

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ
С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ**

2015 г.

Клинические рекомендации рассмотрены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е.К. Гинтером.

Клинические рекомендации рассмотрены на заседании профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике 20 мая 2014 г. и утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России С.И.Куцевым.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ	4
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	6
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ	6
КЛАССИФИКАЦИЯ	7
ДИАГНОСТИКА	10
АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	10
ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	12
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ	14
ЛЕЧЕНИЕ	15
ОШИБКИ И НЕОБОСНОВАННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ	22
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ	22
ПРОГНОЗ	23

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше составлены коллективом авторов:

Гундобина О.С., к.м.н. НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ НЦЗД РАМН

Савостьянов К.В. к.б.н., НИИ Педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБУ НЦЗД РАМН

Пушков А.А. к.б.н., НИИ Педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБУ НЦЗД РАМН

Белогурова М.Б., д.м.н., ГКБ №31, Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии СПбГПМУ

Букина Т.М., к.б.н., ФГБУ Медико-генетический научный центр РАМН

Захарова Е.Ю., д.м.н., ФГБУ Медико-генетический научный центр РАМН

Михайлова С.В. д.м.н., ФГБУ РДКБ Минздрава РФ

Новиков П.В., д.м.н. Научно-исследовательский институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных

Описание методов использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет

А так же Международные клинические рекомендации 2014 г. по диагностике, лечению и ведению больных с метаболическими болезнями.

Методы использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов;

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл.1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень рекомендации	Качество доказательства
<p>1А. Сильная рекомендация. Высококачественное доказательство*</p>	<p>Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме</p> <p>Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.</p>
<p>1В. Сильная рекомендация. Доказательство умеренное</p>	<p>Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме.</p> <p>Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.</p>
<p>1С. Сильная рекомендация. Низкий уровень доказательства</p>	<p>Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.</p>
<p>2А. Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества</p>	<p>Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме</p> <p>Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.</p>
<p>2В. Слабая рекомендация. Умеренное качество доказательства</p>	<p>Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки,</p>

	косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме.
	Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
2С. Слабая рекомендация. Доказательство низкого качества	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта, или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

Болезнь Гоше (БГ) – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления, в основе которой лежит дефект гена *GBA*, кодирующего лизосомный фермент β -D-глюкозидазу (β -GCase), ответственный за катаболизм липидов.

Код МКБ-10

E75.2 - Другие сфинголипидозы

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БГ панэтническое заболевание, частота которого составляет 1:40000 – 1:70000 живых новорожденных. В популяции евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота встречаемости этого заболевания является более высокой и достигает 1:450 – 1:1000.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Присутствие двух мутантных аллелей гена *GBA* ассоциируется со значительным ($\leq 30\%$ от нормального уровня) снижением каталитической активности β -GCase, функция

которой заключается в деградации гликофинголипидов (глюкоцерабозидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамида. Дефицит β -GCase приводит к накоплению в лизосомах макрофагов негидролизированных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше). Следствием данного метаболического дефекта являются: хроническая активация макрофагальной системы, аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, нарушение регуляторных функций макрофагов.

Ген *GBA*, кодирующий β -GCase, расположен в хромосомной области 1q21. В настоящее время описано более 300 различных мутаций, которые частично или полностью блокируют каталитическую активность фермента, и которые связаны с широким полиморфизмом клинических симптомов БГ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа болезни Гоше:

- тип 1 – ненеуропатический (самый частый).
- тип 2 – инфантильный или острый нейропатический,
- тип 3 – подострый нейропатический.

При типах 2 и 3 в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейропатическими.

Клинические проявления **БГ типа 1** разнообразны. Возраст манифестации заболевания варьирует от 0 до 60 лет. БГ типа 1 имеет хроническое течение. Клиническая картина характеризуется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), панцитопенией и патологией трубчатых костей скелета.

Основные клинические симптомы **БГ типа 1**:

- гепатоспленомегалия,
- геморрагический синдром,
- костные боли (костные кризы),
- нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом,
- патологические переломы,
- задержка физического и полового развития,

- астенический синдром.

