

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНА ДИТЯЧА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЛІКАРНЯ «ОХМАТДИТ»

ХВОРОБА ГОШЕ

**АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА
ДОКАЗАХ (ЧАСТКОВИЙ ПЕРЕГЛЯД)**

Робоча група з адаптації клінічної настанови

- Горовенко
Наталія Григорівна завідувач кафедри медичної і лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика медична» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), заступник голови робочої групи з клінічних питань;
- Ліщишина
Олена Михайлівна директор департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н., ст.н.с., заступник голови робочої групи з методології;
- Гречаніна
Олена Яківна директор Українського інституту клінічної генетики Харківського національного медичного університету, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика медична Генетика лабораторна» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
- Багдасарова
Інгрета Вартановна завідувач відділення дитячої нефрології Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», Президент Асоціації нефрологів України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча нефрологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
- Бекетова Галина
Володимирівна завідувач кафедри дитячих та підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Бережний
В'ячеслав
Володимирович завідувач кафедри педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, д.м.н., професор;
- Бугайова
Олена Валеріївна доцент кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету, завідувач відділення клінічної генетики обласного Центру спадкової патології сполучної тканини, к.м.н.;
- Волосовець
Олександр
Петрович завідувач кафедри педіатрії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча кардіоревматологія» (згідно з наказом

МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);

- Донська
Світлана Борисівна завідувач центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.м.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гематологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Камінський
В'ячеслав
Володимирович завідувач кафедри акушерства і гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство і гінекологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Колесник
Микола
Олексійович директор інституту нефрології НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Нефрологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Мартинюк
Володимир
Юрійович директор Українського медичного центру реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи МОЗ України, к.мед.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча неврологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Марценковський
Ігор Анатолійович керівник відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології» МОЗ України, к.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча психіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Матюха
Лариса Федорівна завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Мостовенко
Раїса Василівна завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);

- Нетяженко Василь Захарович завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Клименко Сергій Вікторович завідувач відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Ольхович Наталія Вікторівна завідувач лабораторії медичної генетики медико - генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.б.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика лабораторна» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
- Пічкур Наталія Олександрівна завідувач Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.м.н., головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Генетика медична»;
- Росоха Зоя Іванівна директор референс-центру з молекулярної діагностики МОЗ України, к.м.н.;
- Ткаченко Олена Василівна завідувач кафедри неврології №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
- Харченко Наталія В'ячеславівна завідувач кафедри гастроентерології і дієтології, декан терапевтичного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 17.11.2014 № 622-к), член-кореспондент НАМН України;
- Шадрін Олег Геннадійович завідувач відділу проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.мед.н. головний позаштатний спеціаліст МОЗ

України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);

Ященко Юрій
Борисович завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології НМАПО імені П. Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній
Леонідович начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Мельник Євгенія
Олександрівна начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Шилкіна Олена
Олександрівна начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Рубцова Євгенія
Ігорівна експерт відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Леженко Геннадій завідувач кафедри госпітальної педіатрії Запорізького
Олександрович державного медичного університету, д.м.н., професор

Сінчук доцент кафедри педіатрії № 2 Вінницького
Наталія Іванівна національного медичного університету, к.м.н.

Перегляд адаптованої клінічної настанови: липень 2018 рік

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічних рекомендацій **Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)**, що були обрані робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Гоше, і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакоterapiї та організаційних принципів її надання.

Окремі розділи настанови, зокрема питання епідеміології, діагностики та лікування доповнені фрагментами з **A reappraisal of Gaucher disease—Diagnosis and disease management algorithms. American Journal of Hematology (2010)** та рекомендаціями, розробленими **The Belgian Working Group on Gaucher Diseases, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease. June 2004.**

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адапована клінічна настанова «Хвороба Гоше», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

Встановлення/підтвердження діагнозу «Хвороба Гоше» та призначення ферментної замісної терапії здійснюється у Центрі орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України.

У 2016 році адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, «Хвороба Гоше» частково переглянута з метою уточнення інформації щодо застосування лікарських засобів для ферментної замісної терапії при хворобі Гоше в Україні. Переглянутий коментар робочої групи в розділі «Рекомендації щодо лікування пацієнтів з хворобою Гоше».

Частковий перегляд адаптованої клінічної настанови не вплинув на зміст уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хвороба Гоше», затвердженого наказом МОЗ України від 19.08.2015 № 529.

Преамбула

Хвороба Гоше – це спадкове панетнічне захворювання, що зазвичай починається в дитинстві та обумовлене дефіцитом активності лізосомального ферменту глюкоцереброзидази (кислої β -глюкозидази). Розрізняють два основних фенотипи: ненеуропатичний (тип I) та неуропатичний (типи II та III). Діти з клінічними проявами зазвичай мають тяжкий перебіг захворювання, у них спостерігається затримка росту і статевого дозрівання, ранній початок остеопенії, значна спленомегалія, гепатомегалія, тромбоцитопенія, анемія, сильний кістковий біль, гострі кісткові кризи та переломи. Дітям, що мають подібні симптоми хвороби Гоше типу I та III, необхідно призначати ферментну замісну терапію, що допоможе уникнути виснажливого і часто незворотного прогресування патології, а також дозволить хворим з ненеуропатичною формою вести нормальний спосіб життя. Кожні 6 місяців дітям слід виконувати медичне обстеження (огляд включає вимірювання зросту, об'єму печінки та селезінки, неврологічне обстеження і визначення гематологічних показників). Один-два рази на рік необхідно проводити дослідження скелетних тканин (оцінку щільності кісткової тканини, діагностичне дослідження з візуалізацією, бажано магнітно-резонансну томографію поперекового відділу хребта та нижніх кінцівок) і спеціалізований серцево-судинний моніторинг для деяких пацієнтів з хворобою Гоше III типу. Терапевтична відповідь на лікування визначатиме частоту виконання обстеження та оптимальну дозу ферментної замісної терапії. Дітям з хворобою Гоше типу II (найтяжчою) призначають підтримуюче лікування. Дітей в досимптомному періоді (зазвичай з хворобою Гоше типу I) частіше ідентифікують в результаті скринінгу серед популяції з високою поширеністю патології або за наявності уражених рідних братів чи сестер. Для цієї групи хворих рекомендується виконувати медичний огляд щорічно (включаючи оцінку щільності кісткової тканини). Втім, частота моніторингу асимптоматичних дітей з наявністю в родині уражених братів чи сестер має визначатися віком пацієнта та тяжкістю проявів захворювання у старшого хворого сибса. Лікування слід призначати тільки за наявності симптомів та ознак хвороби. Висновок: раннє виявлення та лікування симптоматичних типів I і III хвороби Гоше дозволить оптимізувати результати терапії. Дітям в досимптомному періоді захворювання необхідно проводити регулярний моніторинг стану здоров'я. Важливим також є генетичне консультування.

Перелік скорочень

АПФ	Ангіотензин-перетворюючий фермент
ДЕРА	Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія
ЕДТА	Етилендіамінтетраоцтова кислота
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛПВШ	Ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	Ліпопротеїди низької щільності
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
МЩКТ	Мінеральна щільність кісткової тканини
НДСЛ	Національна дитяча спеціалізована лікарня
«ОХМАТДИТ»	«ОХМАТДИТ»
ТГСК	Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ТРКФ	Тартрат-резистентна кисла фосфатаза
УЗД	Ультразвукове дослідження
ФЗТ	Ферментна замісна терапія
ЦНС	Центральна нервова система
	Food and Drug Administration, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів, США
FDA	
GBA	Glucocerebrosidase gene, ген глюкоцереброзидази
MIM	Mendelian Inheritance in Man, фенотипові маркери людини
MN	Множина нормальних значень
QCSI	Quantitative chemical shift imaging, кількісна візуалізація хімічного зсуву

Зміст

1. Вступ
2. Діагностика хвороби Гоше
3. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з хворобою Гоше
4. Моніторинг прогресування захворювання та ефективності лікування
5. Альтернативні методи лікування
6. Література
7. Додатки

ВСТУП

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013):

Хвороба Гоше – генетичне панетнічне захворювання, що має поширеність в світі приблизно 1:40 000 – 1:60 000 [17, 28, 49]. Серед євреїв ашкеназі це одна з найрозповсюдженіших генетичних патологій з частотою випадків серед носіїв 1:17 [35]. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом, причиною є дефіцит лізосомального ферменту глюкоцереброзидази (кислої β -глюкозидази). Це призводить до накопичення субстрату глюкоцереброзиду (глюкозилцераміду) в лізосомах макрофагів та інших клітин, наприклад, остеобластів [50]. Заповнені ліпідами «клітини Гоше» акумулюються в різних тканинах і органах, особливо в селезінці, печінці, кістковому мозку (Додаток 6, рис. 1а), легенях та мозку.

Хоча хвороба Гоше і проявляється в рамках певного спектру симптомів, загальноприйнятою є клінічна класифікація з поділом на три типи: тип I (ненейропатичний, Каталог фенотипових маркерів людини (MIM) 230 800), тип II (гострий нейропатичний, MIM 230 900) і тип III (хронічний нейропатичний, MIM 23 100). В Європі, Канаді та США найпоширенішою формою хвороби Гоше (94 %) є тип I, що характеризується відсутністю первинного залучення у патологічний процес центральної нервової системи. В інших частинах світу, таких як Єгипет, Японія, Швеція, Польща, нейропатичні форми можуть мати більшу розповсюдженість, ніж хвороба Гоше типу I [37, 64].

Ознаки та симптоми ненейропатичної форми хвороби Гоше у дітей включають спленомегалію, гепатомегалію, тромбоцитопенію, анемію, відставання у розвитку, затримку росту і статевого дозрівання, остеопенію, сильні болі у кістках (гострі кісткові кризи) та переломи [40]. При ненейропатичній формі хвороби Гоше, що часто невірно описують як патологію дорослого віку, у більшості пацієнтів симптоми проявляються в дитинстві й діагностуються у віці до 20 років [10]. Ранній початок захворювання асоціюється з більш тяжким перебігом та високим ризиком появи патологічних ускладнень [38, 47]. У 75 % нелікованих дітей з наявністю симптомів хвороби спостерігається субоптимальний розвиток організму [39], 34-42 % з них мають зріст на рівні або нижче п'яти перцентиль [1, 38]. На момент постановки діагнозу у більш ніж 80 % дітей відзначається спленомегалія, гепатомегалія та патологія кісток [38]. Серед дітей, які не отримують лікування, середній об'єм селезінки більш ніж в 20 разів переважає показник норми, а середній об'єм печінки – в два рази більший за нормальний розмір органу для даного віку і ваги [1]. У близько 60 % підлітків з нелікованою хворобою Гоше спостерігається затримка статевого

дозрівання [42], що може спричинити значні негативні психологічні наслідки. Анемія та легка або помірна тромбоцитопенія, асоційовані з гіперспленізмом, наявні приблизно у 40 % дітей [38]. Анемія є однією з основних причин втоми [38], а тромбоцитопенія збільшує схильність до появи кровотеч (в тому числі часті носові кровотечі) та синців [33].

Патологія кісток спричинена накопиченням клітин Гоше в кістковому мозку, глюкоцереброзиду в остеобластах [50] та дією цитокінів, що виробляють ці клітини. Приблизно 80 % дітей з хворобою Гоше мають щонайменше одну кісткову патологію на момент постановки діагнозу [38]. На рентгенологічному знімку дистального відділу стегнової кістки можуть спостерігатися характерні колбоподібні деформації Ерленмейєра (Додаток 6, рис. 1б). Деякі діти страждають на хронічний біль у кістках та/або кісткові кризи (гострий початок, тривалі напади болю, що спочатку має тупий характер, надалі стає нестерпним; зазвичай передуює появі остеонекрозу та переломів). Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), маса та товщина кортикального шару зазвичай аномально низькі [47, 59].

Хвороба Гоше типів II та III має подібний патогенез, що відрізняється, головним чином, за ступенем неврологічної дегенерації – швидкий/гострий перебіг характерний для типу II, хронічний – для типу III. Гостра нейропатична хвороба Гоше (тип II) зустрічається дуже рідко (1:500 000) [17] та є панетнічною. Хворі діти можуть бути здоровими при народженні, але до 2-річного віку проявляються системні та неврологічні ознаки патології (часто набагато раніше), які стрімко посилюються. Більшість дітей помирає в ранньому дитинстві, деякі у внутрішньоутробному періоді, інші – через декілька років [31]. Хвороба Гоше типу III проявляється в ранньому дитинстві, часто має подібні симптоми до типу I та повільно прогресуючий перебіг, що часто призводить до летального наслідку на другому та третьому десятилітті життя. Такі неврологічні ознаки, як горизонтальна окуломоторна апраксія, порушення погляду по вертикальній лінії, аномально повільне стеження за об'єктом та конвергентна косоокість зазвичай проявляються у ранньому дитинстві, але можуть також з'являтися і пізніше. Для хвороби Гоше типу III була розроблена шкала оцінки тяжкості захворювання [18] і виділено щонайменше три підтипи. У пацієнтів з типом IIIа спостерігається прогресуюча неврологічна патологія з міоклонусом та деменцією. Хворі на тип IIIб мають значні вісцеральні та скелетні ураження, подібні до симптомів тяжкого типу I, з наявністю неврологічних ознак (переважно горизонтальний надядерний параліч погляду), що можуть з'являтися до або після появи соматичних проявів та симптомів. Кісткова патологія зазвичай представлена у вигляді деформацій грудної клітки та вираженого кіфосколиозу без супутнього кісткового болю чи

кісткових кризів [64]. Тип IIIc хвороби Гоше характеризується різноманітними неврологічними ознаками (включаючи гідроцефалію), помутнінням рогівки, кальцифікацією аорти і серцевих клапанів, що призводить до застійної серцевої недостатності та появи аритмій.

Призначення ферментної замісної терапії дітям з хворобою Гоше типів I чи III і наявністю симптомів може запобігти розвитку серйозних, незворотних соматичних ускладнень (але не неврологічних), які призводять до інвалідизації хворих.

Рекомендації з діагностики та ведення дітей з ненеуропатичною формою хвороби Гоше опубліковані в 2004 році [3, 29]. Нещодавно була проведена зустріч групи міжнародних експертів з хвороби Гоше кількох медичних спеціальностей, що мала на меті оновити ці інструкції, доповнити їх рекомендаціями для дітей в досимптомному періоді та пацієнтам з нейрорпатичною формою захворювання.

A reappraisal of Gaucher disease – Diagnosis and disease management algorithms. American Journal of Hematology (2010).

Хвороба Гоше типу I (ненеуропатична форма) була першою патологією лізосомального накопичення, для якої розроблена ефективна ферментна замісна терапія, що стала прототипом лікування відповідних орфанних захворювань. На сьогодні існує чотири схеми терапії для пацієнтів з хворобою Гоше. Тим не менш, майже 25 % хворих з хворобою Гоше типу I не отримують своєчасного лікування через затримки у діагностиці після появи перших симптомів. Ферментний аналіз, безсумнівно, дозволяє діагностувати хворобу Гоше, але рідкісність цієї патології, неспецифічний та гетерогенний характер симптомів можуть ускладнювати проведення диференційної діагностики. Для прискорення діагностики та оптимізації ведення пацієнтів з хворобою Гоше була скликана погоджувальна рада, що мала розробити алгоритми діагностики та лікування даної патології.

Хвороба Гоше є спадковим дефіцитом лізосомального ферменту кислої β -глюкозидази (глюкоцереброзидази, GBA), що призводить до накопичення глюкоцереброзиду в лізосомах макрофагів. Результатом системної акумуляції таких переважаних гліколіпідами та ліпідами клітин (що також відомі як клітини Гоше, Додаток 6, рис. 7) є різноманітні поєднання проявів спленомегалії з відповідним дискомфортом в абдомінальній ділянці; хронічної втоми, пов'язаної з анемією; кровотечі, обумовленої тромбоцитопенією та/або коагулопатією хвороби Гоше; гепатомегалії, відхилень у лабораторних показниках функції печінки; різноманітних симптомів захворювань кісток [1]. Внаслідок порушення функції нейтрофілів та нейтропенії у пацієнтів може

спостерігатися підвищена сприйнятливість до інфекційних хвороб [2]. Рідко в патогенез захворювання залучаються легені, лімфатична система, шкіра, очі, нирки та серце. Рідкісна нейропатична форма спричиняє нейродегенеративну хворобу [1]. Традиційно хворобу Гоше класифікують за фенотипом на три основні групи: тип I (ненейропатична форма); тип II, прогресуюча нейропатична хвороба, що спричиняє смерть в ранньому дитинстві; та тип III, хронічна нейропатія, смерть настає в дитинстві або ранньому підлітковому віці [1]. Інші різноманітні фенотипові категорії хвороби відзначають в межах цих великих груп.

Пацієнтів з типом I (ненейропатична форма) зустрічається більше ніж 90 % серед усіх пацієнтів з хворобою Гоше. Поширеність у всьому світі коливається в межах 1 випадок на 50 000-100 000 людей, що складає приблизно 1 пацієнт на 850 нащадків субетносу ашкеназі. Найпоширеніші фенотипові ознаки, що стосуються віку початку захворювання, швидкості прогресування, уражених органів, має тип I хвороби Гоше [7]. Гомозиготна мутація N370S є найпоширенішим генотипом серед пацієнтів походження ашкеназі - приблизно 70 % усіх алелів, що викликають захворювання. З цим пов'язують атипові клінічні прояви хвороби у підлітків або старших пацієнтів та суттєві патології скелету, незважаючи на легкі прояви класичних симптомів (спленомегалія, гепатомегалія, анемія та тромбоцитопенія). Однак, тяжке захворювання з класичними симптомами, що проявляються в дитинстві, може виникати і в популяції хворих з гомозиготною мутацією N370S [8, 9]. В світі найпоширенішою алеллю в гені GBA є мутація L444P, яка виникає у послідовності близько зчепленого псевдогену; вважається, що мутацію L444P в активному гені спричинює генна конверсія. Напевно, найбільш розповсюдженим генотипом хвороби Гоше типу I серед популяції європейського походження в світі є N370S/L444P. Як правило, цей генотип спричинює більш тяжку форму хвороби порівняно з гомозиготною мутацією N370S [1, 10, 11] (Додаток 6, рис. 5 та 6).

Стандартом лікування хвороби Гоше типу I та ненейропатичних проявів типу III є ферментна замісна терапія глюкоцереброзидазою, що містить залишки манози та впливає на макрофаги (іміглюцераза, церезім, Genzyme Corporation, Кембридж, штат Міннесота). Дані Реєстру пацієнтів з хворобою Гоше (ICGG Gaucher Registry) вказують на те, що ферментна замісна терапія іміглюцеразою та її попередником алглюцеразою дозволяє нівелювати гематологічні та вісцеральні прояви захворювання [12] і зменшити навантаження клітинами Гоше кісткового мозку. В результаті спостерігається зменшення остеопенії, болю в кістках, ризику переломів кісток та загальне поліпшення якості життя хворих [13-16]. Деякі прояви патології кісток, наприклад, остеонекроз,

остеофіброз та літичні ураження, ліквідувати не можна, але своєчасний початок ферментної замісної терапії зменшує ризик появи цих незворотніх ускладнень [8, 17]. Інші варіанти ферментної замісної терапії, що впливає на макрофаги, наразі проходять клінічні випробування: велаглуцераза, людський фермент, який виробляють фібробласти, нещодавно був схвалений для лікування хвороби Гоше I типу [18], а таліглуцераза, рослинний фермент, проходить клінічні випробування [19]. Терапія інгібування субстрату (Завеска міглулат, Actelion Pharmaceuticals, Альшвіль, Швейцарія) схвалена для лікування пацієнтів з легкою формою хвороби Гоше, які не можуть отримувати ферментну замісну терапію [20, 21]. В даний час більш специфічний та сильний інгібітор синтезу глікозилцераміду – еліглулат-тартрат – знаходиться у III фазі клінічних випробувань. В II фазі даний препарат продемонстрував вражаючу ефективність та безпеку застосування [22, 23].

