

А.А. Баранов^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, О.С. Гундобина¹, Е.А. Лукина⁴,
А.К. Геворкян^{1, 2}, К.В. Савостьянов¹, А.А. Пушков¹, Е.А. Вишнёва¹, Г.Б. Мовсисян^{1, 3}

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ Гематологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации

Контактная информация:

Гундобина Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, тел.: +7 (499) 134-01-69, e-mail: gundobina@nczd.ru

Статья поступила: 17.06.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Статья посвящена болезни Гоше — достаточно редкой наследственной патологии. Авторами представлены современные эпидемиологические данные и особенности этиопатогенеза болезни Гоше, даны клинические характеристики различных типов данной нозологии. Подробно описан алгоритм и указаны ключевые этапы дифференциально-диагностического поиска. Тщательно изложены тактика и алгоритмы назначения ферментозаместительной терапии — патогенетического лечения данной наследственной ферментопатии, а также современные схемы ведения пациентов в соответствии с этапами оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: болезнь Гоше, болезни накопления, обмен липидов, этиология, патогенез, дифференциальный диагноз, клиническое течение, лечение, ферментозаместительная терапия, дети.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Лукина Е.А., Геворкян А.К., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Вишнёва Е.А., Мовсисян Г.Б. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 244–250. doi: 10.15690/pf.v13i3.1574)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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 (глюкоцереброзидазу), ответственный за катаболизм липидов.

Код МКБ-10

E75.2 Другие сфинголипидозы.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота БГ составляет 1:40 000–1:70 000. 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 (≈ 30% от нормального уровня)

Aleksandr A. Baranov^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Olga S. Gundobina¹, Elena A. Lukina⁴,
Anna K. Gevorkyan^{1, 2}, Kirill V. Savostyanov¹, Aleksandr A. Pushkov¹, Elena A. Vishnyova¹, Goar B. Movsisyan^{1, 3}

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ Hematology Scientific Center, Moscow, Russian Federation

Managing Children with Gaucher Disease: Modern Clinical Recommendations

The focus of this article is Gaucher disease — a rare enough hereditary pathology. The authors present the most up-to-date epidemiological data and features of Gaucher disease etiopathogenesis. They offer clinical characteristics for the various types of this disease. The algorithm and crucial steps of differential diagnosis are described in detail. Also, the tactic and algorithms of enzyme-replacing therapy (pathogenetic treatment of this hereditary enzymopathy) are carefully presented, together with the modern scheme of managing patients according to the corresponding health care delivery stages.

Key words: Gaucher disease, storage diseases, lipid metabolism, etiology, pathogenesis, differential diagnosis, clinical course, treatment, enzyme-replacing therapy, children.

(For citation: Baranov Aleksandr A., Namazova-Baranova Leyla S., Gundobina Olga S., Lukina Elena A., Gevorkyan Anna K., Savostyanov Kirill V., Pushkov Aleksandr A., Vishnyova Elena A., Movsisyan Goar B. Managing Children with Gaucher Disease: Modern Clinical Recommendations. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 244–250. doi: 10.15690/pf.v13i3.1574)

снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы, функция которой заключается в деградации гликофинголипидов (или глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамидов. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неуглизуемых липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше; рис.). Следствием данного метаболического дефекта являются хроническая активация макрофагальной системы, аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, нарушение регуляторных функций макрофагов. Ген *GBA*, кодирующий глюкоцереброзидазу, расположен в хромосомной области 1q21. В настоящее время описано около 400 различных мутаций, патогенность которых проявляется широким полиморфизмом клинических симптомов, обусловленных частичной или полной потерей каталитической активности кодируемого фермента.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа болезни Гоше:

- I тип – ненейропатический (самый частый);
- II тип — инфантильный, или острый нейропатический с бульбарной и пирамидной симптоматикой, когнитивной задержкой;
- III тип — подострый нейропатический.