Постоянный и наиболее ранний признак заболевания – спленомегалия. При пальпации селезенка имеет плотную консистенцию. Размеры селезенки при БГ могут превышать норму в 5-80 раз. По мере прогрессирования спленомегалии в селезенке могут развиваться инфаркты и фиброзные изменения, которые не имеют клинических проявлений. Гепатомегалия при БГ выражена в меньшей степени, чем спленомегалия и развивается, как правило, в более поздние сроки. Исключение составляют больные после спленэктомии, у которых в отсутствие лечения может наблюдаться значительная гепатомегалия. Функция печени, как правило, не страдает. В редких случаях отмечается незначительное повышение сывороточных трансаминаз. При прогрессировании БГ может развиваться портальная гипертензия. Геморрагический синдром, связанный с тромбоцитопенией и нарушением функции тромбоцитов, проявляется в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек и длительных кровотечений после малых оперативных вмешательств. Поражение легких встречается редко (1-2% больных), преимущественно у спленэктомизированных пациентов, и проявляется как интерстициальное заболевание легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии. Типичным проявлением БГ типа 1 является поражение костно-суставной системы, которое протекает от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза с множественными патологическими переломами и ишемическими некрозами, ведущими к развитию вторичных остеоартрозов и, как следствие, необратимых ортопедических дефектов. У большинства больных с БГ наблюдаются хронические боли в костях. Характерны костные кризы, сопровождающиеся мучительными болями в костях, гиперемией и болезненностью в области суставов, снижением двигательной активности, лихорадкой, ознобом. На пике криза отмечаются высокий лейкоцитоз и повышенная скорость оседания эритроцитов. Именно поражение костно-суставной системы определяет тяжесть течения БГ и качество жизни пациентов.

Основные симптомы заболевания при **БГ типа 2** возникают в первые 6 мес жизни. Течение заболевания – быстро прогрессирующее. Клинический симптомокомплекс включает признаки поражения нервной системы и внутренних органов:

- гепатоспленомегалия;
- нарушение глотания, поперхивание, часто осложняющиеся аспирационной пневмонией;
- тризм,
- билатеральное фиксированное косоглазие,
- прогрессирующие пирамидные нарушения (тетрапарез,, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексy;)
- прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков;
- тонико-клонические и другие типы судорожных приступов, резистентных к противосудорожной терапии.

Главной особенностью клинических проявлений **БГ типа 3** является то, что наряду с поражением паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия) наблюдаются неврологические проявления, сходные с таковыми при типе 2 БГ, но менее тяжело выраженные и возникающие, как правило, в возрасте от 6 до 15 лет и позже:

- окуломоторные расстройства;
- снижение интеллекта (от незначительных изменений до тяжелой деменции);
- экстрапирамидные нарушения;
- мозжечковые нарушения;
- расстройства речи, письма;
- поведенческие изменения, эпизоды психоза;
- генерализованные тонико-клонические судороги, миоклонические приступы.

В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз болезни Гоше следует предположить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей (рис.1).

Основой современной диагностики БГ является биохимический анализ активности β -GCase в лейкоцитах крови. Также активность фермента может быть определена в пятнах высушенной крови, культуре клеток кожных фибробластов. При этом степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания. Дополнительным биохимическим маркером, характерным для БГ, служит значительное повышение активности хитотриозидазы – гидролитического фермента, синтезируемого активированными макрофагами, в сыворотке крови. У большинства пациентов с БГ активность этого фермента повышается в 10-30 раз от нормы. Однако, 6% общей популяции составляют носители гомозиготной мутации в гене хитотриозидазы, что выражается в отсутствии активности фермента в плазме крови. Поэтому в редких случаях определение активности хитотриозидазы не может быть использовано для диагностики и мониторинга БГ и применяется исследование других биохимических или иммунологических маркеров. Золотым стандартом диагностики является биохимическое тестирование, поскольку патогенность некоторых выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств. ДНК диагностика не является обязательной для подтверждения диагноза, но может быть рекомендована в случае неоднозначных результатов биохимических исследований и с целью проведения пренатальной или преимплантационной диагностики в семье (рис 1.)

АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие:

- задержки физического и полового развития;

- слабости, повышенной утомляемости, частых респираторных инфекций;
- проявлений спонтанного геморрагического синдрома (в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек) или длительных кровотечений при малых оперативных вмешательствах;
- болей в костях и суставах; давность, характер и локализацию болей, наличие в прошлом переломов костей;
- предшествующей спленэктомии (полной или частичной);
- неврологической симптоматики (глазодвигательная апраксия или сходящееся косоглазие, атаксия, потеря интеллекта, нарушения чувствительности и др.);
- семейного анамнеза (наличие спленэктомии или перечисленных выше симптомов у родных братьев и сестер).

Общетерапевтический осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, а также своеобразной гиперпигментации кожных покровов в области коленных и локтевых суставов, характерной для пациентов с БГ.

(по Physician's guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic diseases под ред. N.Blau, M.Duran, K.M. Gibson, C. Dionisi-Vici. 2014 г.)

Система	Симптом	Новорожденные	Дети до года	Дети	Подростки
ЦНС	Задержка и регресс психомоторных навыков	-	+++	++	±
	судороги	-	+++	++	±
Кожные	Коллодиевая кожа (отек тыла стоп и кистей)	+++	-	-	-
	Гепатоспленомегалия	++	+++	+++	+++
ЖКТ	Цирроз печени	-	-	-	-
	Аномальные движения глазных яблок	-	+++	++	±
Офтальмологические	анемия	-	+	+++	++
	Пенистые клетки	++	+++	+++	+++
Гематологические	панцитопения	-	+	+	+
	тромбоцитопения	-	+	+++	+++
Скелетные	Боли в костях	-	-	+	+++
	кифоз	-	-	±	++
	остеопороз	-	-	±	++
	Патологические переломы	-	-	±	+
Респираторные	Рестриктивная болезнь легких, легочная гипертензия	-	++	++	+
Другие Специфические лабораторные тесты	Ранняя смерть	+++	+++	±	-
	β-D-глюкозидаза	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
	Хитотриозидаза	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клинический анализ крови у большинства больных с БГ выявляет тромбоцитопению, лейкопению и анемию, как проявления гиперспленизма. У детей анемия может иметь банальный железодефицитный генез. Обследование на обмен железа (сывоточное железо, ОЖСС, ферритин и трансферин) поможет в дифференциальном диагнозе между анемией хронического заболевания и железодефицитным состоянием, требующем стандартного лечения.

2. Морфологическое исследование костного мозга способствует выявлению характерных диагностических элементов – клеток Гоше и одновременно исключению диагноза гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатоспленомегалии. Детям это исследование проводят редко, строго по показаниям, главным образом, при необходимости проведения дифференциального диагноза со злокачественными процессами..

3. Рентгенография костей скелета необходима для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колбы Эрленмейера), очагами остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза, патологическими переломами.

4. Денситометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются более чувствительными методами и позволяют диагностировать поражение костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

5. УЗИ и МРТ печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии.

Биохимическое исследование: снижение активности β -GCase. Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *GBA*.

6. Дополнительные исследования:

- доплер-эхокардиография — у спленэктомированных больных;
- эзофагогастродуоденоскопия — при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии.
- Другими характерными лабораторными симптомами при БГ являются: повышение уровня сывороточного ферритина, ангиотензинпревращающего фермента, хемокина CCL 18, которые отражают степень активности заболевания и могут использоваться как биомаркеры для оценки динамики на фоне лечения.

Консультации специалистов

1. Консультация психоневролога необходима всем детям с БГ для уточнения типа заболевания.
2. Консультация ортопеда показана при подозрении на наличие у ребенка скелетной патологии.
3. Консультация врача-генетика необходима всем семьям, имеющим родственников с болезнью Гоше.

Диагноз болезнь Гоше ставится на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования, биохимического и молекулярно-генетического анализа.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Для типа 1 БГ в зависимости от вида манифестации – разнообразные экзогенные и наследственные заболевания, сопровождающиеся висцеромегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью (вирусные гепатиты, остеомиелит, костный туберкулез, гемофилия, гликогенозы, болезнь Ниман-Пика (тип В), недостаточность кислой липазы (болезнь накопления эфиров холестерина).