Коментар робочої групи: На базі Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» створено базу даних пацієнтів з хворобою Гоше, яка нараховує 55 осіб (23 дитини та 32 дорослих пацієнтів). У них встановлено: тип I - 22 дітей, 31 - дорослий; тип II – було діагностовано 3 дітей, усі померли у ранньому віці; тип II - 1 дитина, 1 - дорослий. Загальнодержавного реєстру на момент розробки настанови не існує.

В основі моделі ведення пацієнтів з хворобою Гоше є своєчасна діагностика патології до настання незворотних ускладнень [24]. Початкові прояви хвороби Гоше типу I, як правило, характеризуються гематологічними ознаками (спленомегалія, анемія, тромбоцитопенія та схильність до появи кровотеч) [25]. Тому таких пацієнтів для діагностики та лікування в більшості випадків направляють до лікарів-гематологів. Однак, в одному з досліджень навіть за наявності класичних симптомів лише ~ 20 % гематологів/онкологів в результаті диференційної діагностики виявили хворобу Гоше [8]. Діагностувати захворювання серед осіб, які знаходяться в групі ризику, наприклад, нащадків єврейського субетносу ашкеназі, можна за допомогою опортуністичного скринінгу (тобто, особи з будь-якими проявами хвороби Гоше або з наявністю сурогатних ознак захворювання, наприклад, важкого остеопорозу, гіперферитинемії, каменів в жовчному міхурі та низьким рівнем ЛПВЩ холестерину) та сімейного скринінгу після діагностування хвороби в одного з членів родини [26]. Метою погоджувальної ради була розробка алгоритмів діагностування та ведення хвороби Гоше на основі існуючого розуміння перебігу усіх клінічних симптомів.

Результати

Проаналізувавши досвід ведення 362 пацієнтів з хворобою Гоше автори виявили стійку закономірність попередніх помилкових діагнозів, серед яких були лейкемія, імунна тромбоцитопенічна пурпура, аутоімунні захворювання, цироз печінки, ідіопатичний асептичний некроз, вірусні захворювання, ідіопатична спленомегалія та анемія при хронічних захворюваннях. Помилкова діагностика призводила до таких ускладнень, як аваскулярний некроз, остеопенія, захворювання печінки, кровотечі, виконання неефективних медичних маніпуляцій – спленектомії, біопсії печінки та емпіричної кортикостероїдної терапії (Додаток 1).

Зазвичай першим діагнозом, що встановлюють пацієнтам, які насправді мають хворобу Гоше, є злоякісні новоутворення [8, 27]. У вперше описаному випадку хвороби Гоше в 1882 році лікар Філіп Гоше підозрював приховану форму злоякісного захворювання, яке вражає селезінку. В одному з досліджень найпоширенішими помилковими діагнозами були онкологічні захворювання крові (лейкемія – 65 %, лімфома – 36 %, множинна мієлома – 22 %, хронічна гранулоцитарна лейкемія – 14 %) [8]. Слід зазначити, що пацієнти з хворобою Гоше мають підвищений ризик появи злоякісних хвороб крові, особливо множинної мієломи [9, 28-31]. В порівнянні із загальною популяцією такі пацієнти мають в 25 разів вищий ризик множинної мієломи [9, 29-32].

ДІАГНОСТИКА ХВОРОБИ ГОШЕ

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013):

Діти з наявністю симптомів

Діагноз хвороби Гоше у дітей з наявністю симптомів встановлюється на основі історії хвороби, даних медичного огляду і лабораторних тестів, підтверджених результатами ферментного та/або генетичного аналізу.

В історії хвороби мають спостерігатися здуття та дискомфорт в ділянці живота, раннє насичення їжею, втома, тенденція до появи кровотеч і синців, сповільнений або загальмований ріст дитини, болі в кістках, незадовільна успішність в школі. Сімейний анамнез повинен включати інформацію про наявність рідних братів чи сестер з хворобою Гоше, кровне споріднення, етнічну приналежність, даних щодо близьких родичів з гіперспленією, проведену спленектомію, наявність споріднених з хворобою Гоше патологій – ранньої появи симптомів, подібних до хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера [25, 36, 62].

Під час медичного огляду оцінюють антропометричні дані, обстежують абдомінальну ділянку, шкіру (блідість, синці, петехії), опорно-руховий апарат, нервову систему, серце та легені. Пальпацію живота слід починати з пахових ділянок, щоб не пропустити край значно збільшеної селезінки і печінки. Відсутність неврологічних симптомів в ранньому дитячому віці не виключає наявність неврологічних захворювань, оскільки офтальмологічні симптоми можуть вперше проявитися і в пізньому дитячому віці.

Необхідно виконати аналіз крові, в якому, ймовірно, спостерігатиметься анемія, тромбоцитопенія й, іноді, лейкопенія. Також може бути нехарактерний дефіцит фактору XI, який часто зустрічається серед євреїв ашкеназі.

Остаточний діагноз встановлюється після визначення рівня активності кислій b-глюкозидази (глюкоцереброзидази) у лейкоцитах, мононуклеарах, фібробластах або висушеній плямі крові на фільтр-папері [6, 53] та/або проведення молекулярного генетичного аналізу. Аспірація і/або біопсія кісткового мозку є інвазивними маніпуляціями і не рекомендуються для виконання з діагностичною метою [12]. Пацієнтам з типом III для ведення моніторингу прогресування патології слід обов'язково визначити підтип захворювання.

Коментар робочої групи: *Встановлення діагнозу хвороби Гоше у дорослих ґрунтується на тих же лабораторних дослідженнях, що і у дітей. На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні єдиною установою, де проводиться ферментодіагностика хвороби Гоше є Центр орфанних захворювань НДСЛ "ОХМАТДИТ":*

- визначення активності глюкоцереброзидази у лейкоцитах крові або фібробластах шкіри (при хворобі Гоше результат дослідження становить менше 30 % від нормальної активності ферменту);

- визначення активності хітотриозидази (збільшення ферментативної активності вище 200 Нмоль/годину/мл плазми).

Зростає кількість дітей, у яких діагностують хворобу Гоше в досимптомному періоді (за допомогою ферментного чи молекулярного аналізу) шляхом генетичного скринінгу батьків, пренатальної/неонатальної діагностики в спільнотах євреїв ашкеназі або за наявності хворих родичів. Скринінг лізосомальних порушень серед новонароджених дозволить виявити й інших дітей з безсимптомним перебігом захворювання.

Коментар робочої групи: *В Україні скринінг на хворобу Гоше серед новонароджених не проводиться. Ферментний та/або молекулярний аналіз хвороби Гоше у досимптоматичному періоді в Україні здійснюється лише в Центрі орфанних захворювань НДСЛ "ОХМАТДИТ".*

Молекулярний аналіз і генетичне консультування

Молекулярний аналіз гену кислій β-глюкозидази (глюкоцереброзидази, GBA) рекомендовано проводити кожній дитині з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше (у тому числі після діагностики хворих з відсутністю симптомів за допомогою ферментного аналізу), щоб допомогти відрізнити ненейропатичну форму захворювання (тип I) від хронічної нейропатичної (тип III), які можуть мати однаковий клінічний перебіг в ранньому дитинстві. Хоча генотипово-фенотипові кореляції не є абсолютними, принаймні одна мутація N370S захищає від розвитку нейропатичного типу хвороби, в той час як щонайменше одна мутація L444P має тенденцію до посилення тяжкості даної патології. Більшість пацієнтів, які були діагностовані під час скринінгу спільноти євреїв ашкеназі, мали мутації N370S. Нейропатичний фенотип зазвичай пов'язаний з гомозиготною або компаундною гетерозиготною мутацією L444P та D409H; дані стосовно бразильських пацієнтів також свідчать, що нейропатичну форму хвороби Гоше здатна викликати і мутація G377S [6, 27, 61]. Знання про генотип хворих можуть бути корисними під час проведення сімейного скринінгу та пренатальної діагностики.

Батькам дитини слід запропонувати генетичне консультування лікаря, що має досвід ведення пацієнтів з хворобою Гоше. Якщо діагноз був встановлений шляхом скринінгу певної спільноти, генетичне консультування необхідно виконувати до настання вагітності. Пари, де обидва партнери є носіями мутації, повинні мати на увазі, що кожна їх спільна дитина матиме ризик успадкування хвороби Гоше 25%. З парами, які є носіями мутації N370S, надзвичайно важливо проводити консультації стосовно широкого спектру симптомів захворювання та визначення віку їх першого прояву [74].

Коментар робочої групи: Молекулярної дослідження у пацієнтів з хворобою Гоше, які виконані у Центрі орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ», свідчать, що мутації N370S та L444P в сумі виявлені у 70% пацієнтів.

Початкове обстеження хворих з підтвердженим діагнозом

Ретельна первинна оцінка стану здоров'я має важливе значення для всіх дітей зі встановленим діагнозом хвороби Гоше, навіть якщо патологія знаходиться в досимптомному періоді (Додаток 2). Обстеження включає аналізи крові, визначення об'єму селезінки та печінки, оцінку захворювань кісток.

Аналіз крові

Лабораторні дослідження мають включати розгорнутий аналіз крові, вивчення функції печінки та нирок, визначення рівня інших біомаркерів. Серед

можливих аномалій може зустрічатися високий рівень імуноглобулінів [70], низький рівень холестерину, особливо ЛПВЩ [15], збільшений протромбіновий час (спостерігається у 30 % пацієнтів), підвищений рівень біомаркерів (хітотриозидази, ССЛ18, тартрат-резистентної кислоти фосфатази (ТРКФ) та ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ)). У приблизно 6 % осіб не експресується хітотриозидаза (фермент, що секретують активовані макрофаги, який гідролізує трисахариди, отримані з хітину) через наявність нульової мутації в гені; у деяких частинах світу, наприклад, Тайвані, подібне явище спостерігається приблизно в 30 % серед популяції [8]. Для таких пацієнтів з хворобою Гоше дослідження біомаркерів АПФ та ТРКФ корисно виконувати під час проведення безперервного моніторингу проявів захворювання та вивчення ефективності терапевтичного втручання [8, 34].

***Коментар робочої групи:** В Україні з переліку рекомендованих біомаркерів визначається лише рівень хітотриозидази в плазмі крові. Обстеження проводиться в лабораторії Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ». Там же проводиться ідентифікація мутації 24bp у гені хітотриозидази, яка призводить до відсутності хітотриозидазної активності в плазмі крові, що може спричинити хибно негативну діагностику хвороби Гоше. Проведені дослідження показали, що орієнтовна частота нульової мутації в гені хітотриозидази у населення України становить 10,1%. Це доводить необхідність проведення молекулярного дослідження наявності цієї мутації.*

Перед початком лікування рекомендується відібрати початковий зразок сироватки (3 мл), який у майбутньому слугуватиме контрольним стандартом, та зберігати його у банку крові при температурі -70°C . У випадку появи в майбутньому побічних реакцій після ферментної замісної терапії чи проведення інших аналізів/досліджень дуже важливе значення має можливість визначення початкового рівня антитіл в сироватці хворого.

Оцінка селезінки, печінки та кісток

За допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) необхідно дослідити об'єм та інфільтрацію селезінки і печінки. За відсутності МРТ певне уявлення про розмір органів може дати УЗД (менш точний метод).

Оцінка кісток в ідеалі має включати вимірювання щільності кісткової тканини, виконаної разом з двоенергетичною рентгенівською денситометрією) двоенергетичною рентгенівською абсорбціометрією -ДЕРА) усього тіла, поперекового відділу хребта та/або стегна, МРТ поперекового відділу хребта і стегнових кісток.

*Коментар робочої групи: В зв'язку з обмеженістю ресурсів
двохенергетична рентгенівська денситометрія в Україні виконується
обмежено.*

A reappraisal of Gaucher disease – Diagnosis and disease management algorithms. American Journal of Hematology (2010):

Алгоритм проведення діагностики

Серед пацієнтів походження ашкеназі частота хвороби Гоше є приблизно 1 випадок на 800 осіб, в той час як гематологічні злоякісні захворювання зустрічаються значно рідше ~ 1 на 2500 [33]. Тому в цій етнічній групі кожному пацієнту зі спленомегалією та цитопенією доцільно в першу чергу проводити аналіз на хворобу Гоше. Важливо пам'ятати, що серед даної популяції найпоширеніша гомозиготна мутація N370S часто проявляється у вигляді легкої цитопенії та спленомегалії, які не беруть до уваги при первинній діагностиці. Таким чином, лікаря-клініциста мають насторожувати наявність таких ознак хвороби Гоше, як гіперферитинемія, низький рівень холестерину ЛПВЩ, каменів жовчного міхура або остеопорозу у ранньому віці та гамапатії.

В популяції, що не мають походження ашкеназі, хвороба Гоше зустрічається значно рідше в порівнянні з гематологічними онкологічними захворюваннями (~ 1 випадок на 40 000). Серед таких пацієнтів хворобу Гоше в диференційній діагностиці доцільніше розглядати після виключення злоякісних новоутворень. Зазвичай в цих випадках виконують біопсію кісткового мозку, яка має стати рутинним аналізом для виявлення як клітин Гоше, так і доказів онкологічних захворювань крові. Наведені вище міркування дають обґрунтування діагностичному алгоритму хворих за етнічною приналежністю (Додаток 3 та 4). Перед застосуванням алгоритму слід виключити наявність портальної гіпертензії, викликаної прогресуючим захворюванням печінки відомої етіології.

При розробці цих діагностичних алгоритмів автори зосередили увагу на спленомегалії як ключовій ознаці, оскільки даний симптом присутній у переважній більшості пацієнтів з хворобою Гоше [10]. В Реєстрі пацієнтів з хворобою Гоше (ICGG Gaucher Registry) 87% хворих мають спленомегалію, що в п'ять разів перевищує показники нормальних розмірів селезінки (середній об'єм селезінки = 15,2×значення норми). Але перебіг хвороби Гоше може відбуватися і без спленомегалії, тому відсутність цього симптому не виключає хворобу Гоше (Додаток 8, рис. 5). У літніх людей часто зустрічається гомозиготна мутація N370S, при якій спленомегалія або відсутня, або має легкий ступінь прояву [9]. Спленомегалія визначається шляхом об'ємного вимірювання селезінки на зображеннях МРТ, КТ або ультразвукового дослідження з наступним обчисленням маси органу (1 мл дорівнює 1 г), що

виражається у вигляді множини нормальних показників розміру селезінки, тобто, 0,2% від загальної ваги тіла [36]. Спленектомію у пацієнтів з хворобою Гоше виконують при агресивному перебігу захворювання в печінці, кістках та легенях [37] (Додаток 8, рис. 6). Тому всім хворим, яким планується проведення спленектомії з приводу спленомегалії без встановленої етіології, необхідно обов'язково проводити аналіз на виявлення хвороби Гоше. Оцінка спленомегалії при хворобі Гоше має поєднуватися з вивченням паренхіми селезінки. Майже 20 % пацієнтів з хворобою Гоше мають фокальні ураження селезінки, а їх частота зростає зі збільшенням розміру цього органу [38]. Такі ураження можуть бути представлені фокальним скупченням клітин Гоше або ділянками інфаркту, що помилково діагностують як новоутворення селезінки.

Підтвердження діагнозу

Ферментний аналіз. Діагностичним підтвердженням хвороби Гоше є визначення низької активності кислої β -глюкозидази в лейкоцитах периферійної крові (в нормі складає 2,1-5,3 ммоль/л/год) [39]. Аналіз виконується на лейкоцитах крові з використанням флуоресцентного субстрату 4-метилумбелліферон β -глюкозиду. Для цього необхідно мати зразок крові об'ємом 10 мл, стабілізований ЕДТА та негайно доставлений після відбору до лабораторії при кімнатній температурі.

Молекулярна діагностика. Молекулярний аналіз гену GBA1 ускладнюється присутністю високо гомологічного псевдогену, що приховує декілька мутацій, які за наявності в активному гені призводять до хвороби Гоше. Було розроблено декілька методів, щоб уникнути можливих складнощів та проаналізувати лише послідовності активного гену без домішок послідовностей псевдогену [40]. Негативний результат скринінгу більшості мутацій гену GBA1 не виключає хворобу Гоше. Таким чином, пацієнтам з підозрою на хворобу Гоше та відсутністю найбільш поширених мутацій слід обов'язково виконувати секвенування всієї кодуючої області гену GBA1 [40]. Аналіз мутацій гену GBA1 може надавати деяку прогностичну інформацію щодо хвороби, хоча серед пацієнтів з ідентичним генотипом GBA1 спостерігаються значні відмінності в тяжкості перебігу захворювання [7] (Додаток 8, рис. 5). Відомості про мутації GBA1 у пробанда полегшують проведення сімейного скринінгу під час генетичного консультування членів родини, оскільки за допомогою ферментного аналізу не можна достовірно ідентифікувати носіїв гетерозиготи.

Коментар робочої групи: На момент адаптації даної клінічної настанови в Україні проводиться визначення 3 найбільш розповсюджених мутацій в гені GBA1: N370S, L444P, 84GG. Попередні молекулярно-генетичні дослідження пацієнтів з хворобою Гоше, які були виконані у лабораторії Центру орфанних

захворювань НДСЛ “ОХМАТДИТ”, продемонстрували, що найбільш розповсюдженими в Україні є мутації N370S та L444P.

Біопсія кісткового мозку. Для постановки діагнозу рутинне дослідження кісткового мозку не є обов'язковим. Цей тест не рекомендується виконувати для виявлення хвороби Гоше через ризик кровотечі у зв'язку з тромбоцитопенією та коагулопатією. Також доступний надійний та менш інвазивний ферментативний тест. Багато пацієнтів повідомляли про виконання біопсії кісткового мозку зазвичай до розгляду припущення щодо хвороби Гоше. Слід уважно інтерпретувати зразки кісткового мозку, оскільки дуже поширеними є хибно-негативні результати, особливо при дослідженні аспірату кісткового мозку в порівнянні з біопсією. І навпаки, наявність псевдо-клітин Гоше може призвести до помилкової діагностики [35]. Псевдо-клітини Гоше були виявлені при різних патологічних станах: множинна міелома [41], мієлодисплазія та мієлодиспластичні синдроми [42], хронічна мієлоїдна лейкемія [43], туберкульоз легенів [44], мікобактеріоз [45] і серповидно-клітинна анемія [46]. В деяких випадках біопсія кісткового мозку може бути показана пацієнтам з хворобою Гоше та підозрою на наявність супутньої гематологічної патології, наприклад, мієлофіброзу, множинної мієломи або інших злоякісних захворювань крові.

