

**НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО**

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
БОЛЕЗНИ ГОШЕ У ВЗРОСЛЫХ**

Рекомендации утверждены  
на IV Конгрессе гематологов России  
(апрель 2018г)

2018

## Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко

### Авторы и эксперты:

- Лукина Е.А.<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, зав. научно-клиническим отделением орфанных заболеваний
- Сысоева Е.П.<sup>1</sup>, к.м.н., старший научный сотрудник
- Лукина К.А.<sup>1</sup>, к.м.н., врач-гематолог
- Мамонов В.Е.<sup>1</sup>, к.м.н., зав. отделением гематологической ортопедии
- Яцык Г.А.<sup>1</sup>, к.м.н., зав. отделением МРТ и УЗИ
- Цветаева Н.В.<sup>1</sup>, к.м.н., ведущий научный сотрудник
- Судариков А. Б. <sup>1</sup>д.б.н., зав. лабораторией
- Гундобина О.С.<sup>2</sup>, к.м.н., зав. дневным стационаром
- Савостьянов К.В. <sup>2</sup>, к.б.н., зав. лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии
- Вишнева Е.А. <sup>2</sup>, д.м.н., зам. директора
- Сметанина Н.С. <sup>3</sup>, д.м.н. профессор, зам. Директора

1. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» МЗ РФ, Москва
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва
3. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва

Рекомендации обсуждены на заседании Проблемной комиссии по гематологии (март 2018г).

### **Список сокращений**

ЗФТ – заместительная ферментная терапия

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

УЗИ – ультразвуковое исследование

МРТ – магнитно-резонансная томография

КТ – компьютерная томография

СРТ - субстратредуцирующая терапия

Оглавление	
Список сокращений .....	3
Краткая информация: определение, эпидемиология	4
Этиология и патогенез, классификация	4
Клинические признаки .....	5
Диагностика.....	8
Лечение .....	9
.Прогноз	12
Ошибки и необоснованные назначения	12
Болезнь Гоше и беременность	13
Ортопедическое лечение	13
Обследование пациентов с болезнью Гоше	13
Список литературы	16

# Болезнь Гоше у взрослых: диагностика, лечение и мониторинг

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

## **Эпидемиология**

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев-ашкенази частота заболевания достигает 1:450 [1, 2]. В РФ частота зарегистрированных случаев данного заболевания в 2014 г. (год последней переписи населения) составила 1: 440 000.

## **Этиология и патогенез**

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализующегося в регионе q21 на 1-й хромосоме. Присутствие двух мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) сопровождается снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению неутилизованных липидов в цитоплазме макрофагов. Следствием функциональной перегрузки макрофагов являются:

1) морфологический феномен — образование характерных клеток Гоше, имеющих размеры от 20 до 100 мкм, небольшое, смещенное к периферии ядро с плотным хроматином и обильную цитоплазму с типичным «сморщенным» или полосатым видом; 2) аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, что проявляется гепато- и спленоmegалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других органов; 3) нарушение физиологических функций макрофагов, в том числе регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы [2—6].

## **Классификация**

В соответствии с наличием или отсутствием поражения ЦНС и его особенностями выделяют три типа болезни Гоше [1—3]:

- тип I — характеризуется отсутствием неврологических проявлений;
- тип II (острый нейронопатический) — встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, ведущим к летальному исходу (больные редко доживают до возраста 2 лет);
- тип III (хронический нейронопатический) — объединяет более разнородную группу больных, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

## **Клинические признаки**

Основные клинические проявления болезни Гоше:

- спленомегалия;
- гепатомегалия;
- цитопении;
- поражение костей.

*Спленомегалия* — увеличение объема селезенки свыше нормального. Селезенка может увеличиваться в 5—80 раз.

*Гепатомегалия* — увеличение объема печени более чем в 1,25 раза свыше нормального. Размеры печени обычно увеличиваются в 2—4 раза. При УЗИ могут выявляться очаговые поражения печени, которые, предположительно, являются следствием ишемии и фиброза. Функция печени, как правило, не страдает, однако у 51% больных отмечается небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз: обычно не более чем в 2 раза, изредка — в 7—8 раз [7].

