

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

Под редакцией академика В.Г.Савченко

Коллектив авторов и экспертный совет:

Лукина Е.А.¹, Сысоева Е.П.¹, Мамонов В.Е.¹, Яцык Г.А.¹, Цветаева Н.В.¹, Гундобина О.С.²,
Финогенова Н.А.³, Сметанина Н.С.³, Новиков П.В.⁴,

1. ФГБУ Гематологический Научный Центр МЗ РФ, Москва
2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» РАМН, Москва
3. ФГБУ ФКНЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ, Москва
4. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И.Пирогова" Минздрава России

Проект клинических рекомендаций рассмотрен 29 октября 2013г. на заседании Экспертной группы по Редким заболеваниям отделения Орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология» 7.02.2014 г, Экспертном Совете по орфанным заболеваниям 24 сентября 2014г.

Клинические рекомендации утверждены на заседании Профильной комиссии по специальности «Гематология» в рамках производственного совещания «Конференция: лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» в ноябре 2014.

Содержание

1.Методология сбора доказательств.....	4
2.Болезнь Гоше: этиология и патогенез.....	7
2.1 Классификация.....	7
2.2 Клинические признаки.....	8
2.3 Диагностика.....	10
2.4 Лечение.....	11
3. Болезнь Гоше: мониторинг.....	13
3.1 Первичное обследование: определение тяжести болезни Гоше и стартовой дозы ЗФТ	13
3.2 Мониторинг течения болезни Гоше и оценка эффективности ЗФТ.....	15
3.3 Особенности мониторинга болезни Гоше у детей.....	16
3.4 Прогноз.....	18
4.Ошибки и необоснованные назначения.....	19
5. Болезнь Гоше и беременность.....	19
6. Ортопедическое лечение.....	19
7. Литература.....	20

1. МЕТОДОЛОГИЯ СБОРА ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором > 0.3;

Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл.1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с отсутствием или очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и высокой вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в ее соответствии принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл.2).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл.2)

Таблица 2.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций [13]

Уровни доказательств	Описание
А	Рекомендации основаны: по меньшей мере, на одном мета-анализе, систематическом обзоре или РКИ, оцененных как 1++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих устойчивость результатов или группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 1+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов
В	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2++
Д	Рекомендации основаны на доказательствах уровня 3 или 4 или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs):

доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

МЕТОДОЛОГИЯ ВАЛИДИЗАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИЙ**Методы валидации рекомендаций:**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Предварительная версия рекомендаций представлялась и обсуждалась на заседании Экспертного Совета по проблемам болезни Гоше и научных конференциях Национального гематологического общества.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ и практическими врачами.

Окончательная редакция:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

Последние изменения и окончательная редакция данных рекомендаций были рассмотрены и утверждены 24 сентября 2014г. на заседании Мультидисциплинарного Экспертного совета по орфанным заболеваниям при Федеральных центрах МЗ РФ.

2. Болезнь Гоше: этиология и патогенез

Болезнь Гоше (МКБ 10: E 75.2) — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности β -глюкоцереброзидазы (β -глюкозидазы) — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма [1, 2, 3, 4]. Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 г. Р. С. Е. Gaucher, который идентифицировал патогномоничные для данного заболевания клетки — макрофаги, накапливающие липиды, позднее названные клетками Гоше [5].

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев-ашкенази частота заболевания достигает 1:450 [4].

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализуемого в регионе q21 на 1-й хромосоме [3, 4]. К настоящему времени описано около 350 различных мутаций этого гена, из которых 4 (N370S, L444P, 84GG, IVS2+1) встречаются наиболее часто и составляют 90% всех мутантных аллелей гена в популяции евреев ашкенази и около 60% мутантных аллелей у больных других этнических групп [6, 7].