Біохімічні маркери. У пацієнтів з хворобою Гоше спостерігається стійко підвищений рівень декількох сироваткових білків, деякі з них можна використовувати в якості біомаркерів для рутинного моніторингу, наприклад, ангіотензин-перетворюючий фермент (АПФ), тартрат-резистентна кисла фосфатаза (ТРКФ), хітотриозидаза та хемокін, CCL18 [47, 48]. Для діагностики хвороби Гоше недостатньо виявлення підвищеного рівня одного або декількох цих маркерів, оскільки такі показники можуть спостерігатися і при інших патологічних станах. Для хвороби Гоше характерні такі аномалії біохімічних показників, як низький рівень вітаміну В12, сироваткових ліпопротеїнів (ЛПНЩ і ЛПВЩ) та підвищений феритин [9,25,49].

Алгоритми оцінки стану пацієнта та ведення захворювання

Після підтвердження діагнозу хвороби Гоше слід зосередитися на комплексній оцінці всіх аспектів захворювання (Додаток 8, рис. 6) для встановлення вихідних характеристик, визначення типу ферментної замісної терапії, розробки індивідуальних терапевтичних цілей та стратегії моніторингу стану здоров'я хворих [36, 47, 50]. Під час прийняття рішення стосовно лікування вагоме значення мають показники якості життя та оцінка тяжкості захворювання, визначені за допомогою одного з нових інструментальних методів, які можна легко використовувати в клінічних умовах [51, 52].

Особливе значення має ретельна оцінка кісток скелету, оскільки в цих тканинах можуть несподівано виникати незворотні ускладнення, що призводять до інвалідності хворого. Оцінка нейропатичної хвороби Гоше була описана раніше [53, 54]. У випадках ненеуропатичної форми медичний огляд пацієнта має також включати пошук симптомів та ознак паркінсонічного тремору і периферичної нейропатії. Основною передумовою ведення та моніторингу хвороби Гоше є розуміння того, що це є хронічне прогресуюче захворювання, яке хоч і має варіабельну ступінь тяжкості, але в кінцевому рахунку призводить до зменшення тривалості життя пацієнтів [9, 55].

Обговорення

Діагностика та алгоритми ведення хвороби Гоше, представлені у цій публікації, можуть бути застосовані для більшості пацієнтів з даним захворюванням, незважаючи на наявність понад 200 мутацій гену GBA, що обумовлюють велику фенотипову мінливість. П'ять мутацій (N370S, L444P, 84 ins G, IVS 2+1 та R463C) складають ~90% алелів захворювання у пацієнтів-нащадків євреїв ашкеназі та ~50% хворих іншого походження [1]. Найпоширенішим генотипом хвороби Гоше у всьому світі серед багатьох національностей є L444P, гомозиготний стан обумовлює важкий початок захворювання в дитинстві та високий ризик залучення в патогенез ЦНС [1,10,11]. Існують дуже великі фенотипічні відмінності як між пацієнтами з однаковим генотипом GBA, так і серед сибсів [59] (Додаток 6, рис. 5). Фенотип лише частково залежить від мутації гену GBA1. Велику роль мають генетичні/епігенетичні модифікатори, але очікується розмежування цих понять [60].

Іноді прояви хвороби Гоше можуть не відповідати стандартним уявленням про ферментативний дефект та лізосомальне накопичення глюкоцереброзиду. Останні дані підкреслюють наше неповне розуміння біології мутацій гену GBA, наслідків накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах та їх впливу на інші типи клітин. Наприклад, у деяких пацієнтів з хворобою Гоше I типу описаний тяжкий синдром Паркінсона, що ставить під сумнів нейропатичну форму цього захворювання [40, 61]. Вважається, що синдром Паркінсона при хворобі Гоше типу I виникає внаслідок агрегації синуклеїну в дофамінергічних нейронах, індукованої посиленням дії мутації гену GBA, що призводить до порушень формування структури білка (наприклад, такою мутацією є N370S), або накопиченням ліпідів [62, 63]. Ще одне рідкісне, але смертельне ускладнення хвороби Гоше типу I – легенева гіпертензія, яка зазвичай виникає у пацієнтів з відсутністю селезінки через можливе безпосереднє залучення клітин ендотелію в патологічний процес [68, 64]. Серед інших прикладів нетипових ускладнень виділяють ушкодження міокарду [65], периферійну нейропатію [66] та злоякісні захворювання крові [9, 25, 27, 29-31]. Підвищений ризик множинної мієломи та

гамапатій у пацієнтів з хворобою Гоше типу I пов'язують з тривалою імунною стимуляцією активованими макрофагами [32]. Виразний фенотип хвороби Гоше типу III обумовлює гомозиготна мутація D409H, яка проявляється у вигляді серцевого кальцинозу, ішемічної хвороби серця без атеросклерозу, гідроцефалії [1] та міоклонічної епілепсії [40]. Колоїдна дистрофія шкіри є найбільш важким проявом типу II захворювання. Цей фенотип був повторений в гені GBA ембріонального типу нульових мишей [67]. Усі разом ці спостереження ставлять під сумнів розгляд хвороби Гоше лише з боку макрофагів. В ході останніх досліджень патофізіології хвороби Гоше встановили важливу роль у розвитку цього захворювання інших типів клітин, відмінних від мононуклеарних фагоцитів [68].

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ГОШЕ

Ферментна замісна терапія

A reappraisal of Gaucher disease – Diagnosis and disease management algorithms. American Journal of Hematology (2010):

Опубліковані керівні принципи та терапевтичні цілі лікування системних проявів хвороби Гоше засновані на досвіді використання ферментної замісної терапії з алглюцеразою та іміглюцеразою [36], що є еталоном для всіх інших методик лікування. Оцінка відповіді на проведене лікування формується на основі великої кількості накопичених даних [56]. Гетерогенний та хронічний характер перебігу хвороби Гоше типу I вимагає створення індивідуальної моделі ведення захворювання з підбором відповідної дози ферменту та терапевтичних цілей в кожній області впливу даної патології. Крім того, у порівнянні з методом «очікувальної тактики» максимального лікувального ефекту можна досягти шляхом проведення терапії перед появою незворотних ускладнень. На сьогоднішній день встановлено, що при лікуванні іміглюцеразою існує залежність ефекту терапії від дози препарату [57]. Тому для пацієнтів, у яких первинним завданням є контроль захворювання, тобто спостерігається патологія помірного або важкого ступеню, наявність таких загрозливих життю станів, як печінково-легеневий синдром та легенева гіпертензія, початкова доза іміглюцерази зазвичай складає 120 Од/кг маси тіла в 4-тижневому періоді. Після досягнення первинного контролю захворювання пацієнтам можна призначити підтримуючу терапію зі зниженою дозою препарату (Рис. 6). У пацієнтів з супутньою легеневою гіпертензією ферментну терапію слід планувати разом із призначенням відповідного допоміжного лікування [58]. Для дорослих хворих з менш важким перебігом захворювання доцільно використовувати початкову дозу препарату 60 Од/кг маси тіла

протягом 4 тижнів. У деяких пацієнтів не потрібно застосовувати певне специфічне лікування через відсутність або незначні клінічні прояви захворювання; зазвичай це хворі з генотипом, що має гомозиготну мутацію N370S. Таким пацієнтам слід регулярно проводити моніторинг стану здоров'я для виявлення ознак прогресування хвороби та початку лікування до появи нових симптомів або незворотних ускладнень [47] (Додаток 5). Важливо підкреслити, що безсимптомний перебіг може приховувати такі суттєві ознаки захворювання, як цитопенія, спленомегалія та остеопенія. Цим пацієнтам необхідно призначати лікування для нівелювання подібних проявів хвороби.

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013):

Кожній дитині та підлітку з симптомною хворобою Гоше (Додаток 6) слід призначати регулярні внутрішньовенні інфузії ферментної замісної терапії. Дозу підбирають індивідуально відповідно до клінічного статусу пацієнта та його молекулярних показників. Рекомбінантні ферменти доступні в більш ніж 80 країнах світу, включаючи всю Європу. Лікування є дуже дорогим, процедури відшкодування витрат, схеми та дози терапії відрізняються у різних регіонах. За можливості, діти з важким перебігом захворювання мають отримувати дозу препарату 60 Од/кг кожні 2 тижні. У випадках середньої тяжкості слід призначити дозу щонайменше 30 Од/кг. Якщо терапевтичної цілі досягти не вдається, дозу підвищують (Додаток 7). Під час кожного медичного огляду вимірюють вагу дитини та призначають відповідну кількість одиниць препарату на кілограм маси тіла. Постійна катетеризація вени хворого не потрібна. Виключення складають випадки ускладненого доступу до вени чи страх дитини перед ін'єкцією навіть після попереднього оброблення шкіри аплікаційним анестетиком, наприклад, лідокаїном.

The Belgian Working Group on Gaucher Disease. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease. June 2004:

Таблиця 1а: Дорослі із хворобою Гоше типу I: критерії клінічної класифікації			
Ступінь тяжкості	Легкий	Помірний	Тяжкий
		Принаймні один із наступних критеріїв, але не тяжкого ступеню	Один або кілька із наступних критеріїв
Терапія	Динамічний нагляд	30 од./кг/2 тижні внутрішньовенно*	60 од./кг/2 тижні внутрішньовенно*
Гемоглобін (г/дл)	>10	8<10	<8
Тромбоцити (/мм ³)	>100 000	50 000-100 000	<50 000

Розмір печінки (MN**) (об'ємна МРТ або КТ)	<1,25	1,25–2,5	>2,5
Розмір селезінки (MN**) (об'ємна МРТ або КТ)	<5	5–15	>15
Ураження скелету • Магнітно-резонансна томографія (МРТ) • Двоенергетична рентгенівська асборціометрія (ДЕРА) • Простий рентген	• Нормальне/легке зменшення інтенсивності сигналу на МРТ T1/T2	• Значне зменшення інтенсивності сигналу на МРТ T1/T2	• Кістковий криз
	• Низька остеопенія (МЦКТ: Z-показник не нижче -1,5 SD)	• Помірна остеопенія (МЦКТ: Z-показник від -1,5 SD до -2,5 SD)	• Надмірна остеопенія (МЦКТ: Z-показник не нижче -2,5 SD)
	• Деформація у вигляді колби Ерленмейєра	• Асимптоматичні ділянки аваскулярного некрозу	• Аваскулярний некроз • Патологічні переломи • Хронічні болі у кістках • Зміщення суглобів
Відсоток жиру у кістковому мозку (F_f) Метод: QCSI***	F _f >23% (нормальна кількість: 27 %<F _f <55 %)	F _f < 23 %	
Хітотриозидаза****	<15000 (або <7500 у носіїв мутацій хітотриозидази)	>15000 (або >7500 у носіїв мутацій хітотриозидази)	

* Міжнародна одиниця

** Збільшення нормального розміру у кілька разів

*** QCSI: кількісна візуалізація хімічних зсувів. У країнах Бенілюкс ця технологія є доступною виключно у Академічному медичному центрі (АМЦ). Контактна особа для планування оцінки:

Доктор Карла Е. М. Голлак, гематолог, Академічний медичний центр, Амстердам, Департамент гематології F4-224

Телефон: +31-20-566 57 85, факс: +31-20-691 97 43, e-mail: c.e.hollak@AMC.UVA.NL

**** Активність ферменту хітотриозидази можна виміряти у таких центрах:

• Лікарня при університеті у м. Гент, лабораторія метаболічних захворювань 3K5 (контактна особа: доктор В. Вуйтс, телефон: 09-240 66 47)

- Клініка при університеті Св. Люка, Група дослідження метаболічних захворювань (контактна особа: професор, доктор М. Ф. Вінсент, телефон: 02-764 75 62)

Таблиця 1b: Діти (до 18 років) із хворобою Гоше типу I: додаткові критерії клінічної класифікації			
Ступінь тяжкості	Легкий	Помірний	Тяжкий
Терапія	Динамічний нагляд	30 Од/кг/2 тижні внутрішньовенно*	60 Од/кг/2 тижні внутрішньовенно*
Захворювання кісток	Ураження відсутні		Наявність симптомів ураження кісток
Зростання			Уповільнення темпів зростання Кахексія
Гемоглобін		На 2 г/дл нижче нижньої межі, нормальної для відповідного віку	

* Міжнародна одиниця

Таблиця 2: Дорослі/діти: додаткові клінічні критерії сильного ураження, що потребують терапії у високих дозах	
Початкове дозування*	Найвищий ризик
	60 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно
Критерії ризику	<p>Наявність одного або кількох із наступних симптомів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Симптоматичні захворювання скелету • Чітке порушення якості життя через хворобу Гоше • Захворювання серця і легенів, включаючи легеневу гіпертензію • Посттрансфузійна залежність • Тяжкі захворювання печінки <ul style="list-style-type: none"> - Фіброз (ультрасонографія, комп'ютерна томографія, МРТ) - Портальна гіпертензія • Тяжкі захворювання селезінки <ul style="list-style-type: none"> - Повторювані й обширні інфаркти - Механічний дисконфорт • Моноклональні білки у крові або сечі (хоча їх наявність, як і поліклональних білків, часто не пов'язані зі ступенем тяжкості хвороби). Спленектомія може розглядатись як метод виключення поодиноких випадків лімфоми тільки у разі наявності ознак лімфоми у інших місцях або у разі відсутності реакції селезінки на МРТ). • Будь-які супутні медичні стани, що сприяють

	подальшому ускладненню хвороби Гоше, або їх ознаки та симптоми
--	----------------------------------------------------------------

* Усі рекомендації щодо початкової дози мають коригуватись в індивідуальному порядку, в залежності від клінічної реакції та досягнення мети лікування.

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013):

Результатом ферментної замісної терапії є розщеплення накопиченого глюкозилцераміду та поліпшення або нормалізація вісцеральних, кісткових симптомів і зростання дитини. В більшості літературних джерел описаний ефект ферментної замісної терапії з використанням алглюцерази (Цередаза (Ceredase®), Genzyme Corporation) – глюкоцереб्रोзидази отриманої з людської плаценти, що впливає на макрофаги, і стала доступною в 1991 році – та її рекомбінантного наступника, іміглюцерази (Церезим (Cerezyme®), Genzyme Corporation), яка застосовується з 1994 року. Альтернативна форма рекомбінантної людської глюкоцереб्रोзидази – велаглюцераза альфа (ВПРІВ (VPRIV®), Shireplc) – доступна з 2010 року [22, 71]. Третя рекомбінантна форма людської глюкоцереб्रोзидази – таліглюцераза альфа (Pfizer/Protalix BioTherapeutics, Inc.) отримала схвалення FDA (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США) в травні 2012 року [72].

Коментар робочої групи: В Україні станом на 01.08.2015 р. зареєстровано лікарські засоби для ферментної замісної терапії іміглюцераза та таліглюцераза.

За даними Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» станом на 31.03.2016 р. жодний з пацієнтів з хворобою Гоше, які перебувають на обліку, не отримували для ферментної замісної терапії лікарський засіб таліглюцераза.

Типовий результат ферментної замісної терапії у дітей демонструє суттєве зменшення розміру печінки і селезінки, нівелювання анемії та тромбоцитопенії. Дані довготривалого спостереження за 884 дітьми Реєстру пацієнтів з хворобою Гоше (ICGGGaucher Registry), які отримували алглюцеразу/іміглюцеразу, показали, що більшість позитивних змін гематологічних показників та більше половини покращень органомегалії зафіксовані протягом першого року лікування. Ці параметри продовжували поліпшуватися або залишалися на тому ж рівні протягом щонайменше 8 років терапії [1] (Додаток 8, рис. 2 та 3). Даний аналіз також продемонстрував покращення в середніх Z-показниках зросту на

1,9 одиниць протягом 8 років лікування алглюцеразою/іміглюцеразою [1] (Додаток 8, рис. 4). Графіки на рис. 2, 3 та 4 (Додаток 8) можна використовувати для оцінки індивідуальної відповіді хворого на терапію за тією ж методикою, що й діаграми росту.

У дітей з хворобою Гоше, що почали отримувати терапію іміглюцеразою в перші десять років життя, спостерігається нормальне статеве дозрівання. У хворих, яким не було призначено лікування до настання підліткового віку, статеве дозрівання затримується [1, 39]. Більшість кісткової маси формується протягом пубертатного періоду та досягає максимуму в 30 років. У пацієнтів з хворобою Гоше неможливість накопичення максимуму кісткової тканини в критичний віковий період разом з остеонекрозом підвищує ризик появи переломів, в тому числі мікротріщин. Ферментна замісна терапія збільшує мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), кісткову масу та щільність кортикального шару [1, 11, 22, 51]. Найзначніші покращення МЩКТ спостерігалися у молодих пацієнтів, які отримували іміглюцеразу [1, 4, 51, 69]. Іміглюцераза також пригнічує найгостріші кісткові кризи [1], запобігає появі болю в кістках [20] та переломів [13]. Таким чином, шляхом поліпшення МЩКТ та зменшення кісткових кризів ферментна замісна терапія чинить профілактику таких серйозних скелетних ускладнень, як компресія суглоба чи хребців та переломи.

В результаті лікування спостерігається повернення до майже нормальних значень підвищених показників таких біомаркерів захворювання, як АПФ, ТРКФ та ССЛ18 [56, 63], зниження гіперімуноглобулінемії [70] та високого рівня феритину [30, 60, 68, 73]. Постійна терапія з використанням іміглюцерази покращує або нормалізує рівні IgA та IgM, IgG є менш сприйнятливим до лікування [70].

Приблизно у 7 % пацієнтів спостерігалися періодичні побічні реакції під час або через декілька днів після проведення інфузії препарату [5]. Подібні несприятливі реакції гіперчутливості або явища неалергічного походження можна попередити шляхом повільного введення розчину і збільшення часу інфузії та/або попереднього введення антигістамінних препаратів чи кортикостероїдів. Спираючись на багаторічний досвід застосування іміглюцерази, встановлено, що схема введення препарату, яка передбачає початкову повільну швидкість введення із поступовим її зростанням, є профілактикою виникнення побічних реакцій. Як правило, обстеження та первинне лікування дітей з хворобою Гоше проводять в умовах стаціонару, де виконується ретельний моніторинг стану хворих. За відсутності побічних ефектів ферментної замісної терапії через 6-12 місяців в деяких країнах хворим дозволяється проводити подальше лікування вдома. Такий підхід допомагає

покращити дотримання лікувального режиму та поліпшити якість життя пацієнтів і їхньої родини. Тривалість госпітальних інфузій необхідно скоригувати в індивідуальному порядку для кожного хворого до переведення його на домашній режим лікування. Якщо протягом 6-12 місяців не виникали побічні реакції, пов'язані з введенням препарату, поява в подальшому антитіл класу IgE малоімовірна.

Коментар робочої групи: Робоча група вважає доцільним навести нові, нещодавно опубліковані, дані досліджень щодо ефективності та безпечності застосування таліглуцерази у дітей.

1. Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. Ari Zimran, Derlis Emilio Gonzalez-Rodriguez , Aya Abrahamov et al [Blood Cells, Molecules and Diseases 54 \(2015\) 9–16](#)

Подвійне сліпе рандомізоване багатоцентрове дослідження фази 3 у паралельних групах, присвячене вивченню застосування 2 варіантів доз препарату таліглуцераза альфа (30 од/кг - n=6, або 60 од/кг - n=5) у пацієнтів дитячого віку (від 2 до <18 років) з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше (у тому числі тип 3 у одного пацієнта та тип 3с у іншого) за рівнем активності лейкоцитарної кислоти β-глюкозидази $\leq 30\%$, які раніше не отримували ферментозамісну терапію було проведене у трьох центрах в 3 країнах (Ізраїль, Південно-Африканська Республіка та Парагвай). Досліджуваний препарат вводили шляхом внутрішньовенних ін'єкцій тривалістю 1–2 години через кожні 2 тижня протягом 12 місяців. у групі лікування таліглуцераза альфа у дозах 30 од/кг або 60 од/кг. Всі пацієнти завершили дослідження. Популяція дослідження складалась переважно з осіб європеїдної раси, 2 пацієнтів за походженням мали відношення до євреїв-ашкеназів. Наприкінці періоду лікування тривалістю 12 місяців пацієнтам, які відповідали критеріям включення, пропонували взяти участь у розширеному дослідженні.