*Тромбоцитопения* проявляется спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых или длительными кровотечениями после малых оперативных вмешательств. Позднее развиваются *анемия* и *нейтропения*.

*Поражение костей* варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза и ишемических (аваскулярных) некрозов с развитием вторичных остеоартрозов и необратимых ортопедических дефектов, требующих оперативного лечения (эндопротезирования суставов). Поражение костей может проявляться хроническими болями, патологическими переломами или рецидивирующими костными кризами — эпизодами сильнейшей оссалгии, сопровождающимися лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), симулирующими картину

остеомиелита. В тяжелых случаях наблюдается разрушение тел позвонков с последующими компрессионными переломами и образованием углового горба [6, 8].

*Симптомы поражения ЦНС* наблюдаются только при нейронопатических типах болезни Гоше у детей (типы II и III) и могут включать глазодвигательную апраксию или сходящееся косоглазие, атаксию, потерю интеллекта, нарушения чувствительности.

*Поражение легких* встречается у 1% больных, преимущественно у перенесших спленэктомия, и проявляется как интерстициальное поражение легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии.

*Тип I* является наиболее частым клиническим вариантом болезни Гоше и встречается как у детей, так и у взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания составляет 30 лет [7, 9—11]. Спектр клинических проявлений очень широкий: на одном конце — «бессимптомные» пациенты (10—25%), на другом — больные с тяжелым течением заболевания: массивной гепато- и спленомегалией, глубокой анемией и тромбоцитопенией, выраженным истощением и тяжелыми, угрожающими жизни осложнениями (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальным составом крови, с вовлечением костей или без него [12].

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

При болезни Гоше *типа III* неврологические симптомы возникают позднее, как правило, в возрасте 6—15 лет. Характерным симптомом служит парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом. Могут наблюдаться миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, появляются и прогрессируют экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции. Могут наблюдаться мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве

случаев течение заболевания медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни пациентов с болезнью Гоше III типа может достигать 12—17 лет, в единичных случаях — 30—40 лет.

## **Диагностика**

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

Определение *активности кислой  $\beta$ -глюкоцереброзидазы* в лейкоцитах крови является основой современной диагностики болезни Гоше. Диагноз подтверждается при снижении активности фермента до уровня ниже 30% от нормального значения. Степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания. Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, является значительное повышение активности макрофагального фермента — хитотриозидазы в сыворотке крови [10].

*Молекулярный анализ* для выявления двух мутантных аллелей гена глюкоцереброзидазы позволяет верифицировать диагноз болезни Гоше. К настоящему времени описано 460 мутаций гена глюкоцереброзидазы [13]. При болезни Гоше I типа обычно наблюдаются миссенс-мутации, которые приводят к частичному дефициту фермента. Генотип N370S/N370S ассоциируется с развитием только болезни Гоше I типа — присутствие аллеля N370S «защищает» от поражения нервной системы. Напротив, инактивирующие точечные мутации, рекомбинантные аллели и внутригенные делеции сопряжены с накоплением продуктов деградации гликофинголипидов в нервной ткани (нейроны, адвентициальные клетки, микроглия) и характерны для нейропатических типов болезни Гоше (типы II и III). Известно, что гомозиготность по аллелю L444P ассоциируется с развитием болезни Гоше III типа [14, 15].

Согласно результатам наших собственных исследований, 93% больных в РФ являются носителями аллеля N370S; 55% больных имеют генотип N370S/другая мутация [7]. Исследования, посвященные изучению корреляций генотипа и фенотипа при болезни Гоше, показали выраженную генотипическую гетерогенность у больных со сходными клиническими проявлениями заболевания. Установлено, что характер клинических проявлений болезни Гоше невозможно предсказать по генотипу [7, 10].

*Морфологическое исследование костного мозга* позволяет выявить характерные диагностические признаки — многочисленные клетки Гоше — и одновременно исключить диагноз гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатоспленомегалии. Изредка единичные клетки с аналогичной морфологией (Гоше-

подобные) встречаются при других заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией клеток, например при хроническом миелолейкозе и лимфопролиферативных заболеваниях.

