

СОЮЗ ПЕДИАТРОВ РОССИИ

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

2013 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ	3
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	4
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ	4
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	4
ДИАГНОСТИКА	6
АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ.....	6
ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	7
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.....	7
ЛЕЧЕНИЕ.....	8
ОШИБКИ И НЕОБОСНОВАННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ.....	9
ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ	9
ПРОГНОЗ	10

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ

Данные клинические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Исполкома профессиональной ассоциации детских врачей Союза педиатров России на XVII Съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» 15 февраля 2013г.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных

Описание методов использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для публикации являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет

Методы использованные для оценки качества и силы доказательств

Консенсус экспертов;

Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Степень рекомендации	Качество доказательства
1А. Сильная рекомендация. Высококачественное доказательство*	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
1В. Сильная рекомендация. Доказательство умеренное	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
1С. Сильная рекомендация. Низкий уровень доказательства	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной.
2А. Слабая рекомендация. Доказательство высокого качества	Согласующиеся данные хорошо выполненных рандомизированных контролируемых исследований или неопровержимые доказательства в какой-либо другой форме Дальнейшие исследования вряд ли изменят уверенность в оценке пользы и риска.
2В. Слабая рекомендация. Умеренное качество доказательства	Данные рандомизированных контролируемых испытаний с важными ограничениями (противоречивые результаты, методологические недостатки, косвенные или неточные), или очень убедительные доказательства в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на уверенность в оценке пользы и риска и могут изменить оценку.
2С. Слабая рекомендация. Доказательство низкого качества	Данные из наблюдательных исследований, бессистемного клинического опыта, или из рандомизированных контролируемых испытаний с серьезными недостатками. Любая оценка эффекта является неопределенной

--	--

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

Болезнь Гоше (БГ) – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления, в основе которой лежит дефект лизосомного фермента β -D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), ответственного за катаболизм липидов.

МКБ-10: E75.5

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота БГ в общей популяции 1:40000 – 1:70000. В популяции евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота встречаемости этого заболевания является более высокой и достигает 1:450 – 1:1000.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Присутствие двух мутантных аллелей гена ассоциируется со значительным ($\leq 30\%$ от нормального уровня) снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше). Следствием данного метаболического дефекта являются: хроническая активация макрофагальной системы, аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, нарушение регуляторных функций макрофагов. Ген глюкоцереброзидазы картирован на хромосоме 1q21. В настоящее время описано более 300 различных мутаций, которые частично или полностью блокируют каталитическую активность фермента, и которые связаны с широким полиморфизмом клинических симптомов БГ. Наиболее распространенными мутациями, составляющими около 60% всех мутаций гена глюкоцереброзидазы являются: N370S, L444P, 84GG, IVS2+1. Присутствие аллеля N370S «защищает» от поражения нервной системы. Напротив, инактивирующие точечные мутации, рекомбинантные аллели и внутригенные делеции сопряжены с накоплением продуктов дегенерации гликофинголипидов в нервной ткани (нейроны, адвентициальные клетки, микроглия) и ассоциируется с развитием нейронопатических типов БГ.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа болезни Гоше:

- тип 1 – не-нейропатический (самый частый).
- тип 2 – инфантильный или острый нейронопатический,
- тип 3 – подострый нейронопатический.

При типах 2 и 3 в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейронопатическими.

Клинические проявления **БГ типа 1** разнообразны. Возраст манифестации заболевания варьирует от 0 до 60 лет. БГ типа 1 имеет хроническое течение. Клиническая картина характеризуется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), панцитопенией и патологией трубчатых костей скелета.

Основные клинические симптомы БГ типа 1:

- гепатоспленомегалия,
- геморрагический синдром,
- костные боли (костные кризы),
- нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом,
- патологические переломы,
- задержка физического и полового развития,
- астенический синдром.

