

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ**

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

**Главный внештатный
специалист педиатр
Минздрава России
Академик РАН
А.А. Баранов**

2015 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	6
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ	6
КЛАССИФИКАЦИЯ	6
ДИАГНОСТИКА	8
АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ	8
ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	9
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ	10
ЛЕЧЕНИЕ	10
ОШИБКИ И НЕОБОСНОВАННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ	14
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ	14
ПРОГНОЗ	15

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ

Данные клинические рекомендации подготовлены профессиональной ассоциацией детских врачей Союзом педиатров России в 2013г., актуализированы, согласованы в июне 2014г. с главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России д.м.н. Куцевым С.И. Утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 14 февраля 2015г.

Состав рабочей группы: акад. РАН Баранов А.А., чл.-корр. РАН Намазова-Баранова Л.С., к.м.н. Гундобина О.С., к.б.н. Савостьянов К.В., к.б.н. Пушков А.А., проф., д.м.н. Лукина Е.А., д.м.н. Захарова Е.Ю., д.м.н. Комарова Е.В., к.м.н. Геворкян А.К., к.м.н. Вишнева Е.А., к.м.н. Сысоева Е.П.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

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

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (A-C) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества
2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.
2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.

2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.
---	--	---	---

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

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 1:40000 – 1:70000. 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 глюкоцереброзидазы, функция которой заключается в деградации гликофинголипидов (или глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамидов. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах макрофагов не утилизируемых 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 глюкоцереброзидазу, 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:

- I тип – ненеуропатический (самый частый);
- II тип – инфантильный или острый нейрнопатический;

- III тип – подострый нейронопатический.

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

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления БГ I типа разнообразны, а возраст манифестации варьирует. БГ типа I 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. 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 спленэктомированных пациентов, и проявляется как интерстициальное заболевание легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии. Типичным проявлением БГ типа I 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 II типа возникают в первые 6 мес жизни (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 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);
- экстрапирамидная ригидность;
- мозжечковые нарушения;
- расстройства речи, письма;
- поведенческие изменения, эпизоды психоза;
- миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги.

В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее.

ДИАГНОСТИКА (табл. 2)

Диагноз болезни Гоше следует предположить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей. **Основой современной диагностики болезни Гоше является биохимический анализ активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах крови.** При этом степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания. Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, служит *значительное повышение активности хитотриозидазы* – гидролитического фермента, синтезируемого активированными макрофагами, в сыворотке крови. Однако, 6% общей популяции составляют носители гомозиготной мутации в гене хитотриозидазы, что выражается в отсутствии активности фермента в сыворотке крови. Поэтому в редких случаях определение активности хитотриозидазы не может быть использовано для диагностики и мониторинга БГ.

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

1. Клинический анализ крови у большинства больных с БГ выявляет тромбоцитопению, лейкопению и анемию, как проявления гиперспленизма.
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.
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 остеолитического, остеосклероза и остеонекроза, патологическими переломами.
4. Денситометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются более чувствительными методами и позволяют диагностировать поражение костей (osteopeny, 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.
6. Биохимическое исследование: определение активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах периферической крови, пятнах высушенной крови, определение активности хитотриозидазы в плазме крови. Молекулярно-генетическое исследование: выявление мутаций в гене *GBA*, кодирующем β -D-глюкозидазу. **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

1. Консультации 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 показана 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 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 Ниман-Пика (тип В), недостаточность кислой липазы).

Для II и III типов БГ – болезнь Ниман-Пика (типы А, С), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, недостаточность кислой липазы, а также врожденная окулоmotorная апраксия.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- *Болезнь Гоше, I тип.*
- *Болезнь Гоше, II тип.*
- *Болезнь Гоше, III тип.*
- *Болезнь Гоше, I тип. Состояние после спленэктомии.*
- *Болезнь Гоше, I тип. Патологический перелом шейки правого бедра, состояние после оперативного лечения.*
- *Болезнь Гоше, I тип. Асептический некроз головки бедренной кости слева.*
- *Болезнь Гоше, I тип. Остеопения поясничного отдела позвоночника.*
- *Болезнь Гоше, III тип. Симптоматическая эпилепсия.*
- *Болезнь Гоше, III тип. Косоглазие содружественное сходящееся альтернирующее.*

ЛЕЧЕНИЕ

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

ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов: нормализует уровни гемоглобина, тромбоцитов; объем печени и селезенки (у несplenэктомизированных 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 тип), у которых имеются клинически значимые неневрологические проявления заболевания (2В).