Присутствие двух мутантных аллелей гена сопровождается снижением (< 30%) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше) — перегруженных липидами макрофагов. Следствием данного метаболического дефекта являются:

1. Хроническая активация макрофагальной системы;
2. Аутокринная стимуляция моноцитопоэза и увеличение абсолютного количества макрофагов в местах «физиологического дома»: селезенка, печень, костный мозг, следствием чего являются спленомегалия, гепатомегалия, инфильтрация костного мозга;
3. Нарушение регуляторных функций макрофагов, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы [4, 8].

2.1 Классификация

В соответствии с наличием поражения ЦНС и его особенностями выделяют три типа болезни Гоше:

- тип I — без неврологических проявлений, наиболее частый вариант заболевания, наблюдается у 94% пациентов с болезнью Гоше [9];
- тип II (острый нейронопатический) — встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, ведущим к летальному исходу (больные редко доживают до возраста 2 лет);
- тип III (хронический нейронопатический) — объединяет более разнородную группу больных, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

2.2 Клинические признаки

Основные клинические проявления болезни Гоше включают спленомегалию, гепатомегалию, цитопению и поражение костей.

Спленомегалия — увеличение объема селезенки выше нормального. Селезенка может быть увеличена в 5—80 раз по сравнению с нормой. По мере прогрессирования спленомегалии в селезенке могут развиваться инфаркты и фиброзные изменения. Инфаркты селезенки встречаются довольно часто и, как правило, не имеют клинических проявлений [4, 10].

Гепатомегалия — увеличение объема печени более чем в 1,25 раза выше нормального. Размеры печени обычно увеличиваются в 2—4 раза. При УЗИ могут выявляться очаговые поражения печени, которые, предположительно, являются следствием ишемии и фиброза. Функция печени, как правило, не страдает, однако у 30—50% больных отмечается небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз, обычно не более чем в 2 раза, изредка — в 7—8 раз [11].

Наиболее ранним и характерным проявлением *цитопенического синдрома* служит тромбоцитопения со спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек или длительными кровотечениями после малых оперативных вмешательств. В дальнейшем развиваются анемия и лейкопения с относительным лимфоцитозом и абсолютной нейтропенией, однако очевидного повышения частоты инфекционных заболеваний у больных не наблюдается [11].

Поражение костей варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза и ишемических (аваскулярных) некрозов с развитием вторичных остеоартрозов. Поражение костно-суставной системы может проявляться острыми или хроническими болями, патологическими переломами и развитием необратимых ортопедических дефектов, требующих оперативного лечения (эндопротезирования суставов). Для детей и молодых

взрослых характерно развитие, так называемых, костных кризов — эпизодов сильнейших оссалгий, сопровождающихся лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), симулирующими картину остеомиелита. Фактором риска развития костных кризов и тяжелого поражения костно-суставной системы является спленэктомия, предрасполагающая к развитию гиперкоагуляционного синдрома и ишемическому поражению костей (остеонекрозы), лежащему в основе костных кризов [12]. Поражение костно-суставной системы, как правило, является основной клинической проблемой при болезни Гоше I типа, определяет тяжесть течения заболевания и качество жизни пациентов.

Симптомы поражения ЦНС наблюдаются только при нейропатических типах болезни Гоше у детей (типы II и III) и могут включать глагодвигательную апраксию или сходящееся косоглазие, атаксию, нарушения чувствительности и прогрессирующую потерю интеллекта [4, 11].

Поражение легких встречается у 1—2% больных, преимущественно, у перенесших спленэктомию, и проявляется как интерстициальное поражение легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии [11].

Тип I является наиболее частым клиническим вариантом болезни Гоше и встречается как у детей, так и у взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания составляет от 30 до 40 лет. Спектр клинических проявлений очень широкий: на одном конце — «бессимптомные» пациенты (10—25%), на другом — больные с тяжелым течением: массивной гепато- и спленомегалией, глубокой анемией и тромбоцитопенией, выраженным истощением и тяжелыми, угрожающими жизни осложнениями (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальным составом крови, с поражением костей или без него. У детей наблюдается отставание в физическом и половом развитии; характерна своеобразная гиперпигментация кожных покровов в области коленных и локтевых суставов.