Для типов 2 и 3 БГ – болезнь Ниман-Пика (типы А, С), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, недостаточность кислой липазы (болезнь Вольмана), а также врожденная окуломоторная апраксия.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- *Болезнь Гоше, тип 1.*
- *Болезнь Гоше, тип 2.*
- *Болезнь Гоше, тип 3.*
- *Болезнь Гоше, тип 1. Состояние после спленэктомии.*
- *Болезнь Гоше, тип 1. Патологический перелом шейки правого бедра, состояние после оперативного лечения.*

- *Болезнь Гоше, тип 1. Асептический некроз головки бедренной кости слева.*
- *Болезнь Гоше, тип 1. Остеопения поясничного отдела позвоночника.*
- *Болезнь Гоше, тип 3. Симптоматическая эпилепсия.*
- *Болезнь Гоше, тип 3. Косоглазие содружественное сходящееся альтернирующее.*

ЛЕЧЕНИЕ

Современное лечение БГ заключается в назначении пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой, которая купирует основные клинические проявления заболевания, улучшая качество жизни больных с БГ и не оказывая выраженных побочных эффектов. ФЗТ показана для длительной заместительной ферментотерапии у больных с подтвержденным диагнозом БГ тип 1 без поражения нервной системы (**1В**) или с хроническим поражением нервной системы (БГ тип 3), у которых имеются клинически значимые неневрологические проявления заболевания (**2В**).

Каждому пациенту, имеющему клинические проявления БГ (БГ тип 1, БГ тип 3) должна быть назначена ФЗТ. Доза препарата должна подбираться индивидуально в соответствии с клиническими и лабораторными показателями. В связи с развитием лабораторной диагностики при обследовании sibлингов (братьев и сестер пробанда) могут быть выявлены дети с БГ, не имеющие клинических проявлений. Такие пациенты нуждаются в наблюдении, но начинать их лечение необходимо только при появлении симптомов болезни.

Показания для начала ФЗТ у детей приведены ниже.

ФЗТ назначают при наличии одного или несколько из следующих симптомов и признаков:

Лабораторные показатели:

- Тяжелая анемия (Hb <80 мг / дл)
- Тяжелая тромбоцитопения (<60 000 клеток / мл)
- Количество лейкоцитов <3000 клеток / мл
- Выявлена одна из тяжелых мутаций (например, L444P или D409H)

Клинические признаки:

- Поражение костей (костные кризы и некроз)
- Задержка роста, снижение скорости роста и / или замедление роста
- Задержка пубертатного развития
- BMD Z-шкала ниже -2,0 *
- Объем Селезенки > 2,0 MN и объем печени > 2,0 MN

*Шкала оценки тяжести заболевания Robertson PL, Maas M, Goldblatt J (2007) Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. AJR Am J Roentgenol 188:1521–1528

Цели лечения:

1) Анемия:

повышение уровня гемоглобина в течение 12-24 месяцев терапии до значений выше 110 г/л;

отсутствие зависимости от гемотрансфузий;

уменьшение утомляемости и диспноэ;

поддержание достигнутого в течение первых 12-24 месяцев терапии уровня гемоглобина.

2) Тромбоцитопения:

увеличение количества тромбоцитов во время первого года терапии до уровня, достаточного для предотвращения спонтанных и хирургических кровотечений;

при умеренной исходной тромбоцитопении: увеличение количества тромбоцитов в 1,5-2 раза к концу первого года терапии и достижение нижней границы нормы в течение 2-х лет терапии;

при выраженной исходной тромбоцитопении: увеличение количества тромбоцитов в 1,5 раза к концу первого года терапии и наличие тенденции к дальнейшему увеличению их уровня в течение 2-5 лет терапии (удвоение количества тромбоцитов к концу второго года терапии), однако при этом не следует ожидать полной нормализации этого показателя;

отсутствие показаний к спленэктомии;

поддержание стабильного количества тромбоцитов без риска развития кровотечений после достижения максимального ответа на терапию.