На 12 місяці дослідження у обох групах дозування таліглуцераза альфа спостерігалось: серединні концентрації гемоглобіну збільшилася на 12,2% і 14,2%; інтерквартильний діапазон середньої зміни процентного рівня гемоглобіну від початкового рівня були 20,6 і 10,4, відповідно; в середньому об'єм селезінки зменшився з 22.2 до 14.0 multiples of normal (MN) і з 29,4 до 12.9(MN) , відповідно; середній об'єм печінки зменшився з 1,8 до 1,5 (MN), та з 2,2 до 1,7 (MN); кількість тромбоцитів збільшилась на 30,9% і 73,7%; та знизилась активність хітотріозідази на 58,5% і 66,1% відповідно. Майже всі побічні ефекти були транзиторні легкого та помірного ступеня, не пов'язані з лікуванням. Під час дослідження не було летальних випадків, і жоден учасник не був виведений з дослідження внаслідок. *Висновок* Лікування пацієнтів

дитячого віку препаратом таліглюцераза альфа протягом 12 місяців було пов'язане з покращенням за основними показниками патологічних проявів хвороби Гоше, включаючи органомегалію та гематологічні розлади, порівняно з вихідним рівнем. Збільшення зросту, ваги та кісткового віку також спостерігали паралельно з покращенням за пов'язаними з захворюванням біомаркерами — активністю хітотриозидази та SCL18. Після 12 місяців лікування таліглюцераза альфа якість життя обох дітей, а також їх батьків/опікунів, зростає. Профіль безпеки таліглюцераза альфа при застосуванні для лікування дітей узгоджувався з попередніми даними щодо застосування ЕЛЕЛІСО у клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів. В рамках цього дослідження не було виявлено нових відомостей щодо безпеки препарату.

2. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. Gregory M. Pastores, Milan Petakov, Pilar Giraldo et al. Blood Cells, Molecules and Diseases 53 (2014) 253–260

Фаза 3, багатоцентрове, відкрите, 9-місячне дослідження оцінки безпеки та ефективності переходу на таліглюцеразу альфа у дорослих та педіатричних хворих з ХГ, які отримували іміглюцеразу принаймні в останні 2 роки.

11 центрів проведення дослідження в 9 країнах (Австралія, Канада, Німеччина, Ізраїль, Сербія, Іспанія, Великобританія, США та Сінгапур) з залученням 26 дорослих та 5 дітей. Дитяча популяція: 4 пацієнти належали до європеїдної раси, ще один походив з азіатсько-тихоокеанського регіону. Середній вік учасників становив 13 рік (діапазон від 6 до 16 років). Співвідношення учасників чоловічої та жіночої статі складало 3:2, і 3 пацієнти мали неєврейське походження. Середня доза таліглюцераза альфа складала 42,0 од/кг (діапазон 26-60 од/кг).

Початкова в/в доза таліглюцерази альфа, яку вводили пацієнтам, була еквівалентна дозі іміглюцерази, яку отримував цей пацієнт. Подальше збільшення дози таліглюцераза альфа до максимуму у 60 од/кг дозволялось в ситуаціях, коли у пацієнта мало місце погіршення перебігу хвороби Гоше відповідно до визначених у протоколі критеріїв. Внутрішньовенні введення досліджуваного препарату проводились один раз на два тижні протягом 9 місяців. У якості контрольних даних для цього дослідження виступає попередній клінічний стан пацієнта під час лікування іміглюцеразою. Наприкінці періоду лікування тривалістю 9 місяців пацієнтам, які відповідали

критеріям включення, пропонували взяти участь у розширеному дослідженні. Наприкінці 9 місяця лікування таліглюцеразою альфа стан всіх 5 дітей залишався клінічно стабільним, рівні гемоглобіну та тромбоцитів наприкінці дослідження не виходили за межі діапазонів очікуваних значень. Середній об'єм селезінки від вихідного рівня до 9 місяця зменшився (як у %, так і у числових значеннях). Середній об'єм печінки від вихідного рівня до 9 місяця збільшився на 2,4 %, але при вираженні у числових значеннях об'єм печінки зменшився на 4,0 %. Що стосується даних про активність біомаркерів, то після 9 місяців лікування таліглюцераза альфа у одного пацієнта мало місце зниження на >40%, а у двох інших — зниження на >20% від вихідного рівня за показником активності хітотриозидази, водночас у ще 2 пацієнтів спостерігалось >100% збільшення активності цього фермента. Середнє підвищення активності хітотриозидази від вихідного рівня спостерігалось під час кожної проміжної оцінки, які проводились кожні 3 місяці. Після 9 місяців лікування таліглюцераза альфа у трьох пацієнтів спостерігали зниження активності CCL18 від вихідного рівня, у одного з цих пацієнтів зниження активності сягало >40%. У двох пацієнтів, у яких спостерігали збільшення активності хітотриозидази >100%, також спостерігали і збільшення активності CCL18 на >100% від вихідного рівня. Зростання показників активності біомаркерів у цих двох пацієнтів не впливало на параметри клінічного погіршення перебігу захворювання. У 4 з 5 пацієнтів виникло 9 небажаних явищ, всі ці явища були легкої або помірної інтенсивності та не були пов'язані з досліджуваним лікуванням. Більш того, жодне з цих небажаних явищ не було серйозним, і жоден учасник не був виведений з дослідження внаслідок небажаних явищ. *Висновки.* Стан всіх 5 пацієнтів дитячого віку за основними параметрами захворювання залишався клінічно стабільним після переведення з іміглюцерази та отримання курсу лікування таліглюцераза альфа протягом 9 місяців. Зокрема, після 9 місяців лікування таліглюцераза альфа об'єми органів та параметри крові залишались стабільними. У цих пацієнтів-дітей після переведення з іміглюцерази на таліглюцераза альфа не було виявлено ознак зростання ризиків з точки зору безпеки.

3. Безпека та ефективність ELELYSO® (taliglucerase альфа) для ін'єкцій у педіатричних хворих з типу 1 Гоше в довгостроковий результат дослідження, представленого на WORLDSymposium 2015. <http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/safety-and-efficacy-of-elelyso-taliglucerase-alfa-for-injection-in-pediatric-patients-with-type-1-gaucher-disease-in-long-term-outcome-study-presented-at-the-worldsymposium-2015>

Це дослідження, що триває, було створене таким чином, щоб провести розширену оцінку безпеки та ефективності застосування ЕЛЕЛІСО у пацієнтів дитячого віку, які отримали повний курс лікування в рамках досліджень РВ-06-002 або РВ-06-005. Пацієнти в рамках поточного дослідження продовжують отримувати в/в інфузії ЕЛЕЛІСО один раз на два тижні в тих самих дозах, що й у вихідному дослідженні. До плану дослідження у формі додатку було впроваджено забір зразків для оцінки фармакокінетики. Результати оцінки фармакокінетики препарату у пацієнтів, які отримували довгострокове лікування ЕЛЕЛІСО (протягом щонайменше 10 місяців), наведені нижче. У розширене дослідження було включено 15 пацієнтів дитячого віку, зразки крові для аналізу ФК були отримані у 11 з 15 учасників. У 4 пацієнтів зразки крові не брали, оскільки додаток до протоколу щодо забору зразків для аналізу ФК не був ухвалений Комісією з контролю за обігом лікарських засобів Південно-Африканської Республіки (3 пацієнти), у ще одному випадку (Сінгапур) батьки пацієнта відмовились підписувати інформовану згоду. Зразки отримували через 0 (до початку інфузії), 45, 70, 110, 125, 135, 150, 175, 200 та 225 хвилин після початку інфузії. Концентрацію таліглуцерази альфа у плазмі крові визначали за допомогою затвердженого методу електрохемілюмінесцентного аналізу (ЕХЛ). Дані щодо 1 пацієнта були вилучені з аналізу фармакокінетики, оскільки пацієнту виповнилось 18 років до дня забору зразків для ФК-аналізів. Вік 10 пацієнтів, дані яких було включено у аналіз ФК, коливався від 4 до 17 років, співвідношення хлопчиків до дівчаток складало 7:3. Тривалість багатократного дозування коливалась від 10 до 27 місяців. Шість з 10 пацієнтів отримували приблизно 30 од/кг (діапазон від 20 до 35 од/кг), інші 4 отримували приблизно 60 од/кг (діапазон від 48 до 60 од/кг). У всіх зразках, отриманих до виконання інфузій, концентрації були нижчими за межу кількісного визначення. У кожен момент часу отримання зразка після виконання інфузії середні концентрації таліглуцерази альфа у групі дозування 60 од/кг були вищими, ніж у групі 30 од/кг. Середні та медіанні значення C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ для групи дозування 60 од/кг також були вищими, ніж для групи 30 од/кг. Зі зростанням дози C_{max} зростав у 1,9 разів: від 1084 до 2044 нг/мл; середнє значення AUC_{0-t} збільшилось у 2,2рази, від 1336 до 2947 нг•год/мл, а середнє значення $AUC_{0-\infty}$ збільшилось у 2,2 рази, від 1349 до 2962 нг•год/мл. Результати для C_{max} , AUC_{0-t} та $AUC_{0-\infty}$ після нормалізації за дозою, вираженою у од/кг або мг/кг, вказують на лінійну залежність цих показників від дози. Середні та медіанні значення для T_{max} , K_e та $T_{1/2}$ були однаковими для обох груп дозування. Медіанне $T_{1/2}$ дорівнювало 31,9 хвилинам (діапазон від 12,9 до 56,8 хвилин) при дозі 30 од/кг та 32,5 хвилин (діапазон від 18,0 до 42,9 хвилин) при дозі 60 од/кг. Після нормалізації за вагою показники кліренсу та об'єму розподілу для груп

дозування 30 та 60 од/кг були подібними, що вказує на лінійний характер фармакокінетики препарату.

Лікування гострого кісткового кризу

Кісткові кризи можуть спричиняти сильний біль, який триває протягом декількох тижнів та часто є стійким до дії інтенсивної терапії наркотичними препаратами. Діагноз встановлюється на основі даних МРТ [16] або сканування кісток з технецієм [41]. Застосування високих доз перорального преднізолону 1 г/м² протягом двох днів з подальшим призначенням менших доз цього препарату дозволяє полегшити біль протягом декількох годин [14]; така терапія не має довгострокових побічних ефектів [16]. Нестероїдні протизапальні препарати можна призначати для лікування неспецифічного болю. Під час гострого кризу рентгенограми зазвичай є неінформативними, але через декілька тижнів на них можуть спостерігатися періостальні реакції [14].

Коментар робочої групи: В зв'язку з відсутністю ресурсів сканування кісток з технецієм в Україні не здійснюється.

Лікування пацієнтів з нейропатичною формою захворювання

Відсутні докази того, що ферментна замісна терапія, навіть у високих дозах, здатна попередити або сповільнити прогресування патології серед пацієнтів з хворобою Гоше типу II чи III [7, 57]. При типі II не рекомендується призначення ферментної замісної терапії. В таких випадках ведення хвороби полягає у застосуванні підтримуючого лікування [66]. У пацієнтів з типом II хвороби Гоше часткова спленектомія (хірургічна або шляхом тромбоемболії) може полегшити деякі симптоми [55]. Для дітей з типом III захворювання з метою корекції тяжких вісцеральних проявів рекомендовано призначення ферментної замісної терапії у мінімальній дозі 60 Од/кг протягом 2 тижнів [66]. Ферментна замісна терапія для пацієнтів з типом III хвороби Гоше затверджена не у всіх країнах світу. В Європейському Союзі і Канаді іміглюцераза показана до застосування хворим з підтвердженим діагнозом хвороби Гоше типу III, які мають клінічно суттєву анемію, тромбоцитопенію, патологію кісток, гепатомегалію чи спленомегалію. В багатьох інших країнах іміглюцераза не показана для специфічного лікування типу III хвороби Гоше. На даний момент велглюцераза-альфа дозволена до використання тільки у пацієнтів з типом I хвороби Гоше.

The Belgian Working Group on Gaucher Disease. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease. June 2004:

Таблиця 3: Дорослі із хворобою Гоше типу I: рекомендації щодо лікування в рамках ферментної замісної терапії (ФЗТ)

Тяжкий ступінь	
<p><u>Можливе коригування дози</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Поступове підвищення дози 30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно. Краще 1 раз на 2 тижні 	<p><u>Умови</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Відсутність покращень через 6 місяців після проведення ФЗТ (кожні 2 тижні внутрішньовенно) для некісткових захворювань Відсутність значних покращень відсоткового вмісту жиру у кістковому мозку (оцінка QCSI - кількісна візуалізація хімічних зсувів) через 12 місяців після проведення ФЗТ. У пацієнтів, у яких початковий відсотковий вміст жиру становить менше 23 %, цей показник має підвищитись таким чином, щоб принаймні перевищити зазначений рівень. Якщо початкове значення вже є вищим від 23 %, менше підвищення або стабілізація можуть вважатись достатніми. Відсутність зниження хітотриозидази або зниження її менше 15 % через 12 місяців після проведення ФЗТ.
<ul style="list-style-type: none"> Поступове зниження дози 30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно 	<ul style="list-style-type: none"> Через 6 і 12 місяців після оцінювання у пацієнтів, що не мають тяжких кісткових захворювань, із помітним покращенням гематологічних параметрів і гепатоспленомегалії (КТ або МРТ) У випадках тяжких кісткових захворювань через 5 років і пізніше, якщо під час діагностичного сканування виключили будь-які подальші ускладнення або було виявлено наявність значних уражень кісткової тканини
<p><u>Бісфосфонати</u> Бісфосфонати внутрішньовенно при тяжких ураженнях кісткової тканини</p>	<ul style="list-style-type: none"> Додавання бісфосфонатів внутрішньовенно рекомендується після першого року проведення ФЗТ.
Помірний ступінь	
<p>Введення: 30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно</p>	
<p><u>Можливе коригування дози</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Поступове підвищення дози 30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно 	<p><u>Умови</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Відсутність покращень через 6 місяців після проведення ФЗТ (кожні 2 тижні внутрішньовенно) для некісткових захворювань Відсутність значних покращень відсоткового вмісту жиру у кістковому мозку (оцінка QCSI) через

	12 місяців після проведення ФЗТ. У пацієнтів, у яких початковий відсотковий вміст жиру становить менше 23 %, цей показник має підвищитись таким чином, щоб принаймні перевищити зазначений рівень. Якщо початкове значення вже є вищим від 23 %, менше підвищення або стабілізація можуть вважатись достатніми.
<ul style="list-style-type: none"> Поступове зниження дози 15 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно 	<ul style="list-style-type: none"> Через 12 місяців у пацієнтів без тяжких кісткових захворювань із помітним покращенням гематологічних параметрів і гематоспленомегалії Через 5 років у пацієнтів із помірними захворюваннями кісток
Легкий ступінь	
ФЗТ не проводиться, але ретельний моніторинг є ключовим.	

* ФЗТ є стандартним методом лікування пацієнтів, які потребують лікування хвороби Гоше типу I і III. Інгібування субстрату призначене для лікування пацієнтів із хворобою Гоше легкого і помірного ступеню тяжкості, але може використовуватись тільки для лікування ДОРΟΣЛИХ пацієнтів, для яких не підходить ФЗТ.

Таблиця 4: Діти (до 18 років) із хворобою Гоше: рекомендації щодо лікування

Ненейропатичні форми у дітей¹¹	ТІ Ж, ЩО І ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ, із наступними змінами:
Тяжкий ступінь	
60 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно	Для коригування загального тяжкого уповільнення темпів зростання
Помірний ступінь	
30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно	Легке уповільнення темпів зростання
Гострі нейропатичні форми	
Існує узгоджена думка щодо відсутності лікування цієї групи, за винятком, підтримуючого лікування.	ФЗТ є безуспішним методом лікування неврологічної недостатності, яка трапляється при гострій нейропатичній формі хвороби Гоше. У цих випадках, частково – у разі тяжкого бульбарного ураження, ФЗТ може розглядатись тільки як метод полегшення вісцеральних симптомів.
Хронічні нейропатичні форми	
Одне із наступних: - 120 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно у якості довгострокової тривалої терапії - Трансплантація стовбурових клітин із	ФЗТ є ефективним і безпечним методом лікування не неврологічних симптомів у хронічній нейропатичній формі. Вплив ФЗТ на неврологічні симптоми є невизначеним.

4. МОНІТОРИНГ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРИЮВАННЯ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013):

В Додатку 2 представлені рекомендовані початкові та контрольні методи дослідження пацієнтів, що отримують та не отримують лікування. Терапевтичні цілі перелічені в Додатку 3. Слід звернути увагу, що якість життя важлива не тільки для самого пацієнта, а й для його батьків/вихователів.

Моніторинг дітей, що мають симптоми захворювання

На момент постановки діагнозу та в подальшому кожні 6 місяців необхідно виконувати медичний огляд та дослідження гематологічних показників хворого. Після досягнення терапевтичних цілей кількість та частоту проведення лабораторних тестів можна зменшити, але медичний огляд і вивчення анамнезу слід продовжувати виконувати раз на півроку.

Дослідження внутрішніх органів

У дітей з проявами симптомів захворювання кожні 12-24 місяців, залежно від тяжкості органомегалії, слід виконувати об'ємне МРТ. Після досягнення нормальних/стабільних розмірів органів МРТ можна проводити рідше. Об'ємні показники представляють у вигляді множини нормальних розмірів, розрахованих для даної маси тіла. У дітей молодшого віку проведення МРТ зазвичай потребує виконання пероральної або внутрішньовенної седації. Враховуючи дозу опромінення, комп'ютерну томографію (КТ) більше не застосовують для рутинного моніторингу стану здоров'я хворих. Через недостатню чутливість УЗД також не рекомендується до використання; виключення становить недоступність методу МРТ. Дані УЗД не слід враховувати під час прийняття рішень щодо зміни дозування препарату, оскільки навіть досвідчений лікар-рентгенолог може лише приблизно оцінити розміри органу [9, 21]. Ручне вимірювання в сантиметрах відстані нижче реберної дуги також не дає точних результатів.

Оцінка кісток скелету

Патологія кісток може спричинити виражені клінічні прояви захворювання та призвести до довгострокової інвалідності хворого [26]. Ступінь кісткової патології не завжди корелює зі збільшенням селезінки/печінки, анемією чи

тромбоцитопенією. Таким чином, оцінка скелету є обов'язковою для виконання незалежно від залучення в патологічний процес інших систем організму. Діти та підлітки віком 10-20 років, які не отримують лікування, мають більш тяжке захворювання кісток [38] та меншу щільність кісткової тканини у порівнянні з дітьми молодшого віку [59], що відображає прогресуючий характер нелікованої хвороби в дитинстві. Хоч і не у всіх дітей спостерігається остеонекроз, остеопенія та/або кісткові кризи, ці прояви хвороби можуть мати серйозні довгострокові наслідки, наприклад, компресія суглобів, переломи і хронічний біль. Спленектомія, яку широко застосовували до появи ферментної замісної терапії, має побічний ефект – погіршення стану кісткової патології через зростання накопичення макрофагів, хемокінів та цитокінів [2].