При болезни Гоше *II типа* основные симптомы появляются в первые 6 месяцев жизни. На ранних стадиях заболевания отмечаются мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность с характерной ретракцией шеи и сгибанием конечностей, глагодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазм и дисфагия. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящие к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательного центра головного мозга. На поздних стадиях развиваются тонико-клонические судорожные приступы, которые обычно резистентны к

противосудорожной терапии. Заболевание приводит к летальному исходу на первом-втором году жизни ребенка.

При болезни Гоше *III типа* неврологические симптомы возникают позднее, как правило, в возрасте 6—15 лет. Характерным симптомом служит парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом. Могут наблюдаться миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, появляются и прогрессируют экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции. Могут наблюдаться мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве случаев течение заболевания – медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни пациентов с болезнью Гоше *III типа* может достигать 12—17 лет, в единичных случаях — 30—40 лет.

2.3 Диагностика

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

Определение активности кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови является основой современной диагностики болезни Гоше. Диагноз подтверждается при снижении активности фермента до уровня ниже 30% от нормального значения (категория А). Степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания [4, 12]. Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, служит значительное повышение активности сывороточной хитотриозидазы – гидролитического фермента, который синтезируется активированными макрофагами. Другими характерными лабораторными симптомами при болезни Гоше 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 (категория А) [4, 13, 14].

Молекулярный анализ для выявления мутаций гена глюкоцереброзидазы позволяет верифицировать диагноз болезни Гоше, однако не является обязательным методом диагностики и используется при дифференциальной диагностике в сложных клинических случаях или для научного анализа [11].

Морфологическое исследование костного мозга позволяет выявить характерные диагностические признаки — многочисленные клетки Гоше — и одновременно исключить

диагноз гемобластоза, как причину цитопении и гепатоспленомегалии. Изредка единичные клетки с аналогичной морфологией (псевдо-Гоше клетки) встречаются при других заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией клеток, например, при хроническом миелолейкозе и лимфопролиферативных заболеваниях и отражают перегрузку макрофагальной системы продуктами деградации клеток лейкоемического клона.

УЗИ и КТ печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходные объемы органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии

Рентгенография костей необходима для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера), очагами остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза [15].

MPT — более чувствительный метод, позволяющий выявить поражение костей (инфильтрацию костного мозга, остеонекрозы) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

Двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (DEXA) – оптимальный метод оценки степени выраженности остеопороза. Оценивается отклонение минеральной плотности кости от среднестатистического показателя для данного возраста и пола – Z-критерий, и отклонение от медианы минеральной плотности кости у молодых людей (20-25 лет) – T-критерий. Значение T(Z)-критерия в интервале от -1 до -2,5 SD свидетельствует о наличии остеопении, значение от -2,5 и ниже – о наличии остеопороза. Снижение плотности губчатого вещества кости и истончение кортикального слоя определяется практически у всех больных Гоше и ассоциируется с повышенным риском возникновения переломов [10, 16].

2.4 Лечение

Основные цели лечения пациентов с болезнью Гоше включают:

- устранение болевого синдрома, нормализация самочувствия больных;
- регресс или ослабление цитопенического синдрома;
- сокращение размеров селезенки и печени;
- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и жизненно важных внутренних органов (печень, легкие, почки).

Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой (категория А). В РФ зарегистрировано 2 лекарственных препарата рекомбинантной глюкоцереброзидазы:

– имиглюцераза (Церезим), синтезируется клеточной линией, полученной из яичников китайских хомяков;

– велаглюцераза альфа (Вприв) – производится клеточной линией НТ-1080 фибробластов человека.

Показаниями к началу заместительной терапии служат:

- детский возраст,
- цитопения,
- клинические и радиологические признаки поражения костей,
- значительная сплено- и гепатомегалия,
- симптомы поражения легких и других органов.