Постоянный и наиболее ранний признак заболевания – спленомегалия. При пальпации селезенка имеет плотную консистенцию. Размеры селезенки при БГ могут превышать норму в 5-80 раз. По мере прогрессирования спленомегалии в селезенке могут развиваться инфаркты и фиброзные изменения, которые не имеют клинических проявлений. Гепатомегалия при БГ выражена в меньшей степени, чем спленомегалия и развивается, как правило, в более поздние сроки. Исключение составляют больные после спленэктомии, у которых в отсутствии лечения может наблюдаться значительная гепатомегалия. Функция печени, как правило, не страдает. В редких случаях отмечается незначительное повышение сывороточных трансаминаз. При прогрессировании БГ может развиваться портальная гипертензия. Геморрагический синдром, связанный с тромбоцитопенией и нарушением функции тромбоцитов, проявляется в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек и длительных кровотечений после малых оперативных вмешательств. Поражение легких встречается редко (1-2% больных), преимущественно у спленэктомированных пациентов, и проявляется как интерстициальное заболевание легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии. Типичным проявлением БГ типа 1 является поражение костно-суставной системы, которое протекает от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза с множественными патологическими переломами и ишемическими некрозами, ведущими к развитию вторичных остеоартрозов и, как следствие, необратимых ортопедических дефектов. У большинства больных с БГ наблюдаются хронические боли в костях. Характерны костные кризы, сопровождающиеся мучительными болями в костях, гиперемией и болезненностью в области суставов, снижением двигательной активности, лихорадкой, ознобом. На пике криза отмечаются высокий лейкоцитоз и повышенная скорость оседания эритроцитов. Именно поражение костно-суставной системы определяет тяжесть течения БГ и качество жизни пациентов.

Основные симптомы заболевания при **БГ типа 2** возникают в первые 6 мес жизни. Течение заболевания – быстро прогрессирующее. Клинический симптомокомплекс включает признаки поражения нервной системы и внутренних органов:

- гепатоспленомегалия;
- нарушение глотания, поперхивание, часто осложняющиеся аспирационной пневмонией;
- тризм, билатеральное фиксированное косоглазие, прогрессирующая спастичность с ретракцией шеи, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлекссы;
- прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков;
- тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии.

Главной особенностью клинических проявлений **БГ типа 3** является то, что наряду с поражением паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия) наблюдаются неврологические проявления, сходные с таковыми при типе 2 БГ, но менее тяжело выраженные и возникающие, как правило, в возрасте от 6 до 15 лет и позже:

- окуломоторные расстройства;
- снижение интеллекта (от незначительных изменений до тяжелой деменции);
- экстрапирамидная ригидность;
- мозжечковые нарушения;
- расстройства речи, письма;
- поведенческие изменения, эпизоды психоза;
- миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги.

В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее.

ДИАГНОСТИКА (табл. 2)

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

АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие:

- задержки физического и полового развития;
- слабости, повышенной утомляемости, частых респираторных инфекций;
- проявлений спонтанного геморрагического синдрома (в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек) или длительных кровотечений при малых оперативных вмешательствах;
- болей в костях и суставах; давность, характер и локализацию болей, наличие в прошлом переломов костей;
- предшествующей спленэктомии (полной или частичной);
- неврологической симптоматики (глазодвигательная апраксия или сходящееся косоглазие, атаксия, потеря интеллекта, нарушения чувствительности и др.);
- семейного анамнеза (наличие спленэктомии или перечисленных выше симптомов у родных братьев и сестер).

Общетерапевтический осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, а также своеобразной гиперпигментации кожных покровов в области коленных и локтевых суставов, характерной для пациентов с БГ.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Клинический анализ крови у большинства больных с БГ выявляет тромбоцитопению, лейкопению и анемию, как проявления гиперспленизма.
2. Морфологическое исследование костного мозга способствует выявлению характерных диагностических элементов – клеток Гоше и одновременно исключению диагноза гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатоспленомегалии. Детям это исследование проводят редко, строго по показаниям.
3. Рентгенография костей скелета необходима для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колбы Эрленмейера), очагами остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза, патологическими переломами.
4. Денситометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются более чувствительными методами и позволяют диагностировать поражение костей (osteopenию, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.
5. УЗИ и МРТ печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии.
6. Молекулярно-генетический анализ – точный метод диагностики болезни, а также гетерозиготных носителей мутаций в гене β -D-глюкозидазы, однако, его не относят к обязательным методам диагностики БГ и используют при дифференциальной диагностике в сложных случаях. Выявление гетерозигот наиболее актуально для проведения пренатальной диагностики и генетического консультирования.
7. Консультации психоневролога необходима всем детям с БГ для уточнения типа заболевания. Консультация ортопеда показана при подозрении на наличие у ребенка скелетной патологии.

Дополнительные исследования:

- доплер-эхокардиография — у спленэктомированных больных;
- эзофагогастродуоденоскопия — при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии.

Другими характерными лабораторными симптомами при БГ являются: повышение уровня сывороточного ферритина, ангиотензинпревращающего фермента, хемокина CCL 18, которые отражают степень активности заболевания и могут использоваться как биомаркеры для оценки динамики на фоне лечения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Для типа 1 БГ в зависимости от вида манифестации – разнообразные экзогенные и наследственные заболевания, сопровождающиеся висцеромегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью (вирусные гепатиты, остеомиелит, костный туберкулез, гемофилия, гликогеноз, болезнь Ниман-Пика (тип В), болезнь накопления эфиров холестерина).