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

*МРТ* — более чувствительный метод, позволяющий диагностировать вовлечение костей у взрослых пациентов с болезнью Гоше. С помощью МРТ выявляют инфильтрацию костного мозга клетками Гоше, а также очаги некрозов и фиброза на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией. Для оценки состояния костно-суставной системы проводится МРТ обеих бедренных костей с захватом коленных и тазобедренных суставов. Важно подчеркнуть, что оценку данных МРТ костно-суставной системы должен проводить высококвалифицированный радиолог, имеющий опыт диагностики и мониторинга поражения костей у пациентов с болезнью Гоше. Неправильная интерпретация картины МРТ может иметь тяжелые последствия (в одном случае — ложная диагностика остеосаркомы у пациента с болезнью Гоше, в другом — костно-суставной туберкулез, который расценивается как проявления болезни Гоше).

*Денситометрия* позволяет выявить и оценить степень остеопении. Однако у взрослых пациентов причиной остеопении и остеопороза могут быть сопутствующие проблемы, не связанные с болезнью Гоше, например, постклимактерический остеопороз.

*УЗИ, КТ и МРТ печени и селезенки* позволяют определить исходные размеры органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии. Данные исследования необходимы также для своевременного выявления и характеристики очаговых образований, которые у пациентов с болезнью Гоше могут иметь как неопухолевую (гошеромы, фокально-нодулярная гиперплазия печени), так и опухолевую природу (печеночноклеточный рак, лимфома).

## **Лечение**

Цели лечения пациентов с болезнью Гоше отличаются от целей лечения онкогематологических больных и включают:

- устранение болевого синдрома, нормализацию самочувствия;
- регресс или ослабление цитопенического синдрома;
- сокращение размеров селезенки и печени;

- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и жизненно важных внутренних органов (печень, легкие, почки) [16, 17].

Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой. Показаниями к началу заместительной терапии у взрослых пациентов служат:

- клинически значимая, стойкая цитопения; при этом требуют исключения цитопении, обусловленные другими заболеваниями, например, тромбоцитопения, ассоциированная с хроническими вирусными инфекциями и/или циррозом печени, анемии, обусловленные дефицитом витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты;
- клинические и радиологические признаки поражения костей; жалобы на оссалгии и/или артралгии должны быть подтверждены радиологической и/или МРТ-картиной, типичной для болезни Гоше (инфильтрация костного мозга, некрозы, патологические переломы); колбы Эрленмейера не являются основанием для назначения заместительной ферментной терапии;
- клинически значимая спленомегалия и/или гепатомегалия (у спленэктомированных больных);
- симптомы поражения легких и других жизненно важных органов в отсутствие других очевидных причин их поражения [8—10].

В РФ зарегистрировано 2 лекарственных препарата рекомбинантной глюкоцереброзидазы:

- имиглюцераза (Церезим), синтезируется клеточной линией, полученной из яичников китайского хомячка;
- велаглюцераза альфа (Вприв), синтезируется клеточной линией НТ-1080 фибробластов человека.

*Имиглюцераза и велаглюцераза* вводятся внутривенно капельно 1 раз в 2 недели. Форма выпуска данных лекарственных препаратов — флаконы, содержащие по 400 ед препарата. Содержимое флакона растворяют водой для инъекций и аккуратно перемешивают, не допуская образования пузырьков. Весь приготовленный раствор собирают в одном флаконе и разводят 0,9% раствором хлорида натрия для внутривенных инъекций до общего объема 150—200 мл. Препарат вводится внутривенно капельно в течение 1—2 часов. Не следует вводить препарат одновременно с другими лекарственными средствами.

*Стартовая доза* рекомбинантной глюкоцереброзидазы является предметом дискуссии и в разных странах варьирует от 10 до 60 ед/кг. При определении дозы учитывают возраст пациента, характер и тяжесть клинических проявлений, прогноз течения болезни,

наличие осложнений, сопутствующих заболеваний. В странах, предоставляющих ЗФТ в рамках государственной программы бесплатно, существуют экспертные советы по болезни Гоше, в функции которых входит назначение и мониторинг эффективности ЗФТ.