Имиглюцераза и велаглюцераза вводятся внутривенно капельно 1 раз в 2 недели.

Форма выпуска данных лекарственных препаратов – флаконы по 400 Ед. Содержимое каждого флакона (имиглюцераза, велаглюцераза) растворяют водой для инъекций и аккуратно перемешивают, не допуская образования пузырьков. Весь приготовленный раствор собирают в одном флаконе и разводят 0,9% раствором хлорида натрия для внутривенных инъекций до общего объема 150—200 мл. Препарат вводится внутривенно капельно в течение 1-2 часов. Не следует вводить препарат одновременно с другими лекарственными средствами. Лечение характеризуется отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью у пациентов с болезнью Гоше 1 типа.

Стартовая доза рекомбинантной глюкоцереброзидазы является предметом дискуссии и в разных странах варьирует от 10 до 60 Ед/кг веса с частотой введения - каждые 2 недели. При определении дозы учитывают возраст пациента, характер и тяжесть клинических проявлений, прогноз течения болезни, наличие осложнений, сопутствующих заболеваний. В странах, предоставляющих ЗФТ в рамках государственной программы бесплатно, существуют экспертные советы по болезни Гоше, в функции которых входит назначение и мониторинг эффективности ЗФТ.

В Российской Федерации у *взрослых больных с тяжелыми проявлениями болезни Гоше I типа* начальная доза имиглюцеразы/велаглюцеразы составляет 30 Ед на кг веса тела, в виде внутривенной капельной инфузии каждые 2 недели. В отдельных случаях (тяжелый остеопороз с повторными патологическими переломами трубчатых костей; поражение легких с развитием легочной гипертензии или гепатопульмонарного синдрома) доза рекомбинантной глюкоцереброзидазы может повышаться до 60 Ед/кг на одно введение, однако решение об этом принимает экспертный совет, созданный 01.04.2009 при поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации. После достижения целей лечения у

взрослых больных доза ЗФТ постепенно снижается до поддерживающей – 7,5-15 Ед/кг 1-2 раза в месяц (пожизненно). Режим поддерживающей терапии окончательно не разработан.

У детей с болезнью Гоше начальная доза ЗФТ составляет:

- при I типе заболевания, протекающего без поражения трубчатых костей скелета, — 30 Ед/кг 2 раза в месяц;
- при I типе заболевания, протекающего с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей) — 60 Ед/кг 2 раза в месяц;
- при III типе заболевания — 120 Ед/кг 2 раза в месяц.

При болезни Гоше II типа ЗФТ неэффективна, поскольку рекомбинантная глюкоцереброзидаза не проникает через гематоэнцефалический барьер [17].

Для достижения максимального эффекта в отношении всех клинических проявлений заболевания необходима разработка индивидуализированного плана лечения, который базируется на экспертной оценке тяжести течения болезни Гоше и предполагает обследование больного в специализированном медицинском учреждении, располагающем специалистами разного профиля, имеющими значительный опыт диагностики и лечения данного заболевания. В соответствии с этим, обследование взрослых пациентов для оценки тяжести болезни Гоше и определения стартовой дозы ЗФТ проводится в Центре Гоше на базе научно-клинического отделения орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ МЗ РФ; первичное обследование детей – в ФГБУ «Научный центр здоровья детей» или ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ.

3.Болезнь Гоше: мониторинг

3.1 Первичное обследование (определение тяжести болезни Гоше и стартовой дозы ЗФТ)

1. Сбор анамнеза и жалоб

Обращают внимание на наличие:

- предшествующей спленэктомии (полной или частичной);
- болей в костях и суставах; давность, характер и локализацию болей, наличие в прошлом переломов костей;
- проявлений спонтанного геморрагического синдрома или геморрагических осложнений при оперативных вмешательствах;
- анемических жалоб, симптомов гиперметаболического состояния (субфебрилитет, потеря веса);

- отягощенного семейного анамнеза (наличие спленэктомии или вышеперечисленных симптомов у родных братьев и сестер).