При II и III типах БГ в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейропатическими.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

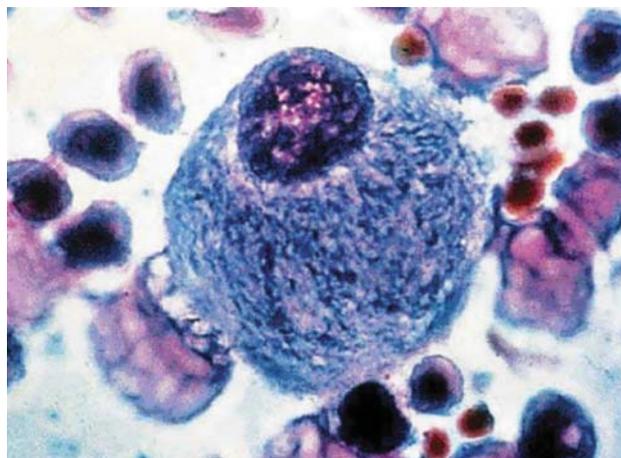
Клинические проявления **БГ I** типа разнообразны, а возраст манифестации варьирует. БГ I типа имеет хроническое течение. Клиническая картина характеризуется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), панцитопенией и патологией трубчатых костей скелета (болезненными костными кризами и аваскулярными некрозами эпифизов, чаще головки бедренной кости).

Основные клинические симптомы БГ I типа:

- 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. Исключения 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 развиться портальная гипертензия. Геморрагический синдром, связанный с тромбоцитопенией и нарушением функции тромбоцитов, проявляется в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек и длительных кро-

Рис. Клетка Гоше в костном мозге



вотечений после малых оперативных вмешательств. Поражение легких встречается редко (1–2% больных), преимущественно у спленэктомированных пациентов, и проявляется в виде интерстициального заболевания легких или поражения легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии. Типичное проявление БГ I типа — 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, сопровождаемые 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 II типа возникают в первые 6 мес жизни, это (острая) нейропатическая форма с бульбарной и пирамидной симптоматикой, когнитивной задержкой. 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, прогрессирующая спастичность с ретракцией шеи, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексы;
- прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков;
- тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии.

Главной особенностью клинических проявлений БГ III типа является то, что наряду с поражением паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия) наблюдаются неврологические проявления, сходные с таковыми при II типе 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);
- экстрапирамидная ригидность;
- мозжечковые нарушения;
- расстройства речи, письма;
- поведенческие изменения, эпизоды психоза;
- миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги.

В большинстве случаев течение заболевания медленнопрогрессирующее.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз БГ следует заподозрить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей (табл. 1).

Неспецифическим биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, является значительное повышение в сыворотке крови активности хитотриозидазы — гидролитического фермента, синтезируемого активированными макрофагами. Однако, 6% общей популяции составляют носители гомозиготной мутации в гене хитотриозидазы, что выражается отсутствием активности фермента в сыворотке крови. Поэтому в редких случаях определение активности хитотриозидазы не может быть использовано для диагностики и мониторинга БГ.

Основой диагностики БГ является биохимическое исследование активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах крови методом иммунофлуоресцентного анализа. При этом степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания. В последнее время активность β -D-глюкозидазы определяют методом тандемной масс-спектрометрии в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге. Это исследование обладает схожей чувствительностью и специфичностью в сравнении с иммунофлуоресцентной диагностикой, позволяет упростить процесс транспортировки и хранения биологических образцов, используется для массового неонатального и селективного скрининга БГ во многих странах.

Дополнительным методом диагностики служит молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить первопричину развития любого наследственного заболевания. Секвенирование кодирующих и прилегающих интронных областей гена *GBA* проводится в спорных случаях диагностики, для медико-генетического консультирования семей с отягощенным анамнезом; молекулярно-генетическое исследование — при проведении пренатальной и преимплантационной диагностики.

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).

Клинический 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.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Клинический анализ крови у большинства больных с БГ выявляет тромбоцитопению, лейкопению и анемию как проявления гиперспленизма.
- Морфологическое исследование костного мозга способно выявить характерных диагностических элементов — клеток Гоше — и одновременно исключить диагноза гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатоспленомегалии. Детям это исследование проводят редко, строго по показаниям.
- 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 остеолитического, остеосклероза и остеонекроза, патологическими переломами.
- Денситометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются более чувствительными метода-