Оцінка та моніторинг впливу скелетної патології мають бути комплексними, лікар повинен регулярно відстежувати можливі кісткові кризи і кістковий біль. Під час медичного огляду оцінюють зріст дитини, діапазон руху суглобів, сколіоз та кісткові деформації. Мінеральну щільність кісткової тканини найкраще вимірювати за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДЕРА) всього тіла, поперекового відділу хребта та/або кульшових суглобів [69]. У дітей мінеральна щільність кісткової тканини має бути виражена у Z-показниках згідно віку та статі пацієнта, що потребує наявності відповідного програмного забезпечення для аналізу даних.

Загалом рентгенівські промені не достатньо чутливі для проведення моніторингу прогресування хвороби, зміни відображаються занадто пізно. При регулярному застосуванні пацієнт отримує надмірну дозу іонізуючого випромінювання.

МРТ є найбільш поширеним та прийнятним методом для відстеження патології кісткової тканини та кісткового мозку у пацієнтів з хворобою Гоше. У дуже маленьких дітей дослідження можна проводити під седацією. МРТ хребта і стегнової кістки («золотий стандарт») надає інформацію про аномальне ремоделювання, інфільтрацію кісткового мозку, остеонекроз та остеосклероз. Щоб ідентифікувати відхилення від норми, інтерпретація МРТ дитячого віку потребує знань про перетворення гемопоетичного (червоного) кісткового мозку у стегновій кістці на жировий (жовтий) [52, 67]. Інфільтрацію жовтого кісткового мозку клітинами Гоше можна спостерігати за допомогою методу візуалізації кількісного хімічного зсуву Діксона (Dixon-QCSI), спеціалізованої техніки МРТ; втім, для дітей нормативні показники не визначені, а дана методика недоступна в більшості медичних закладів. Тяжкість патології кісткового мозку, встановленої на основі даних МРТ, виражається за напівкількісною бальною системою [48].

Швидкість росту хворих (зріст та вага), які отримують лікування, слід оцінювати кожні 6 місяців. У таких пацієнтів виконують початкове МРТ (на момент постановки діагнозу), потім дослідження повторюють кожні 12 місяців, а також кожного разу при зміні дозування препарату. ДЕРА у дітей, що проходять терапію, необхідно проводити під час вихідного обстеження і далі кожні 12-24 місяці до нормалізації показників або за необхідності коригування дози; потім ДЕРА виконують кожні три роки (бажано в одному медичному центрі з використанням одного апарату).

Моніторинг стану здоров'я дітей з асимптомним перебігом хвороби Гоше

Як і у випадку з дітьми, що мають симптоми хвороби, моніторинг стану здоров'я асимптомних дітей, які були виявлені через наявність уражених рідних братів чи сестер, слід проводити кожні 6 місяців. Оскільки хворі сибси зазвичай мають схожий перебіг захворювання, додатковий контроль слід запроваджувати керуючись віком пацієнта та тяжкістю симптомів патології у старшого сібса (-ів).

У веденні хворих дітей, які були виявлені шляхом скринінгу певної спільноти, є певна дилема, особливо при невідомому генотипі або такому, що прогнозує більш легкий перебіг захворювання. Серед таких дітей симптоми хвороби Гоше можуть проявлятися в будь-якому віці або асимптомний стан зберігається протягом усього життя. В таких випадках рекомендовано проводити медичне обстеження щонайменше один раз на рік. Частота моніторингу дітей, у яких виявили хворобу під час скринінгу новонароджених, залежить від генотипу: «тяжкий» генотип потребує відстеження кожні 6 місяців; за наявності більш сприятливого генотипу, в тому числі N370S, оцінку стану слід виконувати щорічно.

Оцінка внутрішніх органів та скелету

Для моніторингу органомегалії у дітей з асимптомним перебігом захворювання доцільно використовувати метод УЗД, але тільки до моменту, коли внаслідок клінічного погіршення розглядається необхідність призначення ферментної замісної терапії. МРТ кісток слід виконувати кожні 12-24 місяці (якщо можливо), іноді для практичної зручності дослідження проводиться під седациєю. Частота ДЕРА – кожні 12 місяців, особливо за відсутності МРТ.

Моніторинг нейропатичної форми хвороби Гоше

Моніторинг пацієнтів з типом III хвороби Гоше залежить від її підтипу. Для типу IIIa акцент здійснюється на залученні в патогенез нервової системи; для типу IIIb важливіше сконцентрувати увагу на внутрішніх органах,

гематологічних та скелетних ускладненнях; тип Шс потребує ретельного контролю стану серцево-судинної системи. В доповнення до стандартних тестів, що виконуються у пацієнтів з ненеуропатичною формою хвороби Гоше, слід провести наступні дослідження: обстеження функції нервової системи, включаючи рухи очей, додаткові нейро-офтальмологічні тести, аналіз периферійного слуху, томографію мозку, ЕЕГ (електроенцефалографія) та нейро-психометрію. Корисним інструментом є затверджена модифікована шкала тяжкості захворювання, що дозволяє відстежити клінічний перебіг патології [19]. Крім того, пацієнтам з типом III хвороби Гоше слід періодично виконувати рентгенографію грудної клітки, ехокардіографію, КТ ангіографію серця або катетеризацію коронарної артерії з метою дослідження кальцифікації (і можливого атеросклерозу), а також обстеження легень з метою виявлення інтерстиціального ураження.

4. АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Міглулат (Завеска (Zavesca®, Actelion Pharmaceuticals, Швейцарія)) – пероральний препарат для дорослих пацієнтів, що зменшує вироблення субстрату глюкозилцераміду та інших глікосфінлідів. Міглулат показаний дорослим пацієнтам з I типом хвороби Гоше, що мають легкі чи помірні симптоми захворювання та яким не можна призначати ферментну замісну терапію; препарат не затверджений для лікування дітей з хворобою Гоше. У поодиноких звітах про лікування дітей з типом III хвороби Гоше повідомляють, що препарат може допомогти знизити частоту нападів судом [44]. Серед побічних ефектів відзначають периферійну нейропатію та діарею [32].

Коментар робочої групи: Станом на 01.08.2015 лікарський засіб міглулат не зареєстрований в Україні.

Альтернативний пероральний препарат для зменшення субстрату, еліглулат-тартрат (Genzyme®, Sanofi, США), специфічно інгібує вироблення глюкозилцераміду. Його дію оцінювали в клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів з хворобою Гоше типу I. У фазі II випробування спостерігали статистично значущі покращення ключових симптомів, включаючи рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів, розміри печінки і селезінки, мінеральну щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта [45, 46]. План дослідження для пацієнтів дитячого віку з хворобою Гоше, що має на меті забезпечити ефективність та безпеку застосування еліглулату серед даної популяції, знаходиться в стадії розробки.

Коментар робочої групи: Станом на 01.08.2015 лікарський засіб еліглулат-тартрат не зареєстрований в Україні.

Значні клінічні прояви захворювання та високий рівень смертності обмежують використання методу трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) у пацієнтів з хворобою Гоше I типу. Ферментна замісна терапія залишається методом лікування першої лінії, оскільки чинить високоефективний вплив на гематологічні, вісцеральні та скелетні прояви захворювання. Однак, в стабілізації неврологічних аспектів хвороби Гоше ТГСК може мати теоретичну перевагу над ферментною замісною терапією [24]. Дослідження генної терапії на тваринних моделях хвороби Гоше є перспективними, але ці випробування ще знаходяться на доклінічному етапі [23, 43].

***Коментар робочої групи:** Слід зазначити, що можливе проведення ТГСК від гістосумісних родинних донорів. На момент розробки даної адаптованої клінічної настанови в Україні відсутній досвід використання трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин при хворобі Гоше.*

Висновки. Хвороба Гоше зазвичай проявляється у дитинстві. Щоб запобігти розвитку серйозних, незворотніх ускладнень захворювання, діти з симптомним та асимптомним перебігом потребують виконання ретельного і регулярного моніторингу стану здоров'я. Дітям з наявністю симптомів необхідно призначати ферментну замісну терапію. У цих переглянутих рекомендаціях розширили групу дітей з хворобою Гоше, яких слід обстежувати через регулярні інтервали часу. Були включені діти з нейропатичною формою захворювання та з патологією, що знаходиться в досимптомному періоді. На основі покращеного розуміння природного перебігу хвороби Гоше в дитячому віці та даних довготривалого спостереження результатів і наслідків ферментної замісної терапії розроблені рекомендації щодо проведення додаткової оцінки стану кісток (вимірювання мінеральної щільності кісткової тканини через високу розповсюдженість низької щільності кісток) і росту дітей. Також були зазначені принципи коригування дози терапії.

Подяка. Фінансування зібрання, на якому були створені ці рекомендації, здійснювалося необмеженим грантом Genzyme Corporation. Genzyme також надала медичну письмову підтримку від Fransvan Huizen, доктора філософії, та Lisa Underhill, магістра наук Міжнародного медичного відділу. Genzyme не мала визначальної ролі у розробці даних рекомендацій чи прийнятті рішень щодо подання рукопису публікації. Усі погляди та інструкції з лікування є виключно авторськими.

Конфлікт інтересів. Paige Kaplan отримав гранти та гонорари від Genzyme. Hagit N. Baris отримав гранти та гонорари від Genzyme. Linda De Merlier отримала винагороду від Genzyme. Maja Di Rocco отримав винагороду від Genzyme і Actelion. Amal El Beshlawy отримав винагороду від Genzyme. Martina Huemer отримала гонорари спікера від Genzyme. Ana Maria Martins отримала підтримку для відвідування конгресу і гонорари в якості консультанта від Genzyme. Ioana Nascu отримала винагороду від Genzyme. M. Rohrbach отримав необмежені гранти та/або гонорар від Actelion, Genzyme та Shire. Lynne Steinbach отримала винагороду від Genzyme. Ian J. Cohen отримав грант і гонорари від Genzyme.

Список літератури:**Джерело: Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013):**

1. Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J (2008) Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 122:1182–1190
2. Ashkenazi A, Zaizov R, Matoth Y (1986) Effect of splenectomy on destructive bone changes in children with chronic (Type I) Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 145:138–141
3. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, Harris CM, Kaplan P, McHugh K, Mengel E, Vellodi A (2004) Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 163:67–75
4. Bembi B, Ciana G, Mengel E, Terk MR, Martini C, Wenstrup RJ (2002) Bone complications in children with Gaucher disease. *Br J Radiol* 75(Suppl 1):A37–A44
5. Beutler E, Grabowski G (2006) Gaucher disease. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 3635–3668
6. Bodamer OA, Hung C (2010) Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* 160:600–604
7. Bove KE, Daugherty C, Grabowski GA (1995) Pathological findings in Gaucher disease type 2 patients following enzyme therapy. *Hum Pathol* 26:1040–1045
8. Chang KL, Hwu WL, Yeh HY, Lee NC, Chien YH (2009) CCL18 as an alternative marker in Gaucher and Niemann-Pick disease with chitotriosidase deficiency. *Blood Cells Mol Dis* 44:38–40
9. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ (2004) Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 144:112–120
10. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ, Zimran A (2000) The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 160:2835–2843
11. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ (2007) The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 71:205–211
12. Cohen IJ (2003) Gaucher's disease. *Haema* 6:262–263
13. Cohen IJ, Katz K, Kornreich L, Horev G, Frish A, Zaizov R (1998) Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crises in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 24:296–302
14. Cohen IJ, Kornreich L, Mekhmandarov S, Katz K, Zaizov R (1996) Effective treatment of painful bone crises in type I gaucher's disease with high dose prednisolone. *Arch Dis Child* 75:218–222

15. Cohen IJ, Yaniv I, Baris H (2010) Diagnosis of severe type 1 Gaucher's disease before irreversible damage occurs: is HDL cholesterol the answer? *Br J Haematol* 150:118–119
16. Cohen IJ, Zaizov R (1998) Reply to a commentary By Elstein et al. On the paper by Cohen, Ij Et Al - *Bcmd* 24–296–302, 1998. *Blood Cells Mol Dis* 24:306–308
17. Cox TM, Schofield JP (1997) Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol* 10:657–689
18. Davies EH, Mengel E, Tylki-Szymanska A, Kleinotiene G, Reinke J, Vellodi A (2011) Four-year follow-up of chronic neuronopathic Gaucher disease in Europeans using a modified severity scoring tool. *J Inherit Metab Dis* 34:1053–1059
19. Davies EH, Mengel E, Tylki-Szymanska A, Kleinotiene G, Reinke J, Vellodi A (2011) Four-year follow-up of chronic neuronopathic Gaucher disease in Europeans using a modified severity scoring tool. *J Inherit Metab Dis*
20. El-Beshlawy A, Ragab L, Youssry I, Yakout K, El-Kiki H, Eid K, Mansour IM, Abd El-Hamid S, Yang M, Mistry PK (2006) Enzyme replacement therapy and bony changes in Egyptian paediatric Gaucher disease patients. *J Inherit Metab Dis* 29:92–98
21. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A (2000) Withdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Br J Haematol* 110:488–492
22. Elstein D, Cohn GM, Wang N, Djordjevic M, Brutaru C, Zimran A (2011) Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 46:119–123
23. Enquist IB, Nilsson E, Ooka A, Mansson JE, Olsson K, Ehinger M, Brady RO, Richter J, Karlsson S (2006) Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:13819–13824
24. Erikson A (2001) Remaining problems in the management of patients with Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 24(Suppl 2):122–126, discussion 187–128
25. Goker-Alpan O, Lopez G, Vithayathil J, Davis J, Hallett M, Sidransky E (2008) The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations. *Arch Neurol* 65:1353–1357
26. Grabowski G, Beutler E (2010) Gaucher disease. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W et al (eds) *The online metabolic and molecular basis of inherited diseases* (www.ombid.com). McGraw-Hill, New York
27. Grabowski G, Kolodny E, Weinreb N, Rosenbloom B, Prakash-Cheng A, Kaplan P, Charrow J, Pastores G, Mistry P (2006) Gaucher disease: phenotypic and genetic variation. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W et al (eds) *The online metabolic and molecular basis of inherited diseases* (www.ombid.com). McGraw-Hill, New York
28. Grabowski GA (2008) Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 372:1263–1271
29. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Harris CM, Kaplan P, Mengel E, Pocovi M, Vellodi A (2004) Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 163:58–66
30. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, Parker C, Schiffmann R, Hill SC, Brady RO (1995) Enzyme therapy in type 1

- Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 122:33–39
31. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E (2011) Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis* 46:75–84
32. Hollak CE, Hughes D, van Schaik IN, Schwierin B, Bembi B (2009) Miglustat (Zavesca) in type 1 Gaucher disease: 5-year results of a post-authorisation safety surveillance programme. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18:770–777
33. Hollak CE, Levi M, Berends F, Aerts JM, van Oers MH (1997) Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *Br J Haematol* 96:470–476
34. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM (1994) Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 93:1288–1292
35. Horowitz M, Pasmanik-Chor M, Borochoowitz Z, Falik-Zaccari T, Heldmann K, Carmi R, Parvari R, Beit-Or H, Goldman B, Peleg L, Levy-Lahad E, Renbaum P, Legum S, Shomrat R, Yeger H, Benbenisti D, Navon R, Dror V, Shohat M, Magal N, Navot N, Eyal N (1998) Prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Israeli Ashkenazi Jewish population. *Hum Mutat* 12:240–244
36. Hruska KS, Goker-Alpan O, Sidransky E (2006) Gaucher disease and the synucleinopathies. *J Biomed Biotechnol* 2006:78549
37. Jeong SY, Park SJ, Kim HJ (2011) Clinical and genetic characteristics of Korean patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 46:11–14
38. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD (2006) The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:603–608
39. Kaplan P, Mazur A, Manor O, Charrow J, Esplin J, Gribble TJ, Wappner RS, Wisch JS, Weinreb NJ (1996) Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr* 129:149–153
40. Katz K, Cohen IJ, Ziv N, Grunebaum M, Zaizov R, Yosipovitch Z (1987) Fractures in children who have Gaucher disease. *J Bone Joint Surg Am* 69:1361–1370
41. Katz K, Mechlis-Frishi S, Cohen IJ, Horev G, Zaizov R, Lubin E (1991) Bone scans in the diagnosis of bone crisis in patients who have Gaucher disease. *J Bone Joint Surg Am* 73:513–517
42. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z, Galatzer A, Phillip M, Yaniv Y, Cohen IJ (2000) Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J* 2:158–163
43. Kim EY, Hong YB, Lai Z, Kim HJ, Cho YH, Brady RO, Jung SC (2004) Expression and secretion of human glucocerebrosidase mediated by recombinant lentivirus vectors in vitro and in vivo: implications for gene therapy of Gaucher disease. *Biochem Biophys Res Commun* 318:381–390
44. Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, Flodrops H, Tari S, Gourfinkel-An I, Mathieu S, Belmatoug N, Billette de Villemeur T, Mignot C (2011) A French experience of type 3 Gaucher disease: phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. *Brain Dev* 33:131–139

45. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, Phillips M, Pastores GM, Rosenthal DI, Kaper M, Singh T, Puga AC, Bonate PL, Peterschmitt MJ (2010) A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood* 116:893–899
46. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, Phillips M, Pastores GM, Kamath RS, Rosenthal DI, Kaper M, Singh T, Puga AC, Peterschmitt MJ (2010) Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood* 116:4095–4098
47. Maas M, Hangartner T, Mariani G, McHugh K, Moore S, Grabowski GA, Kaplan P, Vellodi A, Yee J, Steinbach L (2008) Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol* 37:185–188
48. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, den Heeten GJ (2003) Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging—initial experience. *Radiology* 229:554–561
49. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF (1999) Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama* 281:249–254
50. Mistry PK, Liu J, Yang M, Nottoli T, McGrath J, Jain D, Zhang K, Keutzer J, Chuang WL, Mehal WZ, Zhao H, Lin A, Mane S, Liu X, Peng YZ, Li JH, Agrawal M, Zhu LL, Blair HC, Robinson LJ, Iqbal J, Sun L, Zaidi M (2010) Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:19473–19478
51. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T (2011) Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis* 46:66–72
52. Moore SG, Dawson KL (1990) Red and yellow marrow in the femur: age-related changes in appearance at MR imaging. *Radiology* 175:219–223
53. Muller KB, Rodrigues MD, Pereira VG, Martins AM, D'Almeida V (2010) Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples—a Brazilian experience. *Diagn Pathol* 5:65
54. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymanska A (2004)

Джерело: A reappraisal of Gaucher disease – Diagnosis and disease management algorithms. American Journal of Hematology (2010):

1. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. pp 3635–3668.
2. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, et al. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology* 2005;10:151–156.
3. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: Clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10:657–689.