2. Клинический осмотр

Осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела; оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома; наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы.

3. Лабораторные исследования

- *Энзимодиагностика* — определение активности *кислой β-глюкоцереброзидазы* в лейкоцитах крови или в культивируемых фибробластах, полученных из биоптата кожи.
- *Молекулярный анализ* мутаций гена глюкоцереброзидазы (желательное, но не обязательное исследование)
- *Морфологический анализ костного мозга* (стерильная пункция и/или трепанобиопсия костного мозга): у взрослых — обязателен для исключения другой причины гепатоспленомегалии, в том числе гемобластозов и неопухолевых заболеваний системы крови. У детей исследование костного мозга проводится только по специальным показаниям.
- *Клинический анализ крови и мочи*
- *Биохимический анализ крови*, включающий:
 - ◇ рутинные показатели: билирубин общий и прямой; активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы; мочевины, креатинина, холестерина, триглицериды, глюкозы, общий белок, альбумины, электрофорез глобулинов;
 - ◇ суррогатные маркеры активности болезни Гоше (хитотриозидаза сыворотки);
 - ◇ сывороточные показатели метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин);
 - ◇ сывороточные показатели содержания витамина В₁₂ и фолатов (у взрослых).
- *Исследование коагулограммы* (АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов)
- *Определение сывороточных маркеров гепатитов В и С* (HBsAg и анти-HCV)
- *Иммунохимическое исследование белков сыворотки* с определением иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов

4. Инструментальное обследование

- Регистрация электрокардиограммы
- УЗИ органов брюшной полости и почек
- Допплеровское исследование сосудов портальной системы
- Рентгенография органов грудной клетки
- Рентгенография бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов и пояснично-крестцового отдела позвоночника (боковая проекция)
- МРТ бедренных костей (T₁ и T₂) для оценки степени инфильтрации костного мозга костей

- МРТ или КТ печени и селезенки с определением объемов органов (см³)
- Денситометрия костей скелета (стандарт — поясничный отдел позвоночника и шейка бедренной кости)

5. Консультации специалистов:

- ортопеда;
- окулиста;
- невролога;
- гинеколога.

6. Дополнительные исследования

- Допплер-эхокардиография — у больных, перенесших спленэктомию
- Эзофагогастродуоденоскопия — при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии
- Рентгенография и МРТ других отделов костно-суставной системы при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах

3.2 Мониторинг течения болезни Гоше и оценка эффективности ЗФТ

Динамическое наблюдение за пациентами с болезнью Гоше включает периодические осмотры и лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови), частота которых зависит от возраста пациентов, длительности и фазы ЗФТ (Табл. 3 и 4).

Для оценки эффективности лечения и коррекции дозы рекомбинантной глюкоцереброзидазы 1 раз в 1-3 года проводится контрольное обследование пациентов с оценкой результатов проведенных исследований специалистами разного профиля: терапевт-гематолог, радиолог, ортопед, невролог, кардиолог, имеющих опыт диагностики и лечения болезни Гоше. Контрольное обследование включает осмотр общетерапевтический (*см. выше*), лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов.

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови и мочи
- биохимический анализ крови:
 - ◇ рутинные показатели: билирубин общий и прямой; активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы; мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, глюкоза, общий белок, альбумины, электрофорез глобулинов;
 - ◇ суррогатные маркеры активности болезни Гоше (хитотриозидаза сыворотки, ферритин сыворотки);
 - ◇ сывороточные показатели метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин) и содержания витамина В₁₂ и фолатов

Инструментальные исследования:

- регистрация электрокардиограммы;
- УЗИ органов брюшной полости и почек;
- рентгенография бедренных костей (с захватом коленных и тазобедренных суставов);
- МРТ бедренных костей;
- МРТ или КТ печени и селезенки с определением объемов органов (см³);
- денситометрия костей скелета (стандарт — поясничные позвонки и шейка бедренной кости).