В Российской Федерации у *взрослых больных с тяжелыми проявлениями болезни Гоше I типа* начальная доза имиглюцеразы/велаглуцеразы составляет 30 ед/кг; препарат вводится в виде в/в капельной инфузии 2 раза в месяц. В отдельных случаях (тяжелый остеопороз с повторными патологическими переломами трубчатых костей; поражение легких с развитием легочной гипертензии или гепатопульмонарного синдрома) доза рекомбинантной глюкоцереброзидазы может повышаться до 60 ед/кг на одно введение, однако решение об этом принимает экспертный совет, созданный 01.04.2009 г. при поддержке Министерства здравоохранения РФ. После достижения целей лечения у взрослых больных доза ЗФТ постепенно снижается до поддерживающей — 7—15 ед/кг 1—2 раза в месяц (пожизненно). Режим поддерживающей терапии находится в стадии разработки.

ЗФТ характеризуется отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью у пациентов с болезнью Гоше I типа. Побочные реакции в виде головных болей, подъема температуры до субфебрильных цифр, болей и зуда в местах инъекций наблюдаются исключительно редко, не более чем у 1—2% взрослых больных [10, 18, 19].

Пациенты с легкой формой болезни Гоше I типа, протекающей без клинически значимой органомегалии, цитопении и вовлечения костей, не получающие ЗФТ, должны состоять под наблюдением специалистов, имеющих опыт лечения болезни Гоше. Эти пациенты должны проходить регулярные (1 раз в 6—12 месяцев) контрольные обследования в специализированных центрах с целью мониторинга клинических и лабораторных проявлений заболевания.

У детей с болезнью Гоше начальная доза ЗФТ составляет:

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

При болезни Гоше II типа ЗФТ неэффективна, поскольку рекомбинантная глюкоцереброзидаза не проникает через гематоэнцефалический барьер [18].

Для достижения максимального эффекта в отношении всех клинических проявлений заболевания необходима разработка индивидуализированного плана лечения, который базируется на экспертной оценке тяжести течения болезни Гоше и предполагает обследование больного в специализированном медицинском учреждении, располагающем

специалистами разного профиля, имеющими значительный опыт диагностики и лечения данного заболевания. В соответствии с этим, обследование взрослых пациентов для оценки тяжести болезни Гоше и определения стартовой дозы ЗФТ проводится на базе отделения орфанных заболеваний ФГБУ НМИЦ гематологии МЗ РФ; первичное обследование детей — в ФГБУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ или ФГБУ НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ.

Субстратредуцирующая терапия (СРТ) — это альтернативный метод лечения болезни Гоше, направленный на подавление продукции субстрата — глюкоцереброзида, откладывающегося в цитоплазме макрофагов. Преимуществом данного вида лечения является прием таблетированных препаратов внутрь, вместо в/в инфузий при ЗФТ. Первый препарат для СРТ, миглустат, оказался значительно менее эффективным, чем ЗФТ, и характеризовался высокой частотой побочных реакций, преимущественно, со стороны ЖКТ (тошнота, поносы, запоры) [20]. С 2006 по 2015 гг. прошел клинические испытания 2—3 фазы новый препарат для СРТ — элиглустат, эффективность и переносимость которого оказались сопоставимыми с эффективностью и переносимостью ЗФТ [21—24]. В 2014—2015 гг. элиглустат был зарегистрирован в США и ЕС как препарат первой линии для лечения взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с болезнью Гоше I типа. В 2016 г. элиглустат был зарегистрирован в РФ, а с 2017 г. включен в программу «7 нозологий». НМИЦ гематологии располагает 10-летним опытом применения элиглустата у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой болезни Гоше без клинически значимой сопутствующей патологии, в том числе патологии сердца. По нашим наблюдениям, у взрослых пациентов элиглустат является эффективным, хорошо переносимым и безопасным методом лечения болезни Гоше I типа [20, 21].