3) Гепатомегалия:

уменьшение (и поддержание) размеров печени до нормальных или в 1,5 раза превышающих нормальные;

уменьшение объема печени на 20-30% в течение 1-2 лет терапии и на 30-40% в течение 3-5 лет терапии.

4) Спленомегалия:

уменьшение (и поддержание) размеров селезенки до превышающих нормальные меньше, чем в 2-8 раз;

уменьшение объема селезенки на 30-50% в течение 1 года терапии и на 50-60% в течение 2-5 лет терапии;

облегчение симптомов, вызванных спленомегалией: вздутие живота, раннее насыщение, развитие инфарктов селезенки;

устранение симптомов гиперспленизма.

5) Кости:

уменьшение или устранение болей в костях в течение 1-2 лет терапии;

предотвращение костных кризов;

предотвращение развития остеонекрозов и субхондральных коллапсов;

улучшение показателя минеральной плотности костей; увеличение кортикальной и трабекулярной минеральной плотности костной ткани в течение 2-х лет терапии;

достижение нормальной или идеальной пиковой костной массы.

6) Рост:

достижение нормальных показателей роста согласно популяционным стандартам в течение 3-х лет терапии;

достижение нормального возраста наступления пубертата.

Разработано несколько препаратов для ФЗТ БГ. В Российской Федерации зарегистрировано 2 препарата – имиглуцераза и велаглуцераза.

Препарат Церезим (имиглуцераза) (Код АТХ:А16АВ02), рекомбинантный фермент, синтезируемый клеточной линией, полученной из яичников китайских хомячков. Под действием имиглуцеразы происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов.

Препарат хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов. Показан для терапии I и III типов болезни Гоше. Эффективность и безопасность терапии имиглуцеразой подтверждена 20-ю годами клинического опыта у более чем 5 500 пациентов всех возрастных групп.

Препарат выпускается во флаконах в дозировке 400 ЕД. У детей ФЗТ начинают в стационаре. Препарат вводится в/в капельно в течение 1,5-2 часов, частота введения - 1 раз в 14 дней. В связи с гетерогенностью БГ доза препарата для каждого пациента должна подбираться индивидуально.

У детей с БГ начальная доза имиглуцеразы составляет:

- при типе 1 БГ, протекающей без поражения трубчатых костей скелета - 30 ЕД/кг на 1 введение;
- при типе 1 БГ, протекающей с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей) - 60 ЕД/кг на 1 введение;
- при типе 3 БГ - 120 ЕД/кг на 1 введение (.

Доза имиглуцеразы может повышаться или снижаться, в зависимости от степени достижения терапевтических целей на основании оценки клинических проявлений.

В настоящее время опубликованы результаты 10-летней ФЗТ имиглуцеразой. Продемонстрировано значительное устойчивое улучшение состояния пациентов с БГ, которое оценивалось по таким параметрам, как уровень гемоглобина, тромбоцитов, объем печени и селезенки (у неспленэктомизированных больных), наличие костных болей и костных кризов.

ВПРИВ (велаглуцераза альфа) (Код АТХ: А16АВ11). Велаглуцераза альфа - производится с использованием человеческой линии клеток (культура опухолевых клеток фибробластов). Показан для терапии болезни Гоше I типа. Велаглуцераза альфа хорошо переносится, не оказывает выраженных побочных эффектов. Рекомендуемая доза составляет 60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели. Дозу можно корректировать индивидуально, на основании достижения ожидаемого эффекта и его сохранения, однако, применение доз выше 60 ЕД/кг не изучено. Также пока нет данных клинических исследований о применении велаглуцеразы альфа у детей в возрасте до 4-х лет.

В случае необходимости возможен переход с одного лекарственного препарат на другой. Данная необходимость должна быть клинически обоснована.