4. Grabowski GA. Gaucher disease: Gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test* 1997;1:5–12.
5. Horowitz M, Pasmanik-Chor M, Borochowitz Z, et al. Prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Israeli Ashkenazi Jewish population. *Hum Mutat* 1998;12:240–244.
6. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160:2835–2843.
7. Mistry P, Germain DP. Phenotype variations in Gaucher disease. *Rev Med Interne* 2006;27(Suppl 1):S3–S10.
8. Mistry PK, Sadan S, Yang R, et al. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: The need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007;82:697–701.
9. Taddei TH, Kacena KA, Yang M, et al. The under-recognized progressive nature of N370S Gaucher disease and high risk of cancer in 403 patients. *Am J Hematol* 2009;84:208–214.
10. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:603–608.
11. Zimran A, Kay A, Gelbart T, et al. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:337–353.
12. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: A report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113:112–119.
13. Weinreb N, Barranger J, Packman S, et al. Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet* 2007;71:576–588.
14. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 2007;22:119–126.
15. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007;71:205–211.
16. Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, et al. 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. *Clin Genet* 2008;73:430–440.
17. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, et al. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: Effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol* 2009;147:561–570.
18. Elstein D, Cohn GM, Wang N, et al. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2010 Aug 18. [Epub ahead of print]

19. US National Institutes of Health. NCT01132690: A Safety and Efficacy Study of Two Dose Levels of Taliglucerase Alfa in Pediatric Subjects With Gaucher Disease; NCT00712348: Switchover Trial From Imiglucerase to Plant Cell Expressed Recombinant Human Glucocerebrosidase; NCT00376168: A Phase III Trial to Assess the Safety and Efficacy of Plant Cell Expressed GCD in Patients With Gaucher Disease; NCT00962260: Expanded Access Trial of Plant Expressed Recombinant Glucocerebrosidase (prGCD) in Patients With Gaucher Disease. Available at: <http://clinicaltrials.gov>. Last accessed Oct 2010.
20. Zavesca Summary of Product Characteristics Accessible at: http://www.actelion.com/documents/corporate/smpc_pils/Zavesca_SmPC.pdf. Last accessed October 2010.
21. Weinreb NJ, Barranger JA, Charrow J, et al. Guidance on the use of miglustat for treating patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2005;80:223–229.
22. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood* 2010;116:893–899.
23. Lukina E, Watman N, Avila Arreguin E, et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: Two-year results of a Phase 2 study. *Blood*. 2010 Aug 16. [Epub ahead of print]
24. Mistry P, Germain DP. Therapeutic goals in Gaucher disease. *Rev Med Interne* 2006;27(Suppl 1):S30–S38.
25. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol* 2007;138:676–686.
26. Scott SA, Edelmann L, Liu L, et al. Experience with carrier screening and prenatal diagnosis for sixteen Ashkenazi Jewish genetic diseases. *Hum Mutat*. 2010 Jul 29. [Epub ahead of print]
27. Lee RE. The pathology of Gaucher disease. In: Desnick RJ, Grabowski GA, editors. *Gaucher Disease: A Century of Delineation and Research*. New York, NY: Alan R Liss Inc.; 1982. pp 177–217.
28. Shiran A, Brenner B, Laor A, Tatarsky I. Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer* 1993;72:219–224.
29. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, et al. Gaucher disease and cancer incidence: A study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005;105:4569–4572.
30. Zimran A, Liphshitz I, Barchana M, et al. Incidence of malignancies among patients with type I Gaucher disease from a single referral clinic. *Blood Cells Mol Dis* 2005;34:197–200.
31. de Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36:53–58.
32. Hughes DA. Enzyme, substrate and myeloma in Gaucher disease. *Amer J Hematol* 2009;84:199–201.
33. Israel National Cancer Registry (Israel). Available at: <http://www.health.gov.il/pages/default.asp?maincat522>. Cancer Statistics. Last accessed October 2010.
34. Kadir RA, Kingman CE, Chi C, et al. Screening for factor XI deficiency amongst pregnant women of Ashkenazi Jewish origin. *Haemophilia* 2006;12:625–628.

35. Costello R, O'Callaghan T, Serbahoun G. Gaucher disease and multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:1365–1368.
36. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41(4 Suppl 5):4–14.
37. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:319–336.
38. Stein P, Malhotra A, Haims A, et al. Focal splenic lesions in type I Gaucher disease are associated with poor platelet and splenic response to macrophage-targeted enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Aug 4. [Epub ahead of print]
39. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, et al. Gaucher disease: Recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998;158:1754–1760.
40. Sidransky E. Gaucher disease: Complexity in a “simple” disorder. *Mol Genet Metab* 2004;83:6–15.
41. Shenjere P, Roy A, Eyden B, Banerjee SS. Pseudo-Gaucher cells in multiple myeloma. *Int J Surg Pathol* 2008;16:176–179.
42. Saito T, Usui N, Asai O, et al. Pseudo-Gaucher cell proliferation associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Hematol* 2007;85:350–353.
43. BuÈsche G, Majewski H, Schluer J, et al. Frequency of pseudo-Gaucher cells in diagnostic bone marrow biopsies from patients with Ph-positive chronic myeloid leukaemia. *Virchows Arch* 1997;430:139–148.
44. Links TP, Karrenbeld A, Steensma JT, et al. Fatal respiratory failure caused by pulmonary infiltration by pseudo-Gaucher cells. *Chest* 1992;101:265–266.
45. Dunn P, Kuo MC, Sun CF. Pseudo-Gaucher cells in mycobacterial infection: A report of two cases. *J Clin Pathol* 2005;58:1113–1114.
46. Bain BJ, Lee L. Pseudo-Gaucher cells in sickle cell anemia. *Amer J Hematol* 2010;85:435.
47. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, et al. Gaucher disease type 1: Revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004;41(4 Suppl 5):15–22.
48. Aerts JM, Breemen MJ, Bussink AP, et al. Biomarkers for lysosomal storage disorders: Identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease. *Acta Paediatr Suppl* 2008;97:7–14.
49. Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol* 2010;85:472–476.
50. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, et al.;International Collaborative Gaucher Group U.S. Regional Coordinators. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med* 2005;7:105–110.
51. Di Rocco M, Giona F, Carubbi F, et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica* 2008;93:1211–1218.
52. Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, et al. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genet Med* 2010;12:44–51.

53. Davies EH, Surtees R, DeVile C, et al. A severity scoring tool to assess the neurological features of neuronopathic Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:768–782.
54. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:660–664.
55. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol* 2008;83:896–900.
56. Weinreb N, Taylor J, Cox T, et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase. *Amer J Hematol* 2008;83:890–895.
57. Grabowski G, Kacena K, Hollak CE, et al. Dose-response relationships for enzyme replacement therapy with imiglucerase/algucerase in patients with Gaucher disease type 1. *Genet Med* 2009;11:92–100.
58. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: Genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab* 2002;77:91–98.
59. Amato D, Stachiw T, Clarke JT, Rivard GE. Gaucher disease: Variability in phenotype among siblings. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:659–669.
60. Goker-Alpan O, Hruska KS, Orvisky E, et al. Divergent phenotypes in Gaucher disease implicate the role of modifiers. *J Med Genet* 2005;42:e37.
61. Bultron G, Kacena K, Pearson D, et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:167–173.
62. Goker-Alpan O, Lopez G, Vithayathil J, et al. The spectrum of Parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations. *Arch Neurol* 2008;65:1353–1357.
63. Aharon-Peretz J, Badarny S, Rosenbaum H, et al. Mutations in the glucocerebrosidase gene and Parkinson disease: Phenotype-genotype correlation. *Neurology* 2005;65:1460–1461.
64. Elleder M. Glucosylceramide transfer from lysosomes—The missing link in molecular pathology of glucosylceramidase deficiency: A hypothesis based on existing data. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:707–715.
65. Torloni MR, Franco K, Sass N. Gaucher's disease with myocardial involvement in pregnancy. *Sao Paulo Med J* 2002;120:90–92.
66. Capablo JL, Saenz de Cabezon A, Fraile J, et al. Spanish Group on Gaucher disease. Neurological evaluation of patients with Gaucher disease diagnosed as type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:219–222.
67. Stone DL, Carey WF, Christodoulou J, et al. Type 2 Gaucher disease: The collodion baby phenotype revisited. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F163–F166.
68. Mistry PK, Liu J, Yang M, et al. GBA1 deficiency in the mouse recapitulates Gaucher disease displaying system-wide cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proc Natl Acad Sci USA*, in press.
69. McEachern KA, Nietupski JB, Chuang WL, et al. AAV8-mediated expression of glucocerebrosidase ameliorates the storage pathology in the visceral organs of a mouse model of Gaucher disease. *J Gene Med* 2006;8:719–729.
70. Mu TW, Ong DS, Wang YJ, et al. Chemical and biological approaches synergize

to ameliorate protein-folding diseases. *Cell* 2008;134:769–781.

71. McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, et al. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007;91:259–267.

72. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Gaucher and Niemann-Pick diseases—Enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta* 2002;317: 191–197.

73. Olivova P, Cullen E, Titlow M, et al. An improved high-throughput dried blood spot screening method for Gaucher disease. *Clin Chim Acta* 2008;398:163–164.

Джерело: The Belgian Working Group on Gaucher Disease. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease. June 2004:

1. Beutler and Grabowski (2001) Gaucher disease. In : *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York : Mc Graw-Hill, 3635-3668

2. Brady et al (1966) Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase-cleaving enzyme in Gaucher's disease. *J Clin Invest* 45:1112-1115

3. Rolfs et al (2000) Epidemiologic data in M. Gaucher disease in the Caucasian population- usage of a simple ELISA-detection based PCR-format for the screening of the most frequent mutations. *Biotechniques*.

4. Goldblatt J (1988) Type I Gaucher disease. *J Med Genet* 25:415-418 5. Zimran et al (1991) High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 49:855-859

6. Weinreb et al (2002) Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment : a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 113:112-119

7. Niederau et al (2001) Diagnosis and therapy of Gaucher disease. Current recommendations of German Therapy centers in the year 2000 (article in German) *Med Klin (Munich)* 96:32-39

8. Maas et al. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher disease : fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging (Dixon QCSI) is a valid parameter. *Am J Radiol* 2002; 179:961-965

9. Summary of Product Characteristics Miglustat (2002)

10. The Advisory Council to the European Working Group on Gaucher Disease (EWGGD) (2003). The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (Miglustat) in the management of the type I (non-neuronopathic) Gaucher disease : A position statement. *J. Inher. Metab. Dis.* 26 (2003) 513-526

11. Baldellou et al (2004). Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur. J. Pediatr.* 2004 Feb; 163 (2): 67-75

12. Summary of Product Characteristics Cerezyme® (2003) 13. Vellodi et al (2001). Management of neuronopathic Gaucher disease : A European consensus. *J. Inher. Metab. Dis.* 24 (2001) 319-327

Додаток 1

A reappraisal of Gaucher disease – Diagnosis and disease management algorithms. American Journal of Hematology (2010)

Випадок 1

11-річна дівчинка страждала від болю в спині і була змушена носити корсет протягом декількох тижнів. Надалі не проводилося жодних медичних обстежень. У 26 років у неї діагностували хворобу Гоше (гомозиготна мутація N370S) шляхом сімейного скринінгу після виявлення цього захворювання в її сестри. У пацієнтки спостерігалася легка спленомегалія, гемоглобін 13,0 г/дл, тромбоцити 135000/мкл. Залучення в патологічний процес кісток скелету не розглядали. На момент постановки діагнозу пацієнтку запевнили, що вона має легку асимптоматичну форму хвороби Гоше типу I, що не потребує подальшого спостереження. Через чотири роки зафіксований гострий початок важкого кісткового кризу в лівій стегновій кістці (рис. 8). Результати досліджень показали рівень гемоглобіну 10,3 г/дл, тромбоцитів 121000/мкл, об'єм печінки $1,4 \times N$, об'єм селезінки $7,5 \times N$. Рентгенологічні зображення продемонстрували застарілий аваскулярний некроз та компресійний перелом хребця T7 (місце болю в спині у дитинстві). МРТ дослідження показало гострий аваскулярний некроз лівої стегнової кістки та кульшового суглоба. Також пацієнтка страждала на остеопороз (показник двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДЕРА) 22,8 (норма від 11 до 21)). У віці 30 років їй було призначено ферментну терапію. В 35 років виконана заміна лівого кульшового суглоба.

Коментар: в дитинстві не проведено обстеження з приводу болю в спині внаслідок аваскулярного некрозу. Після встановлення діагнозу хвороби Гоше шляхом сімейного скринінгу в дорослому віці не була виявлена супутня патологія кісток через підвищену увагу до гематологічних параметрів та симптомів з боку селезінки/печінки, що вказували на легку форму захворювання.

Випадок 2

20-річній жінці проводили обстеження з приводу хронічного захворювання печінки, на яке вказувала гепатоспленомегалія та підвищений рівень печінкових ферментів. Дослідження показали негативний результат, пацієнтці виконали спленектомію. В дитинстві жінка страждала на хронічний біль у кістках, що був розцінений як остеомієліт. У віці 26 років їй встановлено

діагноз криптогенний цироз печінки. У 56 років зафіксовано появу важкої анемії та випадки крововиливів через тромбоцитопенію. В результаті дослідження кісткового мозку виявили майже повне заміщення органу клітинами Гоше. Діагноз хвороби Гоше типу I підтверджений за допомогою аналізу глюкоцереб्रोїдази лейкоцитів. В ході клінічного обстеження ідентифіковано хронічне холестатичне захворювання печінки та початкову стадію недостатності кісткового мозку.

Коментар: протягом 38 років пацієнтці з прогресуючим захворюванням кісток, печінки та ураженням кісткового мозку не було встановлено правильного діагнозу.

Випадок 3

Під час чергового медичного огляду у 30-річного чоловіка походження ашкеназі було виявлено гіполіпідемію (загальний холестерин 89 мг/дл; ЛПНЩ ХС 42 мг/дл; ЛПВЩ ХС 29 мг/дл) та гіперферитинемію (1041 нг/мл). Кількість гемоглобіну 16,1 г/л, лейкоцитів 7,800 мл, тромбоцитів 148,000 мл і білірубину 1.23 мг/дл. В сімейному анамнезі у дядьки пацієнта спостерігався ранній початок хвороби Паркінсона. В біопсії печінки виявлено клітини Гоше (рис. 9). Діагноз хвороби Гоше типу I підтверджений шляхом аналізу низької активності кислоти б-глюкозидази в лейкоцитах крові та гомозиготної мутації N370S. В подальших дослідженнях ідентифіковано спленомегалію та остеопенію.

Коментар: у 30-річного чоловіка діагноз хвороби Гоше встановлений на основі результатів біопсії печінки, виконаної при підозрі на наявність гемохроматозу. Гіперферитинемія та гіполіпідемія є поширеними ознаками хвороби Гоше.

Випадок 4

У 72-річного хворого протягом 12 років виконували моніторинг стану тяжкої тромбоцитопенії, що була діагностована як імунна тромбоцитопенічна пурпура (ІТП). Пацієнт отримував стероїди, при цьому належного терапевтичного ефекту не спостерігали. В анамнезі чоловік мав травму коліна, після чого з'явився біль у кульшовому суглобі, який вважали наслідком попередньої травми. Хворого госпіталізували до лікарні з приводу шлунково-кишкової кровотечі. В результаті подальшого обстеження виявили спленомегалію, прогресуючий аваскулярний некроз кульшового суглобу та остеопороз. В біопсії кісткового мозку ідентифіковано клітини Гоше.

Коментар: помилковий діагноз ІТП призвів до зайвої необхідності постійного призначення терапії кортикостероїдами і до появи в результаті аваскулярного некрозу та остеопорозу.

Випадок 5

Лікар-гастроентеролог проводив консультацію 56-річного чоловіка з приводу шлунково-кишкових симптомів, які були проявами гострого гепатиту А. При цьому у пацієнта спостерігалася непропорційна гепатоспленомегалія. В біопсії печінки та кісткового мозку ідентифіковано клітини Гоше. Діагноз підтверджений шляхом аналізу низької активності кислої β -глюкозидази у лейкоцитах крові. При подальшому обстеженні виявлена характерна спленомегалія, рівень тромбоцитів 85 000 (L, підвищена хітотриозидаза, нормальний рівень гемоглобіну та остеопенія).

Коментар: хвороба Гоше може проявлятися у вигляді шлунково-кишкових симптомів. У цього 56-річного пацієнта з гострим гепатитом А та супутньою гепатоспленомегалією лише за допомогою первинного обстеження абдомінальної ділянки і відповідних аналізів можна припустити наявність хвороби Гоше та уникнути виконання біопсії печінки і кісткового мозку. Обидві процедури у даного хворого супроводжуються високим ризиком кровотечі.

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Переглянуті мінімальні рекомендації до оцінки стану здоров'я дітей з не нейропатичною формою хвороби Гоше.

Обстеження		Усі пацієнти при первинному огляді ^a	Пацієнти з відсутністю симптомів, що не отримують ферментну замісну терапію		Пацієнти, що отримують ферментну замісну терапію, але ще не досягли терапевтичних цілей		Пацієнти, що отримують ферментну замісну терапію та вже досягли терапевтичних цілей		На момент зміни дозування або суттєвих клінічних ускладнень
			Кожні 12 місяців	Кожні 24 місяці	Кожні 6 місяців	Кожні 12 місяців	Кожні 6-12 місяців	Кожні 12-24 місяців	
	Медичний огляд, в тому числі оцінка розвитку (зріст, вага)	X	X		X		X		X
Показники крові	Гемоглобін	X	X		X		X		X
	Тромбоцити	X	X		X		X		X
	Протромбіновий час та частковий тромбoplastиновий час у хворих з кровотечами	X			X		X		X
Біохімічні показники	Хітотриозидаса/CCL18/ТРКФ/АПФ	X	X		X		X		X
Внутрішні органи	Об'єм селезінки ^b	X	X		X		X		
	Об'єм печінки ^b	X	X		X		X		
Скелет	МРТ (Т1-зважене	X		X		X		X	

	зображення хребта; T1- зважене зображення голови та стегнової кістки)								
	ДЕРА (Z-показник хребта та всього тіла)	X	X			X ^B	X		
Біль		X	X		X		X		
Якість життя	SF-36 ^d , PedsQL [65] чиKidscreenR [58]	X	X		X		X		

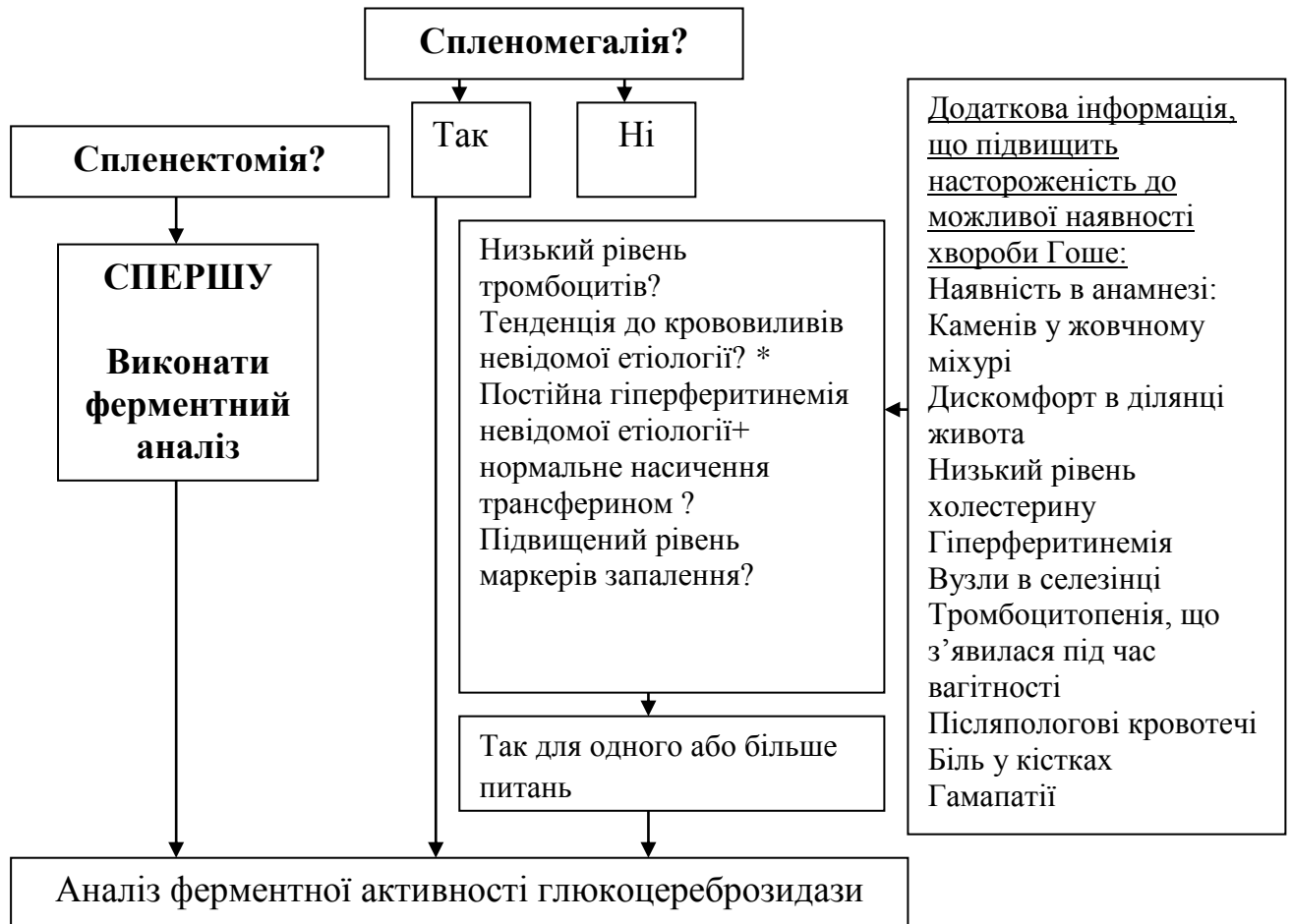
- а. Для тих параметрів оцінки, що знаходяться в межах норми під час початкового дослідження, повторну оцінку через 6 місяців проводити не треба.
- б. Розміри селезінки та печінки бажано визначати за допомогою МРТ. УЗД можна використовувати за відсутності МРТ або для отримання приблизних результатів.
- в. Кожного року до досягнення показників норми; потім для хворих, що отримують лікування, дослідження виконують кожні 3 роки. Необхідно порівнювати результати з відповідними значенням норми для віку та статі пацієнта.
- г. Коротка форма опитувальника стану здоров'я (SF-36) має обмежене застосування у маленьких дітей.