Таблица 1. Диагностика болезни Гоше

Основные симптомы	Биохимический маркер, предполагающий наличие заболевания	Специфический биохимический маркер, подтверждающий диагноз	Молекулярно-генетическое исследование
Боли в костях Астенический синдром Задержка физического и полового развития Гепатомегалия Спленомегалия Тромбоцитопения Анемия Патология костей (по результатам инструментального обследования)	Повышение уровня хитотриозидазы в сыворотке крови	Снижение уровня β -D-глюкозидазы в лейкоцитах крови/ высушенных пятнах крови	Секвенирование кодирующих и прилегающих интронных областей гена <i>GBA</i>

ми и позволяют диагностировать поражение костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

- 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: определение активности β-D-глюкозидазы в лейкоцитах периферической крови, пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге, определение активности хитотриозидазы в плазме крови.
- Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене GBA методом секвенирования кодирующих и прилегающих интронных областей.

Золотым стандартом диагностики является биохимическое тестирование, поскольку патогенность некоторых выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств.

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

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

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

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для I типа БГ в зависимости от вида манифестации — разнообразные экзогенные и наследственные заболевания, сопровождающиеся висцеромегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью (вирусные гепатиты, остеомиелит, костный туберкулез, гемофилия, гликогеноз, болезнь Нимана-Пика (тип В), недостаточность кислой липазы).

Для II и III типов БГ — болезнь Нимана-Пика (типы А, С), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, дефицит лизосомной кислой липазы, а также врожденная окуломоторная апраксия.

ЛЕЧЕНИЕ

Современное лечение БГ заключается в назначении пожизненной **ферментозаместительной терапии (ФЗТ)** рекомбинантной глюкоцереброзидазой.

ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов: нормализует уровни гемоглобина, тромбоцитов; объем печени и селезенки (у несplenэктомированных больных); купирует костные боли, предотвращает развитие остеонекрозов и костных кризов; приводит к нормализации роста и значительно повышает качество жизни детей с болезнью Гоше.

ФЗТ проводится больным с подтвержденным диагнозом БГ I типа без поражения нервной системы (1В) или пациентам с хроническим поражением нервной системы (БГ III типа), у которых имеются клинически значимые неврологические проявления заболевания (2В).

В Российской Федерации зарегистрировано 2 лекарственных средства для проведения ФЗТ:

- имиглюцераза^{ж1,7н2};
- велаглюцераза альфа^{ж.7н}.

Имиглюцераза^{ж.7н} (Код АТХ: А16АВ02) — модифицированная форма кислой β-глюкозидазы человека, продуцируемая клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии, с маннозной модификацией для направленного взаимодействия с макрофагами. Под действием имиглюцеразы происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Имиглюцераза (рекомбинантная макрофаг-таргетированная β-глюкозидаза), гидролизует глюкозилцерамид, купирует начальные патофизиологические изменения и предотвращает развитие вторичных патологических проявлений заболевания.

Доказана эффективность имиглюцеразы в отношении уменьшения частоты костных кризов, костных болей, остеонекрозов, повышения минеральной плотности костей и нормализации роста у детей³. Препарат хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов, показан для терапии I и III типов БГ и не имеет возрастных ограничений. Установлено, что на протяжении первого года терапии IgG-антитела к имиглюцеразе образуются приблизительно у 15% пациентов (предполагается, что их формирование происходит преимущественно в первые 6 мес лечения, реже — после 12 мес терапии).

У больных с подозрением на снижение эффективности лечения существует высокий риск развития реакций гиперчувствительности, в таких случаях рекомендовано проведение анализа определения наличия IgG-антител к имиглюцеразе⁴. Препарат выпускается во флаконах в дозировке 400 ЕД и 200 ЕД. У детей ФЗТ начинают в стационаре. Кратность введения — 1 раз в 14 дней.

У детей с БГ начальная доза имиглюцеразы составляет:

- при I типе БГ без поражения трубчатых костей скелета — 30 ЕД/кг на 1 введение;

¹ ж — лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р).

² 7н — лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р).

³ См. в Списке литературы [9–11].

⁴ В настоящее время в Российской Федерации этот анализ не проводят.

- при I типе БГ с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей) — 60 ЕД/кг на 1 введение;
- при III типе БГ — 60 ЕД/кг на 1 введение.

Доза имиглюцеразы может повышаться или снижаться в зависимости от успешности достижения терапевтических целей на основании оценки клинических проявлений.