## **Прогноз**

При болезни Гоше I типа прогноз благоприятный в случае своевременного назначения ЗФТ. При развитии необратимых поражений костно-суставной системы показано хирургическое ортопедическое лечение для коррекции ортопедических дефектов. При поражении жизненно важных внутренних органов прогноз определяется степенью их дисфункции и наличием осложнений (например, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с циррозом печени и портальной гипертензией; дыхательная недостаточность у больных с поражением легких).

## **Ошибки и необоснованные назначения**

*Проведение спленэктомии.* При установленном диагнозе болезни Гоше проведение спленэктомии возможно только по абсолютным показаниям (например, травматический

разрыв селезенки). При необходимости проведения спленэктомии у лиц с неясной спленомегалией и цитопенией целесообразно исключить диагноз болезни Гоше [12].

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

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

Противопоказано *назначение глюкокортикоидов* с целью купирования цитопенического синдрома.

Назначение препаратов железа при болезни Гоше в отсутствие лечения противопоказано, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления» [7].

## **Болезнь Гоше и беременность**

Болезнь Гоше не является противопоказанием для планирования беременности. Планировать беременность целесообразно после достижения целей лечения заболевания. Вопрос о продолжении ЗФТ в период беременности и грудного вскармливания решается в индивидуальном порядке с учетом состояния пациентки и ее приверженности к лечению. Ведение беременности осуществляется опытными акушерами-гинекологами совместно с гематологом. Способ родоразрешения зависит от акушерских показаний с учетом наличия цитопении и состояния системы гемостаза [25].

## **Ортопедическое лечение**

Показания к хирургическому ортопедическому лечению определяются хирургами-ортопедами, имеющими опыт наблюдения и лечения пациентов с болезнью Гоше, при участии гематологов, радиологов и, при необходимости, других специалистов, участвующих в ведении больного. Плановые ортопедические операции целесообразно проводить в медицинских учреждениях, специализирующихся на диагностике и лечении орфанных заболеваний, располагающих опытом хирургического лечения пациентов с болезнью Гоше и возможностями заместительной терапии компонентами крови в случае развития геморрагических осложнений (для взрослых больных — отделение орфанных заболеваний НМИЦ гематологии).

## **Обследование пациентов с болезнью Гоше**

### **Первичное обследование**

Проводится для определения тяжести заболевания и стартовой дозы ЗФТ.

### **Сбор анамнеза и жалоб**

Обращают внимание на наличие:

- предшествующей спленэктомии (полной или частичной);
- болей в костях и суставах (давность, характер и локализация болей, наличие в прошлом переломов костей);
- проявлений спонтанного геморрагического синдрома или геморрагических осложнений при оперативных вмешательствах;
- анемических жалоб, симптомов гиперметаболического состояния (субфебрилитет, похудание);
- отягощенного семейного анамнеза (наличие спленэктомии или вышеперечисленных симптомов у родных братьев и сестер).

### ***Клинический осмотр***

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

### ***Лабораторные исследования***

- *Энзимодиагностика* — определение активности *кислой β-глюкоцереброзидазы* в лейкоцитах крови или в культивируемых фибробластах, полученных из биоптата кожи.
- *Молекулярный анализ* мутаций гена глюкоцереброзидазы.
- *Морфологический анализ костного мозга* (стерильная пункция и/или трепанобиопсия костного мозга): у взрослых обязателен для исключения другой причины гепатоспленомегалии, в том числе гемобластозов и неопухолевых заболеваний системы крови. У детей исследование костного мозга проводится только по специальным показаниям.
- *Общий анализ крови и мочи.*
- *Биохимический анализ крови, включающий:*
  - ◇ рутинные показатели: уровни общего и прямого билирубина; активность АЛТ, АСТ, ЩФ, γ-глутамилтранспептидазы, ЛДГ; уровни мочевины, креатинина, холестерина, триглицеридов, глюкозы, общего белка, альбуминов; определение уровня белковых фракций (электрофорез глобулинов);
  - ◇ сывороточные показатели метаболизма железа (уровень железа, общая железосвязывающая способность сыворотки, уровни ферритина, трансферрина);
  - ◇ сывороточные уровни витамина В<sub>12</sub> и фолатов (у взрослых).