По показаниям проводятся дополнительные исследования, которые включают:

- Морфологический анализ костного мозга — при подозрении на развитие гемобластоза или миелодисплазии
- Исследование коагулограммы (АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов, ВАК) — при необходимости оперативных вмешательств или наличии немотивированного геморрагического синдрома
- Определение сывороточных маркеров гепатитов В и С (HBsAg и антитела к HCV) — при наличии признаков дисфункции печени
- Иммунохимическое исследование белков сыворотки с определением иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов — для контроля за динамикой гипергаммаглобулинемии и парапротеинемии
- Допплер-эхокардиография — у больных, перенесших спленэктомию
- Эзофагогастродуоденоскопия — по показаниям (при наличии диспепсии или признаков портальной гипертензии)
- Рентгенография других отделов костно-суставной системы при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах

Консультации специалистов:

- Осмотр ортопеда
- Осмотр окулиста
- Осмотр невропатолога (по показаниям)
- Осмотр кардиолога (по показаниям)
- Осмотр гинеколога (по показаниям)

3.3 Особенности мониторинга болезни Гоше у детей

Контроль за течением болезни Гоше у детей осуществляется в соответствии с рекомендациями, разработанными Объединенной международной группой по изучению болезни Гоше (ICGG) [18]. Клинический осмотр педиатром проводят 2 раза в месяц перед каждым введением препарата. Схема мониторинга детей с болезнью Гоше на фоне ЗФТ представлена в табл. 3.

Таблица 3.

Схема мониторинга взрослых пациентов с болезнью Гоше

	Больные, не получающие ЗФТ		Больные, получающие ЗФТ				В период изменения дозы или развития клинических осложнений
			Цели лечения не достигнуты		Цели лечения достигнуты		
	Каждые 12 мес.	Каждые 12-24 мес.	Каждые 3-6 мес.	Каждые 12 мес.	Каждые 12-24 мес.		
Осмотр	X		X		X	X	
Анализ крови	X		X		X	X	
Биохимия	X		X		X	X	
Хитотриозидаза	X		X		X	X	
Обмен железа + витамин В ₁₂				X		X	
Объем селезенки (МРТ или КТ)		X		X	X	X	
Объем печени		X		X	X	X	
МРТ бедренной кости		X		X	X	X	
Рентгенография костей						X	
Денситометрия костей				X		X	

Таблица 4.

Схема мониторинга детей с болезнью Гоше

	Больные не получающие ЗФТ	Больные, получающие ЗФТ						
		Первый год наблюдения			После года наблюдения			В период изменения дозы или развития клинических осложнений
		Каждые 12 мес	Каждый месяц	Каждые 3—4мес	Каждые 12 мес	Каждые 3—4 мес	Каждые 6 мес	
Осмотр гематолога	X	X			X			X
Анализ крови	X		X			X		X
Биохимия	X		X			X		X
Хитотриозидаза	X			X		X		X
Обмен железа + витамин В ₁₂	X			X			X	X
Объем селезенки (МРТ или КТ)	X			X			X	X
Объем печени	X			X			X	X
МРТ бедренной кости	X						X	X
Рентгенография костей								X
Денситометрия костей	X						X	X

3.4 Прогноз

При болезни Гоше I типа прогноз – благоприятный в случае своевременного назначения ЗФТ. При развитии необратимых поражений костно-суставной системы показано хирургическое ортопедическое лечение для коррекции ортопедических дефектов. При поражении жизненно важных внутренних органов прогноз определяется степенью дисфункции пораженных органов и развитием осложнений (например, кровотечение из

варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с циррозом печени и портальной гипертензией; дыхательная недостаточность у больных с поражением легких).

4. Ошибки и необоснованные назначения

Проведение спленэктомии. При установленном диагнозе болезни Гоше проведение спленэктомии возможно только по абсолютным показаниям (например, травматический разрыв селезенки). При необходимости проведения спленэктомии у лиц с неясной спленомегалией и цитопенией, целесообразно исключить диагноз болезни Гоше [12].