В Российской Федерации зарегистрировано 2 препарата для проведения ФЗТ: имиглюцераза и велаглюцераза альфа.

Имиглюцераза (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), гидролизуя 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 детей. Препарат хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов, показан для терапии I и III типов БГ и не имеет возрастных ограничений. Выпускается во флаконах в дозировке 400 ЕД. У детей ФЗТ начинают в стационаре. Кратность введения - 1 раз в 14 дней. Не следует использовать имиглюцеразу одновременно с другими лекарственными средствами.

У детей с БГ начальная доза имиглюцеразы составляет:

- при I типе БГ без поражения трубчатых костей скелета - 30 ЕД/кг на 1 введение;
- 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 (Код АТХ: А16АВ11) – 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 содержит 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. Случаев выработки антител к препарату не отмечено. Велаглюцераза альфа хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов.

Препарат показан только для терапии БГ I типа. Сведений об использовании велаглюцеразы альфа у детей в возрасте до 4-х лет недостаточно.

Препарат выпускается во флаконах в дозировке 400 ЕД. Рекомендованная 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.

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 -2,0¹ (по данным денситометрии поясничного отдела позвоночника);
- увеличение объема селезенки (более чем 2-х кратное превышение нормальных значений), объема печени (более чем 2-х кратное превышение нормальных значений, по данным магнитно-резонансной томографии).

Целями лечения являются:

1) При анемии:

- 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) 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-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) При гепатомегалии:

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

¹ 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

- 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 котно-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-х лет терапии;
- достижение нормальной или идеальной пиковой костной массы.

6) При задержке роста:

- достижение нормальных показателей роста согласно популяционным стандартам в течение 3-х лет терапии;
- достижение нормального возраста наступления пубертата.

При обследовании sibлингов (братьев и сестер пробанда) 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 не эффективна.

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 6-12 месяцев) рекомендуется провести коррекцию лечения с увеличением дозы применяемого препарата.

В случае отсутствия эффекта 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

Ферментная терапия безопасна и лишь в очень редких случаях сопровождается нежелательными побочными реакциями, связанными с путем введения препарата: дискомфорт, зуд, жжение, отек в месте венепункции. Примерно у 3% больных возникают

побочные эффекты, связанные с гиперчувствительностью, которые могут быть успешно преодолены снижением скорости инфузии или превентивным назначением антигистаминных препаратов.

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 (например, *Код АТХ: А12АА*).

В качестве симптоматической терапии скелетных осложнений БГ типа 1 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 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, 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 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. 4). Определение состояния костной ткани осуществляют 1 раз в год. Определение активности хитотриазидазы на фоне ферментозаместительной 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. Введение 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 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 I и III типах 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 II типа прогноз крайне неблагоприятный (летальный исход на 1-2 году жизни).

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

Таблица 3.
Диагностика болезни Гоше

Основные симптомы	Биохимические маркеры, предполагающие наличие заболевания	Специфические исследования, подтверждающие диагноз	Определение характерных мутаций
Боли в костях Астенический синдром Задержка физического и полового развития Гепатомегалия Спленомегалия Тромбоцитопения Анемия Патология костей (колбы Эрленмейера на рентгенограмме)	↑ Хитотриазидазы в сыворотке крови	↓ β-D-глюкозидазы в лейкоцитах крови	Скрининг на частые мутации

Таблица 4.
Принципы мониторинга болезни Гоше

	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	При изменении дозы
Гемоглобин	✓			✓
Тромбоциты	✓			✓
АЛТ, АСТ		✓		✓
Хитотриазидаза			✓	✓
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, Giralt M, Grabowski GA, Mistry PK, Tytki-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, 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.
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. 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.