Большинство пациентов уже через несколько недель после начала ФЗТ отмечают повышение работоспособности; почти у всех больных через 6 месяцев от начала лечения отмечается отчетливое улучшение гематологических показателей, которые через 12-18 месяцев нормализуются у большинства больных. Кроме того, на фоне лечения у большого числа больных за 4 - 6 месяцев происходит значительное уменьшение размеров печени и селезенки. У тех пациентов, которые в течение более 2 лет получают адекватную дозу фермента, размеры печени часто нормализуются. У некоторых пациентов с массивной спленомегалией даже на фоне многолетней терапии не происходит полного восстановления нормального размера органа, что, очевидно, обусловлено выраженным фиброзом его стромы. У детей течение болезни Гоше часто сопровождается значительными нарушениями роста, которые быстро устраняются на фоне адекватной заместительной терапии ферментом, при этом у больных детей часто наблюдают буквально вспышку бурного роста. После лечения продолжительностью 12-18 месяцев у большинства больных на контрольных рентгенограммах костей продолжают отмечаться типичные для болезни Гоше инфильтративные изменения. Как правило, с помощью МРТ улучшение состояния костей можно наблюдать при сроках

лечения не меньше 2-3 лет. Увеличение объема нормального жирового костного мозга начинается приблизительно через один год после начала лечения.

После расщепления накопленного глюкоцереброзида и соответствующего улучшения состояния больного и редукции клинических осложнений доза фермента может быть уменьшена. Исходя из практического опыта, можно утверждать, что лучше всего на лечение реагируют молодые больные с легкими поражениями костей. Хуже всего отвечают на лечение больные с тяжелыми костными поражениями, у которых улучшение происходит медленно и длительно.

Побочные эффекты ферментной заместительной терапии.

ФЗТ безопасна и лишь в очень редких случаях сопровождается нежелательными побочными реакциями.

Только 7% пациентов имели неблагоприятные события во время или через несколько дней после проведения ФЗТ в виде гипоаллергической реакции. В этих случаях рекомендуют замедление скорости инфузии и / или предварительное назначение антигистаминных препаратов или кортикостероидов.

Лишь у небольшого числа больных вырабатываются нейтрализующие антитела к β -GCase, еще реже эти антитела являются причиной снижения клинической эффективности препарата. По этой причине регулярное определение уровня антител в крови больных не является необходимостью.

У многих пациентов во время проведения терапии увеличивается масса тела. Как правило, такое увеличение колеблется от 2 до 5 кг. Поэтому перед началом лечения и в его ходе необходимо взвешивать больных, особенно детей, которые имеют постоянную физиологическую прибавку веса. Это необходимо для своевременной корректировки дозы препарата ФЗТ.

Очень важен мониторинг ФЗТ, чтобы подобрать адекватную для каждого пациента дозу препарата. Это необходимо, чтобы не была назначена слишком низкая доза, которая не дает возможность избежать основных осложнений болезни, а также не завышать стоимость лечения назначением слишком высокой дозы препарата. Необходимые начальные и поддерживающие дозы могут быть

разными у каждого больного, необходимо отталкиваться в обосновании дозы на основные клинические проявления, лабораторные и инструментальные методы обследования, достижение целей терапии.

У больных, которым препараты применяли 3 раза и более в стационарных условиях, при хорошей переносимости лечения можно продолжить введение препарата в амбулаторных условиях.

При типе 2 БГ ФЗТ не назначается (**2С**), так как не эффективна. Больные с этой формой практически не реагируют на лечение и, несмотря на проведение массивной заместительной терапией заболевание прогрессирует и заканчивается летально. На неврологические проявления и на ранний летальный исход такое лечение не оказывает никакого влияния.

Нейропатическая форма с хроническим течением

ФЗТ имиглуцеразой разрешена для лечения экстраневрологических нарушений, также при хронической нейропатической форме БГ.

Заболеваемость и смертность больных, страдающих хронической нейропатической формой болезни Гоше, прежде всего, обусловлена гематологическими, висцеральными и костными поражениями. ФЗТ имиглуцеразой приводит к надежному устранению осложнений, не связанных с поражением нервной системы.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

При развитии проявлений остеопороза для замедления и прекращения потери костной массы, повышения ее прочности, предотвращения переломов костей, в комплексной терапии применяют: альфакальцидол (Код АТХ: А11СС03), соли кальция (Код АТХ: А12АА).