Велаглюцераза альфа^{Ж,7Н} (Код АТХ: А16АВ10) представляет собой гликопротеин, который производится на линии НТ-1080 фибробластов человека по технологии рекомбинантной ДНК. Аминокислотная последовательность у препарата идентична эндогенной глюкоцереброзидазе. При этом велаглюцераза альфа включает преимущественно глюкозаминогликаны с высоким содержанием маннозы, что способствует интернализации фермента фагоцитарными клетками-мишенями при участии рецепторов к маннозе.

Препарат замещает или усиливает действие фермента глюкоцереброзидазы, который ускоряет гидролиз глюкоцереброзида с образованием глюкозы и цереброзида, оказывая благоприятное воздействие на патогенетические механизмы болезни Гоше.

В клинических исследованиях у одного из 94 пациентов (1% больных) выявлены антитела класса IgG к велаглюцеразе альфа, при анализе *in vitro* установлено, что они являются нейтрализующими. У данного пациента не выявлено реакций, связанных с внутривенной инфузией. Антител класса IgE к велаглюцеразе выявлено не было. Велаглюцераза альфа хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов.

Эффективность и безопасность препарата доказана результатами рандомизированных клинических исследований III фазы (исследования ТК032, ТК034 и HGT-GCB-039), которые включали взрослых и пациентов детского возраста от 2 лет и старше⁵.

По рекомендации Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency; EMA), препарат рекомендован к применению у детей от 2 лет⁶.

Препарат показан для длительного лечения пациентов с болезнью Гоше I типа. Велаглюцераза альфа выпускается во флаконах в дозировке 400 ЕД. Рекомендуемая доза составляет 30–60 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.

Показания для начала ФЗТ

ФЗТ назначают при подтверждении диагноза и наличии одного (любого из перечисленных) или нескольких из следующих признаков.

Лабораторные показатели:

- тяжелая анемия (Hb < 80 мг/дл);
- тяжелая тромбоцитопения (< 60 000 клеток/мл);
- количество лейкоцитов < 3000 клеток/мл;
- при проведении молекулярно-генетического исследования в гене *GBA* 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;
- Z-score ниже -2,0⁷ (по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника);
- увеличение объема селезенки (более чем 2-кратное превышение нормальных значений), объема печени (более чем 2-кратное превышение нормальных значений, по данным МРТ).

Целями лечения являются:

- 1) при анемии:
 - повышение уровня гемоглобина в течение 12–24 мес терапии до значений выше 110 г/л;
 - отсутствие зависимости от гемотрансфузий;
 - уменьшение утомляемости и диспноэ;
 - поддержание достигнутого в течение первых 12–24 мес терапии уровня гемоглобина;
- 2) при тромбоцитопении:
 - 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 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) при гепатомегалии:
 - 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) при спленомегалии:
 - 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) при поражении костно-суставной системы:
 - 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 лет терапии;
 - достижение нормальной или идеальной пиковой костной массы;
- 6) при задержке роста:
 - достижение нормальных показателей роста, согласно популяционным стандартам, в течение 3 лет терапии;

⁵ См. в Списке литературы [12–15].

⁶ URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001249/WC500096382.pdf

⁷ Шкала оценки тяжести заболевания по [7].

- достижение нормального возраста наступления пубертата.

При обследовании сиблингов (братьев и сестер про-банда) могут быть выявлены дети с БГ, не имеющие клинических проявлений. Такие пациенты нуждаются в наблюдении; начинать их лечение необходимо при появлении первых симптомов болезни.

При II типе БГ ферментная заместительная терапия не назначается (2С), так как неэффективна.

Тактика ФЗТ в особых случаях

При неэффективности одного из препаратов ФЗТ в начальной терапевтической дозировке в течение длительного времени (в случае недостижения терапевтических целей при применении препарата в течение 12–24 мес) рекомендуется провести коррекцию лечения с увеличением дозы применяемого препарата, но не более 60 ЕД/кг в течение 2 нед.

В случае отсутствия эффекта от проводимой терапии в адекватной терапевтической дозе или непереносимости (развитии серьезных нежелательных побочных реакций) возможен переход на другой препарат ФЗТ. Решение о замене лекарственного средства в рамках данной фармакотерапевтической группы принимается консилиумом специалистов; родители / законные представители пациента должны быть проинформированы о дальнейшей тактике ведения.

