., Finnegan N. [et al.]. Measuring disease activity and patient experience remotely using wearable technology and a mobile phone app: outcomes from a pilot study in Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2019. Vol. 14. № 1. 212. DOI: 10.1186/s13023-019-1182-6.

159. Tullo M. G., Cerulli Irelli E., Caramia F. [et al.]. The spectrum of neurological and sensory abnormalities in Gaucher disease patients: A Multidisciplinary Study (SENOPRO). *Int J Mol Sci*. 2023. Vol. 24, № 10. 8844. DOI: 10.3390/ijms24108844.

160. Packman W., Crosbie T. W., Behnken M. [et al.]. Living with Gaucher disease: Emotional health, psychosocial needs and concerns of individuals with Gaucher disease. *Am J Med Genet A*. 2010. Vol. 152A, № 8. P. 2002-2010. DOI: 10.1002/ajmg.a.33527.

161. Elstein D., Belmatoug N., Deegan P. [et al.]. Development and validation of Gaucher disease type 1 (GD1)-specific patient-reported outcome measures (PROMs) for clinical monitoring and for clinical trials. *Orphanet J Rare Dis*. 2022. Vol. 17. № 1. 9. DOI: 10.1186/s13023-021-02163-y.

# ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Результати дисертаційної роботи представлено у 4 статтях, опублікованих у наукових журналах, внесених до науковометричних баз Scopus або Web of Science

1. Зозуля О. Клініко-генетична характеристика дітей з хворобою Гоше 1 типу в Україні // Сучасна педіатрія. Україна. – 2024. – № 6(142). – С. 71–78. – DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2024.6(142).7178.

(Особистий внесок здобувача – ідея публікації, огляд літератури, збір та аналіз даних, написання статті, підготовка публікації до друку).

2. Зозуля О., Дубей Н., Дорош О., Дубей Л. Біологічний маркер Lyso-GL1 при хворобі Гоше 1 типу як ключ до успішної діагностики, моніторингу клінічного перебігу та лікування орфанного захворювання // Сучасна педіатрія. Україна. – 2025. – № 1(145). – С.70-74. – DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2025.1(145).7074

(Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз даних, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання статті, підготовка публікації до друку).

3. Зозуля О. В., Дорош О. І., Дубей Н. В., Дубей Л. Я. Розвиток гострої лімфобластної лейкемії в дитини з хворобою Гоше 1-го типу (клінічний випадок) // Сучасна педіатрія. Україна. – 2025. – № 6. – С. 110-116. – DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2025.6(150).110116

(Особистий внесок здобувача – формування концепції та дизайну роботи, збір та аналіз даних, статистичний аналіз даних, оцінка та аналіз отриманих результатів, написання статті, підготовка публікації до друку)

4. Зозуля О. В. Прогностична значущість клініко-лабораторних маркерів для оцінювання якості життя дітей із хворобою Гоше 1-го типу //

Сучасна педіатрія. Україна. – 2025. – № 8. – С. 13-22. – DOI: https://doi.org/10.15574/SP.2025.8(152).1322

(Особистий внесок здобувача – ідея публікації, огляд літератури, збір та аналіз даних, написання статті, підготовка публікації до друку).

ДОДАТОК 2

# АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Результати дослідження були оприлюднені на 11 науково-практичних конференціях:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Медико-соціальні проблеми дитячого віку" (усна доповідь м. Тернопіль, 25-26 жовтня 2024).
2. VIII Міжнародний педіатричний Конгрес "Здоров'я дитини" (усна доповідь м. Львів, 13-14 грудня 2024).
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю "Мультидисциплінарні питання перинатології, неонатології та педіатрії" (усна доповідь м. Львів, 24-25 жовтня 2024).
4. Міждисциплінарна школа Української Академії Педіатрії "Симфонія дитячого здоров'я" (стендова доповідь м. Львів, 13 грудня 2024).
5. Міжнародний міждисциплінарний Конгрес з українсько-литовсько-мальтійським симпозіумом солідарності Medical Bridge Connect: сучасні виклики, спільні рішення (стендова доповідь м. Київ, м. Львів, онлайн, 5-8 червня 2025).
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю VII Полтавські перинатальні читання імені Н.М. Максимовича-Амбодика "Перинатальна та педіатрична допомога в Україні: менеджмент, виклики часу, вирішення проблем" (стендова доповідь м. Полтава, 14-15 листопада 2025).
7. Науково-практична конференція "Міждисциплінарний підхід в збереженні здоров'я дитини" ( усна доповідь м. Рівне,14 травня 2025).
8. IX педіатричний конгрес "Здоров'я дитини" (пленарна усна доповідь м. Львів, 01-02 жовтня 2025).
9. Науково-практична конференція "Міждисциплінарний підхід в збереженні здоров'я дитини" (усна доповідь м. Рівне, 19 грудня 2025).
10. Науково-практична конференція "Педіатрія в дії: від симптомів до діагнозу" (усна доповідь м. Рівне, 19 березня 2026).