Додаток 3

A reappraisal of Gaucher disease – Diagnosis and disease management algorithms. American Journal of Hematology (2010)

Діагностичний алгоритм для пацієнтів, які мають походження з субетносу ашкеназі

Частота хвороби Гоше 1:800, онкологічних захворювань крові 1:2500



*У пацієнтів з геморагічним діатезом слід виключити такі коагулопатії, як дефіцит фактору XI, що часто зустрічається серед осіб походження ашкеназі.

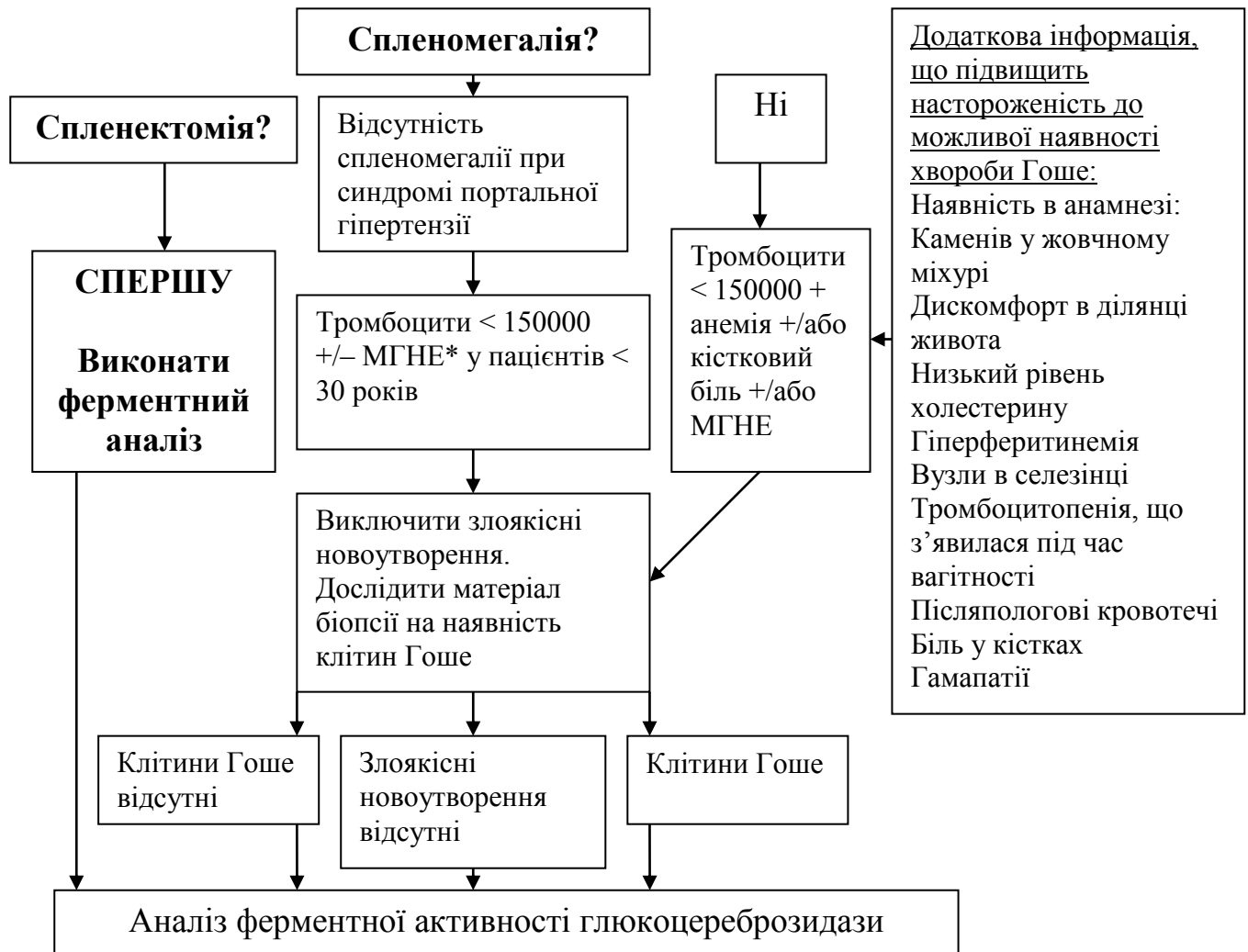
Діагноз хвороби Гоше слід розглядати у всіх осіб походження єврейського субетносу ашкеназі, що мають легку, помірну чи тяжку спленомегалію. За відсутності спленомегалії хворобу Гоше необхідно запідозрити при наявності тромбоцитопенії (навіть легкого ступеню), тенденції до кровотеч, постійної гіперферитинемії невідомої етіології з нормальним насиченням трасферином або підвищеного рівня маркерів запалення.

Додаток 4

A reappraisal of Gaucher disease – Diagnosis and disease management algorithms. American Journal of Hematology (2010)

Діагностичний алгоритм для пацієнтів, які не мають походження з субетносу ашкеназі

Частота хвороби Гоше 1:40000 – 100000. онкологічні захворювання крові 40:1000000

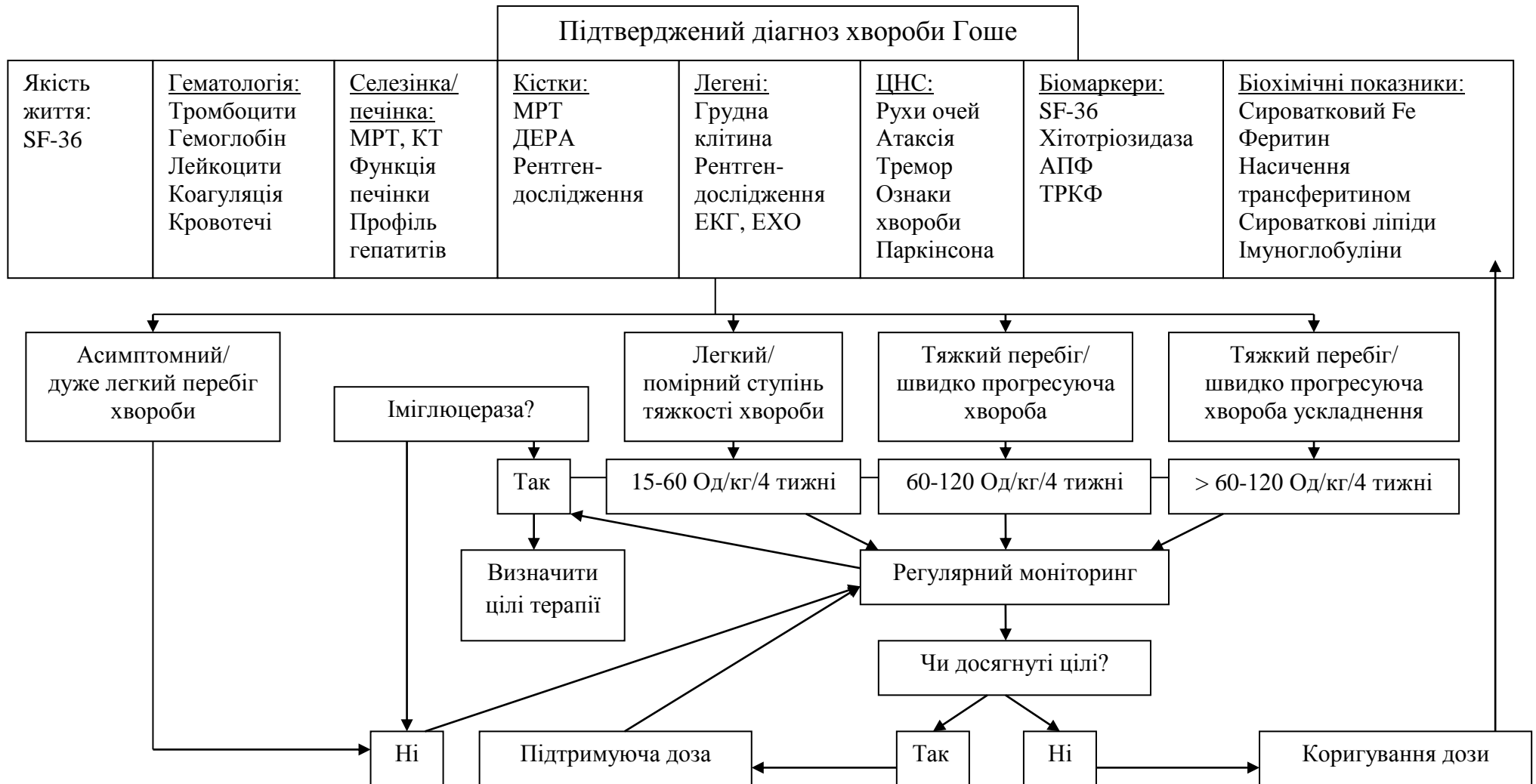


*МГНЕ – Моноклональна гамапатія невідомої етіології

В цій популяції злоякісні новоутворення є більш поширеною причиною спленомегалії, ніж хвороба Гоше. Тому при початковому обстеженні доцільно виконати біопсію кісткового мозку. Виявлення клітин Гоше в аспіраті кісткового мозку дозволить припустити хворобу Гоше, хоча злоякісні новоутворення та хвороба Гоше не є взаємовиключними. За відсутності хвороби Гоше при злоякісних захворюваннях можуть спостерігатися псевдо-клітини Гоше.

A reappraisal of Gaucher disease – Diagnosis and disease management algorithms. American Journal of Hematology (2010)

Алгоритм початкового обстеження, лікування та моніторингу пацієнтів з хворобою Гоше



Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Показання до початку ферментної замісної терапії у дітей з наявністю симптомів

Наявність одного або більше з наступних критеріїв:

- Встановлення діагнозу хвороби з наявністю симптомів до 20-річного віку
- Тяжка анемія (Hb < 8 мг/дл)
- Тяжка тромбоцитопенія (< 60000 клітин/мл)
- Лейкоцити < 3000 клітин/мл
- Симптомна патологія кісток (кісткові кризи та остеонекроз в анамнезі)
- Активна патологія кісток (може бути асимптомною)
- Зниження швидкості росту та/або затримка росту
- Затримка статевого дозрівання
- Наявність рідних братів чи сестер з тяжким перебігом захворювання, що потребують призначення ферментної замісної терапії
- Генотип, що викликає тяжкий перебіг захворювання (наприклад, наявність мутацій L444P чи D409H)
- Зріст < 5-го перцентиля або суттєве зменшення швидкості росту
- Z-показник мінеральної щільності кісткової тканини нижче 2,0 [59]
- Об'єм селезінки > 2,0 MN, об'єм печінки > 2,0 MN

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Терапевтичні цілі для дітей (адаптовано з публікації Пасторес та ін. (Pastores et al) [54])

Анемія	Підвищення рівня гемоглобіну протягом 12-24 місяців до показника >11,0 г/дл Усунення залежності від проведення переливань крові Зменшення проявів слабкості та диспное Збереження покращених показників гемоглобіну, досягнутих через 12-24 місяців лікування
Тромбоцитопенія	Підвищення рівня тромбоцитів протягом першого року лікування до показника, що дозволить запобігти появі спонтанної чи хірургічної кровотечі Помірна початкова тромбоцитопенія: в період до 1 року слід підвищити кількість тромбоцитів у 1,5-2 рази та наблизитися до нижнього показника норми через 2 роки лікування Тяжка початкова тромбоцитопенія: в період до 1 року слід підвищити кількість тромбоцитів у 1,5 рази, помірне зростання рівня повинно продовжуватися протягом 2-5 років (необхідно досягти подвоєння показника на 2 році лікування); але нормалізація значення при цьому не очікується Уникнення спленектомії Підтримка стабільного рівня тромбоцитів для усунення ризику кровотечі після досягнення максимального терапевтичного ефекту лікування
Гепатомегалія	Зменшення та підтримка розміри печінки в межах у 1,0-1,5 рази більших за норму
Спленомегалія	Зменшення розмірів печінки на 20-30 % протягом 1-2 років лікування та на 30-40 % - протягом 3-5 років терапії. Зменшення та підтримка розмірів селезінки в межах у 2-8 разів більше за норму Зменшення розмірів селезінки на 30-50 % протягом 1-2 років лікування та на 50-60 % - протягом 3-5 років терапії. Полегшення симптомів спленомегалії: здуття живота, ранне насичення їжею, нові ділянки інфаркту селезінки
Кісткова тканина	Усунення гіперспленію Полегшення або усунення кісткового болю протягом 1-2 років терапії Профілактика кісткових кризів Профілактика остеонекрозу та субхондральної компресії суглобів Покращення мінеральної щільності кісток; поліпшити кортикальну і трабекулярну МЩК протягом 2 років лікування
Ріст організму	Досягнення нормальної або, в ідеалі, максимальної кісткової маси Досягнення норми зросту відповідно до стандарту популяції протягом 3 років лікування Досягнення нормального початку статевого дозрівання

Рисунки до тексту

*Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children.
European Journal of Pediatrics (2013)*

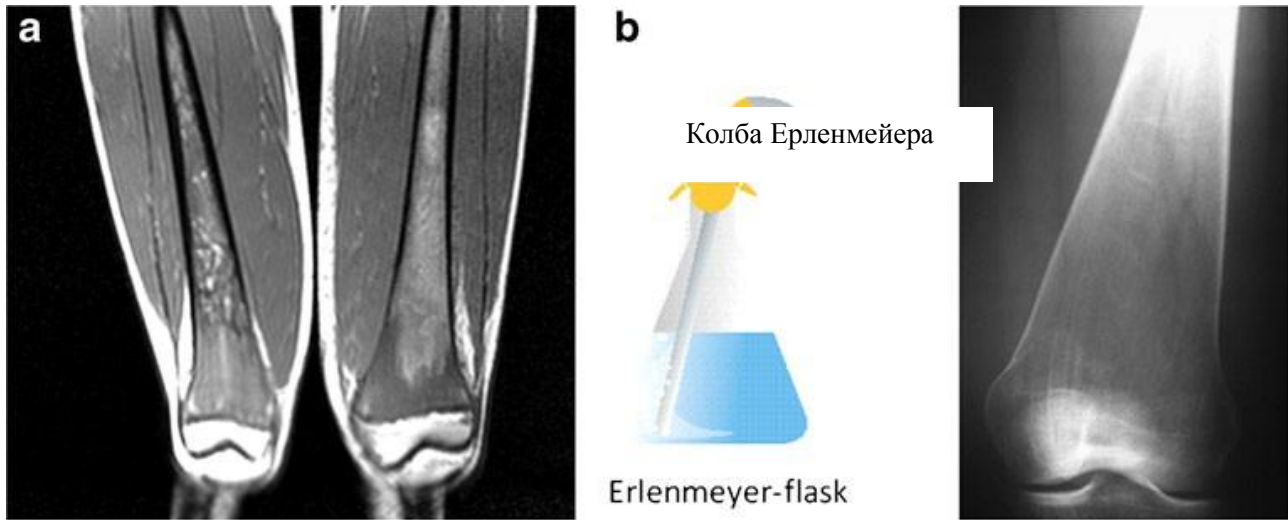


Рис.1. а. Інфільтрація кісткового мозку на зображенні МРТ. б. Колбоподібні деформації Ерленмейєра на рентгенологічному знімку.