- *Исследование коагулограммы* (АЧТВ, уровень протромбина, уровень фибриногена, агрегация тромбоцитов).
- *Определение сывороточных маркеров гепатитов В и С* (HBsAg и анти-НСV).
- *Иммунохимическое исследование белков сыворотки* с определением иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов.

#### ***Инструментальные исследования***

- ЭКГ.
- УЗИ органов брюшной полости и почек.
- КТ органов грудной клетки.
- Рентгенография бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов и пояснично-крестцового отдела позвоночника (боковая проекция).
- МРТ бедренных костей (T<sub>1</sub> и T<sub>2</sub>) для оценки степени инфильтрации костного мозга.
- МРТ или КТ печени и селезенки с определением объемов органов (в см<sup>3</sup>).
- Денситометрия костей скелета — обязательное исследование при наличии патологических переломов костей в анамнезе (стандарт — поясничный отдел позвоночника и шейка бедренной кости).

#### ***Консультации специалистов (по показаниям)***

- Ортопед.
- Невролог.
- Гинеколог.

#### ***Дополнительные исследования***

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

#### **Мониторинг течения болезни Гоше и оценка эффективности ЗФТ**

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

Для оценки эффективности лечения и коррекции дозы рекомбинантной глюкоцереброзидазы 1 раз в 1—3 года проводится контрольное обследование с оценкой результатов исследований специалистами разного профиля (терапевт-гематолог, радиолог,

ортопед, невролог, кардиолог), имеющих опыт диагностики и лечения болезни Гоше. Контрольное обследование включает клинический осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов.

## **Литература**

1. Краснопольская КД. Наследственные болезни обмена веществ: Справочное пособие для врачей. — М.: Фохат, 2005.
2. Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., Лукина Е. А. Болезнь Гоше // Руководство по гематологии. Под ред. АИ Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2003; т. 2, с. 202—205.
3. Лукина Е. А. Болезнь Гоше // Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. Под ред. АИ Воробьева. — М.: Литерра, 2009; с. 563—566.
4. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides: evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 18:221—225.
5. Mistry PK. Gaucher disease: a model for modern management of a genetic disease. *J Hepatol* 1999; 30:1—5.
6. Poll LW, Terk MR. Skeletal aspects of Gaucher disease. *Brit J Radiol* 2002; 75(Suppl 1):A1—A42.
7. Лукина К. А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа. Дисс. канд. мед. наук. — М., 2013.
8. Zimran A, Kay A, Beutler E et al. Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. *Medicine* 1992; 71:337—353.
9. 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.
10. Gaucher Disease. Eds AH Futerman, A Zimran. — Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 2007.
11. Lee RE. The pathology of Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res* 1982; 95:177—217.
12. Weinreb NJ. Type I Gaucher disease in elderly patients. *Gaucher Clinical Perspectives* 1999; 7:1—8.
13. The Human Gene Mutation Database Professional, October 2017 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>).
14. Grabowski GA. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test* 1997; 1:5—12.
15. Cox TM. Gaucher's disease — an exemplary monogenic disorder. *QJM* 2001; 94:399—402.
16. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin. Hematol.* 2004 Oct; 41 (4 Suppl 5): 4—14
17. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 68:203—208.
18. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood* 2011; 118:1463—1471.
19. Zimran A, Elstein D, Gonzalez Derlis E et al. Treatment-naïve Gaucher disease patients achieve therapeutic goals and normalization with velaglucerase alfa by 4 years in phase 3 trials. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 68:153—159.

20. Ficicioglu C. Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4:425—431.
21. 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.
22. Lukina E, Watman N, Arreguin EA et al. 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* 2010; 116:4095—4098.
23. Cox TM, Drelichman G, Cravo R et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood* 2017; 129:2375—2383.
24. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. *Am J Hematol* 2017; 92:1170—1176.
25. Lau H, Belmatoug N, Deegan P et al. Reported outcomes of 453 pregnancies in patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher outcome survey. *Blood Cells Mol Dis* 2016; 68:226—231.