Повторные пункции костного мозга и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки) при доказанном диагнозе болезни Гоше не нужны.

Крайне опасно *оперативное лечение костных кризов*, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита.

Противопоказано *назначение глюкокортикоидов* с целью купирования цитопенического синдрома.

Назначение препаратов железа нелеченым пациентам с болезнью Гоше противопоказано, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления».

5. Болезнь Гоше и беременность

Болезнь Гоше не является противопоказанием для наступления беременности. Планировать беременность целесообразно после достижения целей лечения болезни Гоше. Вопрос о продолжении ЗФТ во время беременности и грудного вскармливания решается в индивидуальном порядке с учетом состояния пациентки и ее приверженности к лечению. Ведение беременности проводится опытными акушерами-гинекологами совместно с гематологом. Способ родоразрешения определяется акушерскими показаниями с учетом наличия цитопении и состояния системы гемостаза.

6. Ортопедическое лечение

Показания к проведению хирургического ортопедического лечения определяются хирургами-ортопедами, имеющими опыт наблюдения и лечения пациентов с болезнью Гоше, при участии гематологов, радиологов и, при необходимости, других специалистов, участвующих в ведении данного больного. Плановые ортопедические операции целесообразно проводить в медицинских учреждениях, специализирующихся на диагностике и лечении орфанных заболеваний, располагающих опытом хирургического лечения пациентов с болезнью Гоше и возможностями заместительной терапии компонентами крови

в случае развития геморрагических осложнений (для взрослых больных – отделение орфанных заболеваний ФГБУ ГНЦ МЗ РФ).

7. Литература

1. Руководство по гематологии // Под. ред. А.И. Воробьева. – В 3-х т. – М.: Ньюдиамед. – 2003. – Т. 2 – С. 202-205.
2. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ // М.: 2005. – С. 20-22.
3. Horowitz M, Wilder S, Horowitz Z, Reiner O, Gelbart T, Beutler E. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution // *Genomics* 1989 Jan;4(1):87-96.
4. Gaucher Disease / Eds. A.H. Futerman and A. Zimran. – Taylor & Francis Group, LLC, 2007. – 528 p.
5. Gaucher P. De l'epithelioma primitive de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie (doctoral thesis). 1882: Paris.
6. Mistry PK and Cox TM. The glucocerebrosidase locus in Gaucher's disease: molecular analysis of a lysosomal enzyme // *J Med Genet.* 1993 November; 30(11): 889–894.
7. Grabowski G.A. Gaucher disease and other storage disorders // In: *Hematology 2012: 54th ASH Annual Meeting and Exposition.* Atlanta, Georgia, 2012; 13-18.
8. Boven LA, van Meurs M, Boot RG, et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages // *Am J Clin Pathol.* 2004;122:359-369.
9. Mikosch P. Editorial: Gaucher disease // *Wien Med Wochenschr.* 2010 Dec;160(23-24):593.
10. Mankin HJ, Rosenthal DI, Xavier R. Gaucher Disease. New approaches to an ancient disease // *J Bone Joint Surg Am.* 2001 May;83-A(5):748-62.
11. Лукина Е.А. Болезнь Гоше // М.: Литерра. – 2011. – 54 с.
12. Лукина К.А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: дис. ... канд. мед. наук. – Москва. – 2013. – 142 с.
13. Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, Beutler E. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore).* 1992 Nov;71(6):337-53.
14. Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2010;85(7):472-476.
15. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, et al., Skeletal aspects of Gaucher disease: a review // *Br J Radiol,* 2002; 75(Suppl. 1):A2–A12.

16. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history // *Baillieres Clin Haematol.* 1997;10:657-89.
17. Zimran A. How I treat Gaucher disease // *Blood.* 2011 Aug 11;118(6):1463-71.
18. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children // *Eur J Pediatr.* 2013 Apr;172(4):447-58.