В качестве симптоматической терапии скелетных осложнений БГ типа 1 назначаются анальгетики (во время костных кризов), антибактериальная терапия.

ОШИБКИ И НЕОБОСНОВАННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ

- Проведение спленэктомии приводит к тяжелым необратимым последствиям: развитию цирроза печени, деформации костей и суставов, фиброзу легких.
- При доказанном диагнозе БГ не нужны повторные пункции костного мозга и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки).
- Крайне опасно оперативное лечение костных кризов, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования.
- Противопоказано назначение кортикостероидов с целью купирования цитопенического синдрома.
- Не обосновано назначение препаратов железа больным с развернутой картиной БГ (без углубленного обследования для дифференциального диагноза с железо-дефицитной анемией у детей), так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления».

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ

Осуществляется в соответствии с рекомендациями по минимально необходимому мониторингу состояния больных при БГ типа 1, разработанными Объединенной международной группой по изучению болезни Гоше (International Collaborative Gaucher Group). Контроль показателей крови необходимо проводить 1 раз в 3 мес, размеров паренхиматозных органов (УЗИ, МРТ) - 1 раз в 6 мес, а также при изменении дозировки препарата или при значительных клинических осложнениях (табл. 2). Определение состояния костной ткани осуществляют 1 раз в год. Особую роль при проведении мониторинга в процессе патогенетического лечения БГ

приобретает определение хитотриозидазы, которая синтезируется макрофагами и является маркерным ферментом лизосомных болезней. Определение активности хитотриозидазы на фоне ФЗТ проводят 1 раз в 4 мес.

Пациенты с БГ наблюдаются амбулаторно по месту жительства врачами педиатрами, гематологами до достижения 18 лет. Введение ФЗТ проводится регулярно в условиях круглосуточного или дневного стационара 1 раз в 2 недели. До достижения клинико-лабораторной ремиссии все пациенты с БГ должны проходить контрольное обследование с целью коррекции дозы ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре 2 раза в год; в дальнейшем обследование проводится 1 раз в год.

ПРОГНОЗ

Прогноз БГ при типах 1 и 3 зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ, предотвращая их инвалидизацию.

При БГ типе 2 прогноз крайне неблагоприятный (летальный исход на 1-2 году жизни).

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ, ПРЕНАТАЛЬНАЯ И ПРЕИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА

Семьям с больными детьми рекомендуется медико-генетическое консультирование с целью разъяснения генетического риска. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях при БГ, для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики. С этой целью генетик рекомендует родителям соответствующие диагностические лаборатории и медицинские центры.

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата

ворсин хориона на 9-11 неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20-22 неделе беременности.

Рис 1.

Диагностика болезни Гоше



Таблица 2.

Принципы мониторинга болезни Гоше

Параметр, исследования	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	При изменении дозы или препарата
Гемоглобин	✓			✓
Тромбоциты	✓			✓
АЛТ, АСТ		✓		✓
Хитотриозидаза	✓			✓
Размер печени по данным УЗИ или МРТ		✓		✓
Размер селезенки по данным УЗИ или МРТ		✓		✓
Рентгенография бедренных костей			✓	✓
МРТ бедренных костей			✓	✓
Остеоденситометрия			✓	✓

Список основных литературных источников:

1. Baldellou A, Andria G, Campbell PE et al Paediatric nonneuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004–v.163–p.67-75
2. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ et al Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998–v.158–p.1754-1760
3. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A et al Pediatric nonneuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004 – v.163–p.58-66
4. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB et al Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001 - v.24-p.319-327
5. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymanska A (2004). Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 41(4 Suppl 5): 4–14.
6. Kaplan P1, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, Martins AM, Nascu I, Rohrbach M, Steinbach L, Cohen IJ Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013 Apr;172(4):447-58.
7. Robertson PL, Maas M, Goldblatt J (2007) Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. *AJR Am J Roentgenol* 188:1521–1528

8. N.Blau, M.Duran, K.M. Gibson, C. Dionisi-Vici. Physician's guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic diseases Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014 r