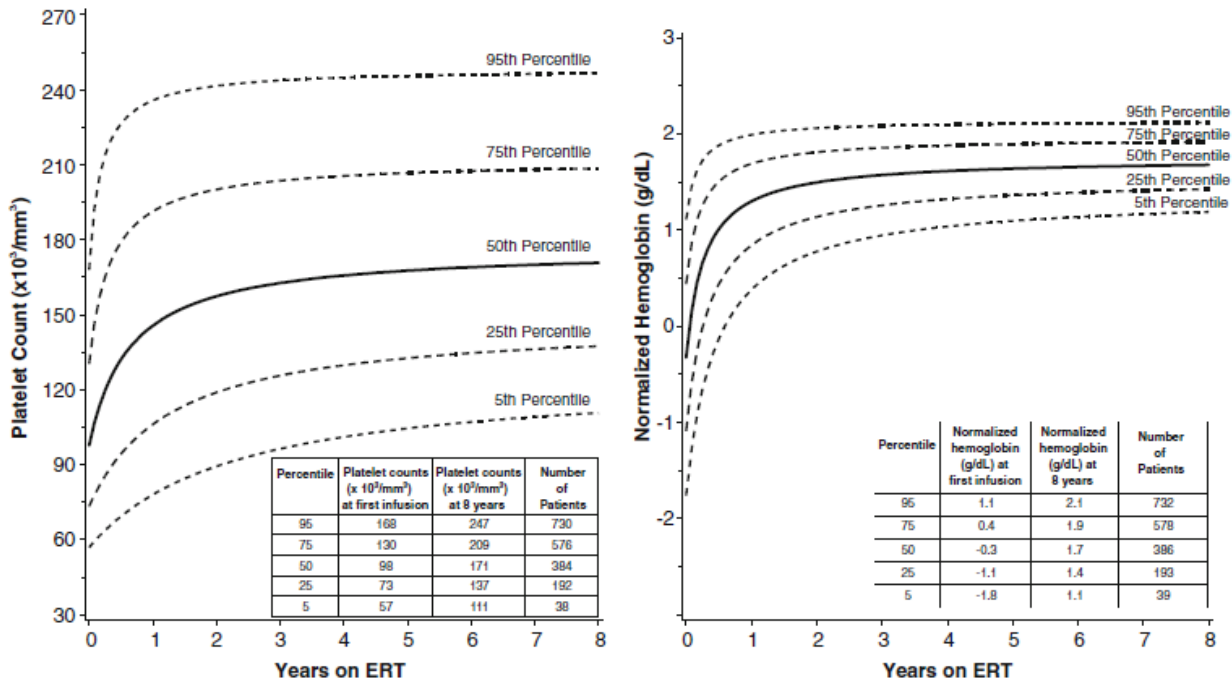


Рис. 2. Зміни рівня тромбоцитів та гемоглобіну в залежності від часу (в роках) лікування іміглюцеразою/алглюцеразою. Відтворено з дозволу Андерсон та ін. (Andersson et al) [1]. Дані 884 дітей, що залучені до Реєстру пацієнтів з хворобою Гоше, станом на 6 січня 2006 року, які мали інтактну селезінку та отримували іміглюцеразу. Дані тромбоцитів доступні від 768 пацієнтів (7991 спостережень); дані нормалізованого гемоглобіну доступні від 771 хворого (8022 спостережень). Рівні нормалізованого гемоглобіну проаналізовані в грамах на децилітр нижче нижньої межі контрольного діапазону. При цьому керувалися наступними значеннями норми, скоригованими за віком та статтю: від народження до 6 місяців, < 10,1 г/дл; від 6 місяців до 2 років, < 9,5 г/дл; > 2 - 12 років, < 10,5 г/дл; 12 років, хлопчики, < 12 г/дл; > 12 років, дівчата, < 11 г/дл.

Plateletcount, mm – кількість тромбоцитів, YearsonERT – кількість років проведення ферментної замісної терапії, Plateletcountsatfirstinfusion – кількість тромбоцитів на момент першої інфузії, Plateletcountsat 8 years – кількість тромбоцитів через 8 років, Number of patients – кількість пацієнтів, 95th percentile – 95й перцентиль, 75th percentile – 75й перцентиль, 50th percentile – 50й перцентиль, 25th percentile – 25й перцентиль, 5th percentile – 5й перцентиль, Normalizedhemoglobin (g/dL) – нормалізований гемоглобін (г/дл), Normalizedhemoglobinatfirstinfusion – нормалізований гемоглобін на момент першої інфузії, Normalizedhemoglobinat 8 years – нормалізований гемоглобін через 8 років

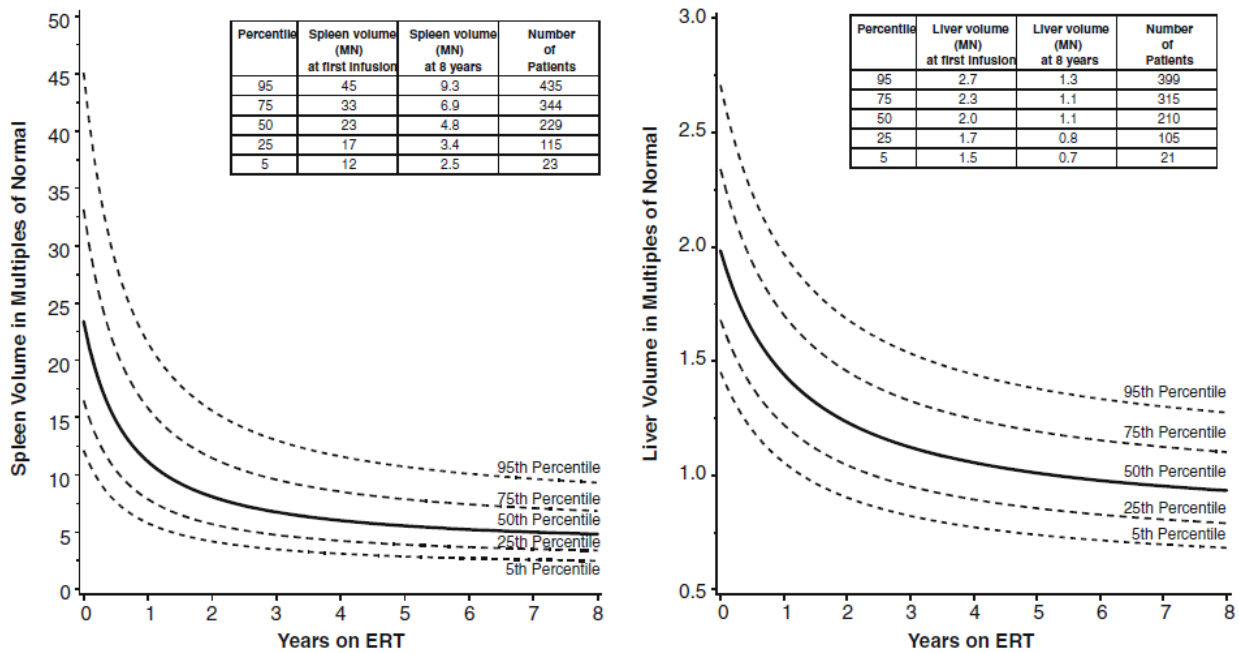


Рис. 3. Зміни розмірів печінки та селезінки в залежності від часу (в роках) лікування іміглюцеразою/алглюцеразою. Відтворено з дозволу Андерсон та ін. (Anderssonetal) [1]. Дані 884 дітей, що залучені до Реєстру пацієнтів з хворобою Гоше, станом на 6 січня 2006 року, які мали інтактну селезінку та отримували іміглюцеразу. Дані розміру селезінки доступні від 458 пацієнтів (1593 спостережень); дані розміру печінки – від 420 пацієнтів (1524 спостережень). MN – множина нормальних значень.

Spleenvolumeinmultiplesofnormal – Розміри селезінки відносно показників норми
 Liver volume in multiples of normal – Розміри печінки відносно показників норми, YearsonERT – кількість років проведення ферментної замісної терапії
 Percentile –перцентиль, Spleenvolume (MN) atfirstinfusion – розмір селезінки (MN) на момент першої інфузії, Spleenvolume (MN) at 8 years – розмір селезінки (MN) через 8 років, Number of patients – кількість пацієнтів, 95th percentile – 95й перцентиль, 75th percentile – 75й перцентиль, 50thpercentile – 50й перцентиль, 25thpercentile – 25й перцентиль, 5thpercentile –5й перцентиль, Livervolume (MN) atfirstinfusion – розмір печінки (MN) на момент першої інфузії, Livervolume (MN) at 8 years – розмір печінки (MN) через 8 років

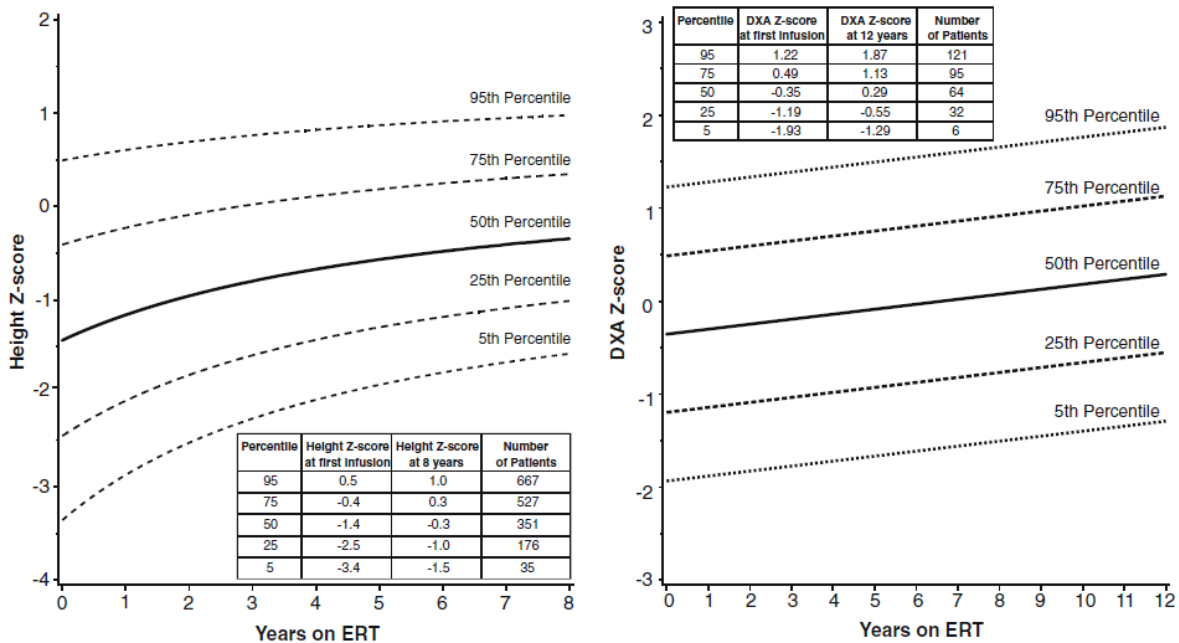


Рис. 4. Зміни Z-показників зросту та МЦК хворих в залежності від часу (в роках) лікування іміглюцеразою/алглюцеразою. Відтворено з дозволу Андерсон та ін. (Anderssonetal) [1]. Дані 884 дітей, що залучені до Реєстру пацієнтів з хворобою Гоше, станом на 6 січня 2006 року, які мали інтактну селезінку та отримували іміглюцеразу. Дані Z-показників зросту доступні від 702 пацієнтів (5602 спостережень); дані Z-показників МЦКТ – від 127 пацієнтів (244 спостереження).

HeightZ-score – Z-показник зросту, DXAZ-score - Z-показник ДФРА, YearsonERT – кількість років проведення ферментної замісної терапії, Percentile –перцентиль, HeightZ-scoreatfirstinfusion –Z-показник зросту на момент першої інфузії, HeightZ-scoreat 8 years – Z-показник зросту через 8 років, Number of patients – кількість пацієнтів, 95th percentile – 95й перцентиль, 75th percentile – 75й перцентиль, 50thpercentile – 50й перцентиль, 25thpercentile – 25й перцентиль, 5thpercentile –5й перцентиль, DXAZ-scoreatfirstinfusion –Z-показник ДФРА на момент першої інфузії, DXAZ-scoreat 8 years – Z-показник ДФРА через 8 років

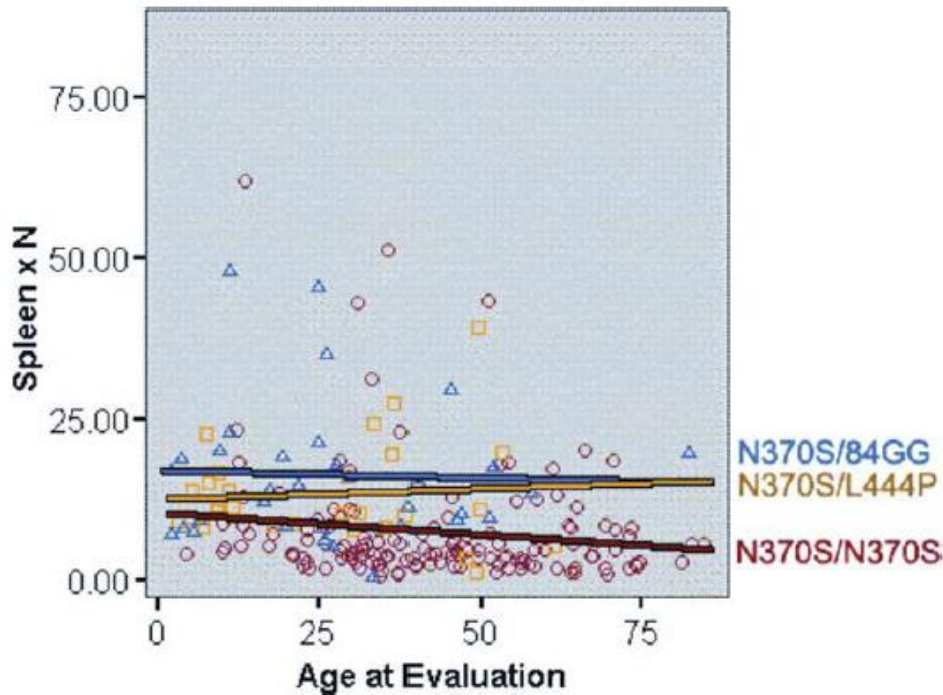


Рис.5. Взаємозв'язок між ступенем спленомегалії та віком хворого на момент оцінки симптому (визначається на основі даних МРТ, нормальний об'єм селезінки складає 0,2 % ваги тіла; ступінь спленомегалії позначається шляхом помноження коефіцієнта на значення норми, наприклад, 3N). Зображено три найпоширеніші генотипи серед популяції пацієнтів з хворобою Гоше в Північній Америці: N370S/ N370S, N370S/L444P і N370S/84G ins G). Результати показують, що у більшості літніх пацієнтів з гомозиготною мутацією N370S спленомегалія або відсутня, або є мінімальною

A reappraisal of Gaucher disease – Diagnosis and disease management algorithms. American Journal of Hematology (2010)

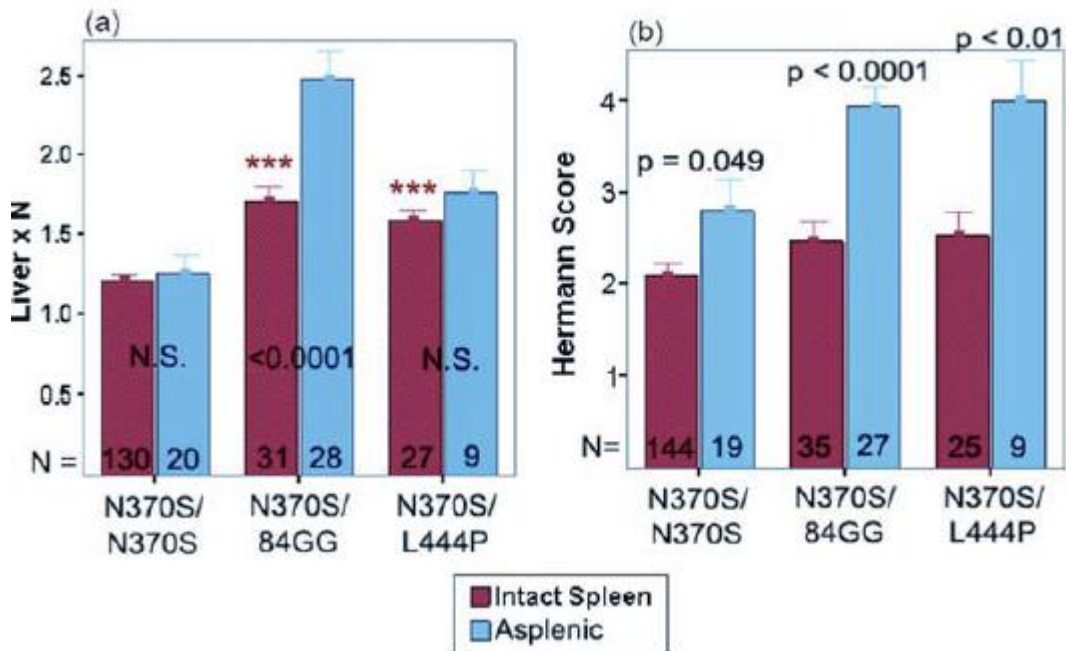


Рис. 6. (а та б). Порівняння тяжкості гепатомегалії та захворювання кісток (шкала Германа) у пацієнтів з інтактною селезінкою і проведеною в минулому спленектомією. Хворі розділені за генотипом GBA. Кількість пацієнтів позначена в нижній частині стовпчиків.

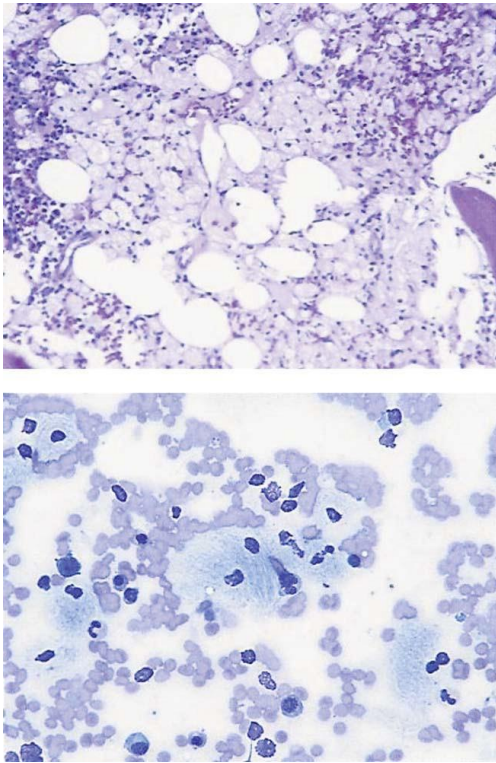


Рис. 7. Мазок кісткового мозку та біопсія пацієнта з гомозиготною мутацією N370S хвороби Гоше. Спостерігаються класичні смугасті макрофаги та заміщення клітин кісткового мозку. Мазок: клітини Гоше (3100). Біопсія: заміщення кісткового мозку клітинами Гоше (320).



Рис. 8. (а та б). На зображенні МРТ спостерігається аваскулярний остеонекроз лівої стегнової кістки жінки з гомозиготною мутацією N370S, що в минулому мала безсимптомний перебіг захворювання, мінімальну гепатоспленомегалію та цитопенію (б). В лівому кульшовому суглобі визначається ділянка великого медулярного інфаркту, що в кінцевому підсумку вимагало проведення заміни даного суглоба. Для порівняння: на малюнку (а) зображено МРТ здорового кісткового мозку з наявністю жовтого кісткового мозку.

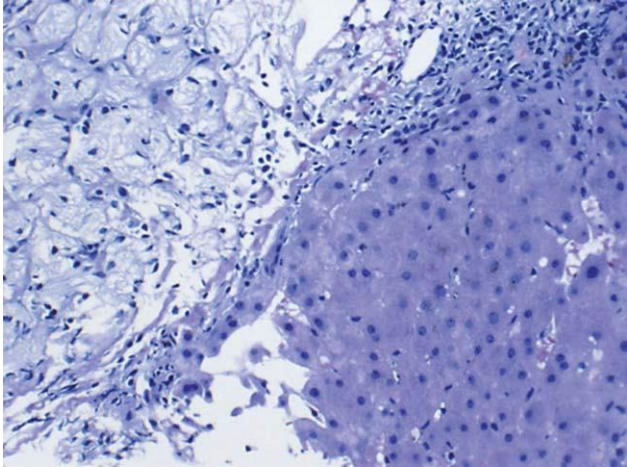


Рис. 9. Біопсія печінки: накопичення заповнених ліпідами клітин Купфера (печінкові клітини Гоше) в синусоїдах поруч з нормальними гепатоцитами.