Побочные эффекты ферментной заместительной терапии

ФЗТ безопасна и лишь в очень редких случаях сопровождается нежелательными побочными реакциями, связанными с путем введения препарата: дискомфорт, зуд, жжение, отек в месте венопункции. Примерно у 3% больных возникают побочные эффекты, связанные с гиперчувствительностью, которые могут быть успешно преодолены снижением скорости инфузии.

Симптоматическая терапия

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

В качестве симптоматической терапии скелетных осложнений БГ I типа назначаются анальгетики (во время костных кризов), нестероидные противовоспалительные средства, редко, лишь при наличии показаний, — 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 про-

явления остеомиелита. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования.

- Противопоказано назначение глюкокортикостероидов с целью купирования цитопенического синдрома.
- Не обосновано назначение препаратов железа больным с развернутой картиной БГ, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления».

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ

Оказание медицинской помощи детям с БГ осуществляется на основании порядка оказания медицинской помощи детям (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи»).

Осуществляется в соответствии с рекомендациями по минимально необходимому мониторингу состояния больных при БГ I типа, 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. Определение активности хитотриозидазы на фоне ферментной заместительной терапии проводят 1 раз в 12 мес.

Пациенты с БГ наблюдаются по месту жительства в амбулаторно-поликлинических условиях врачами педиатрами, гематологами, при БГ III типа — невропатологами, при наличии костных нарушений — ортопедами до достижения возраста 18 лет. ФЗТ проводится регулярно при наличии показаний: в случае осложненного течения болезни — в условиях круглосуточного стационара, в стабильном состоянии — в стационаре дневного пребывания или амбулаторно 1 раз в 2 нед. До достижения клинко-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.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ 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.

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9–11-й неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20–22-й нед беременности.

⁸ вк — лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р).

Таблица 2. Принципы мониторинга болезни Гоше

	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	При изменении дозы
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			■	■

Примечание. АЛТ/АСТ — аланин-/аспартатаминотрансферазы, УЗИ — ультразвуковое исследование, МРТ — магнитно-резонансная томография.

ПРОГНОЗ

Прогноз БГ при I и III типах зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет бла-

гоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ, предотвращая их инвалидизацию.

При БГ II типа прогноз крайне неблагоприятный (летальный исход на 1–2-м году жизни).

СПИСОК РЕКОМЕНДОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Baldellou A, Andria G, Campbell PE, et al. Paediatric nonneuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr.* 2004;163:67–75.
- Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med.* 1998;158:1754–1760.
- Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric nonneuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr.* 2004;163:58–66.
- Vellodi A, Bambi B, de Villemeur TB, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis.* 2001;24:319–327.
- Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymanska A. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41 (4 Suppl 5):4–14.
- Kaplan PI, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, Martins AM, Nasco 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.
- Robertson PL, Maas M, Goldblatt J. Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1521–1528.
- Neal J, Weinreb, Jack Goldblatt, Jacobo Villalobos, Joel Charrow, J. Alexander Cole, Marcelo Kerstenetzky, Stephan vom Dahl, Carla Hollak. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Sep 14.
- Инструкция к лекарственному препарату: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=10644&t=
- Charrow J., Dulisse B., Grabowski G., Weinreb N. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clinical Genetics.* 2007;71: 205–211. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00769.x
- Sims K., Pastores G., Weinreb N., Barranger J., Rosenbloom B., Packman S., Kaplan P., Mankin H., Xavier R., Angell J., Fitzpatrick M., Rosenthal D. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clinical Genetics.* 2008;73:430–440. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.00978.x
- Инструкция к лекарственному препарату: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=36175&t=
- Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi M-FB, Elstein D, Zahrieh D, Crombez E, Bhirangi K, Barton NW, Zimran A. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol.* 2013;88:166–171. doi: 10.1002/ajh.23381
- Pastores GM, Rosenbloom B, Weinreb N, et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genetics in Medicine.* 2014;16(5):359–366. doi:10.1038/gim.2013.154.
- Giraldo P, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in children with type 1 Gaucher disease: 2-year experience. Poster presented at the American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting. *Charlotte, North Carolina, USA.* 2012, March 27–31.