11. X педіатричний конгрес "Здоров’я дитини" (усна доповідь м. Львів, 01-02 жовтня 2026).

ДОДАТОК 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КП «Рівненська обласна дитяча лікарня»
_____ Юлія БІЛИК

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження**: *Оптимізація діагностичного пошуку хвороби Гоше 1 типу у дітей з наявністю нормохромної анемії, тромбоцитопенії та кісткового болю у дітей.*

2. **Установа, автори:** *Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії і неонатології ФПДО, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.*

3. **Джерело інформації**: *О. Зозуля Клініко-генетична характеристика дітей із хворобою Гоше типу 1 в Україні / Сучасна педіатрія. Україна. 2024; 6 (142): 71-76.*

4. **Впроваджено в:** *Результати наукових досліджень впроваджені в роботі онкоцентру КП «Рівненська обласна дитяча лікарня».*

5. **Термін впровадження:** *03.2025 р. по 12.2025 р.*

6. **Загальна кількість спостережень:** *14.*

7. **Ефективність впровадження:** *Використання генетичного аналізу з клініко-лабораторною оцінкою показало його ефективність, що відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.*

8. **Зауваження і пропозиції:** *немає.*

**Відповідальний за впровадження:**

**Завідувач онкоцентром**
_____ Дана Бокій

«13» 01 2025 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор КНП «ІФ ОДКЛ ІФ ОР»
_____ Тарас МЕЛЬНИК
14.01.2025 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження**: *Оптимізація діагностичного пошуку хвороби Гоше 1 типу у дітей з наявністю нормохромної анемії, тромбоцитопенії та кісткового болю у дітей.*

2. **Установа, автори:** *Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії і неонатології ФПДО, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.*

3. **Джерело інформації**: *О. Зозуля Клініко-генетична характеристика дітей із хворобою Гоше типу 1 в Україні / Сучасна педіатрія. Україна. 2024; 6 (142): 71-76.*

4. **Впроваджено в:** *Результати наукових досліджень впроваджені в роботі відділення дитячої гематології КНП «ІФ ОДКЛ ІФ ОР»*

5. **Термін впровадження:** *03.2025 р. по 12.2025 р.*

6. **Загальна кількість спостережень:** *9.*

7. **Ефективність впровадження:** *Використання генетичного аналізу з клініко-лабораторною оцінкою показало його ефективність, що відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.*

8. **Зауваження і пропозиції:** *немає.*

**Відповідальний за впровадження:**

**Завідувач відділення**
_____ Алла ІВАНЕНКО

«14» 01 2025 р.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**
Генеральний директор
КНП "Одеська обласна дитяча клінічна лікарня "
Одеської обласної ради
_____ Ольга Удовиченко

# АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** *Оптимізація діагностичного пошуку хвороби Гоше 1 типу у дітей з наявністю нормохромної анемії, тромбоцитопенії та кісткового болю у дітей.*

2. **Установа, автори:** *Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії і неонатології ФПДО, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.*

3. **Джерело інформації:** *О. Зозуля. Клініко-генетична характеристика дітей із хворобою Гоше типу 1 в Україні / Сучасна педіатрія. Україна. 2024; 6 (142): 71–76.*

4. **Впроваджено в:** *Результати наукових досліджень впроваджені в роботі онкоцентру КНП "Одеська обласна дитяча клінічна лікарня " Одеської обласної ради*

5. **Термін впровадження:** *03.2025 р. по 12.2025 р.*

6. **Загальна кількість спостережень:** 8.

7. **Ефективність впровадження:** *Використання генетичного аналізу з клініко-лабораторною оцінкою показало його ефективність, що відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.*

8. **Зауваження і пропозиції:** *немає.*

**Відповідальний за впровадження:**

**Завідувачка гематологічним відділенням**
_____ Наталія Молодець

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня»
_____ Василь Павлюк

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження**: *Оптимізація діагностичного пошуку хвороби Гоше 1 типу у дітей з наявністю нормохромної анемії, тромбоцитопенії та кісткового болю у дітей.*

2. **Установа, автори:** *Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра педіатрії і неонатології ФПДО, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.*

3. **Джерело інформації**: *О. Зозуля Клініко-генетична характеристика дітей із хворобою Гоше типу 1 в Україні / Сучасна педіатрія. Україна. 2024; 6 (142): 71-76.*

4. **Впроваджено в:** *Результати наукових досліджень впроваджені в роботі відділення онкогематології з блоком хірургії ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня».*

5. **Термін впровадження:** *03.2025 р. по 12.2025 р.*

6. **Загальна кількість спостережень:** *11.*

7. **Ефективність впровадження:** *Використання генетичного аналізу з клініко-лабораторною оцінкою показало його ефективність, що відповідає критеріям, наведеним у джерелі інформації.*

8. **Зауваження і пропозиції:** *немає.*

**Відповідальний за впровадження:**

**Завідувач відділення**
_____ Михайло Гнатюк

«15» 01 2025 р.