Для типов 2 и 3 БГ – болезнь Ниман-Пика (типы А, С), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, болезнь Вольмана, а также врожденная окуломоторная апраксия.

ПРИМЕРЫ ДИАГНОЗОВ

- *Болезнь Гоше, тип 1.*
- *Болезнь Гоше, тип 2.*
- *Болезнь Гоше, тип 3.*
- *Болезнь Гоше, тип 1. Состояние после спленэктомии.*
- *Болезнь Гоше, тип 1. Патологический перелом шейки правого бедра, состояние после оперативного лечения.*
- *Болезнь Гоше, тип 1. Асептический некроз головки бедренной кости слева.*
- *Болезнь Гоше, тип 1. Остеопения поясничного отдела позвоночника.*
- *Болезнь Гоше, тип 3. Симптоматическая эпилепсия.*
- *Болезнь Гоше, тип 3. Косоглазие содружественное сходящееся альтернирующее.*

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения:

- уменьшение проявлений гиперспленизма;
- прекращение костных кризов;
- регресс патологических изменений пораженных органов и восстановление их функций;
- улучшение показателей физического развития;
- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы;
- улучшение качества жизни больных с БГ.

Современное лечение БГ заключается в назначении пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой, которая купирует основные клинические проявления заболевания, улучшая качество жизни больных с БГ и не оказывая выраженных побочных эффектов. ФЗТ показана для длительной заместительной ферментотерапии у больных с подтвержденным диагнозом БГ тип 1 без поражения нервной системы (**1В**) или с хроническим поражением нервной системы (БГ тип 3), у которых имеются клинически значимые неневрологические проявления заболевания (**2В**).

До последнего времени единственным лекарственным препаратом для лечения БГ был Церезим (имиглюцераза) (Код АТХ: А16АВ02), синтезируемый клеточной линией, полученной из яичников китайских хомяков. Под действием имиглюцеразы происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Препарат выпускается во флаконах в дозировке 400 ЕД. У детей ФЗТ начинают в стационаре. Препарат вводится в/в капельно в течение 1,5-2 часов, частота введения - 1 раз в 14 дней. В связи с гетерогенностью БГ доза препарата для каждого пациента должна подбираться индивидуально.

У детей с БГ начальная доза имиглюцеразы составляет:

- при типе 1 БГ, протекающей без поражения трубчатых костей скелета - 30 ЕД/кг на 1 введение (60 ЕД/кг/мес);
- при типе 1 БГ, протекающей с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей) - 60 ЕД/кг на 1 введение (120 ЕД/кг/мес);
- при типе 3 БГ - 120 ЕД/кг на 1 введение (240 ЕД/кг/мес).

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

С января 2013 г. в России с целью проведения ФЗТ пациентам с БГ зарегистрирован новый препарат для внутривенного введения ВПРИВ (велаглуцераза альфа) (Код АТХ: А16АВ11). Велаглуцераза альфа - единственный препарат для ФЗТ, производящийся с использованием человеческой линии клеток. Аминокислотная последовательность у препарата идентична эндогенной глюкоцереброзидазе и имеет более длинные цепи гликанов, содержащие большее количество маннозы, что облегчает его интернализацию макрофагами. Велаглуцераза альфа хорошо переносится, не оказывает выраженных побочных эффектов. Ни у одного пациента, получавшего велаглуцеразу альфа не были выявлены антитела к препарату. Рекомендуются доза составляет 60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели. Дозу можно корректировать индивидуально, на основании достижения ожидаемого эффекта и его сохранения, однако, применение доз выше 60 ЕД/кг не изучено. Пациентам, которые получают имиглуцеразу с целью ферментозаместительной терапии при БГ типа 1, можно начинать терапию препаратом ВПРИВ сразу после отмены проводимой ранее терапии, препарат назначают в той же дозе и с той же частотой применения. У больных, которым препарат применяли 3 раза и более в стационарных условиях, при хорошей переносимости лечения можно продолжить введение препарата в амбулаторных условиях.

При типе 2 БГ заместительная ферментотерапия не назначается (2С), так как не эффективна.

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

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

В качестве симптоматической терапии скелетных осложнений БГ типа 1 назначаются анальгетики (во время костных кризов), антибактериальная терапия.

ОШИБКИ И НЕОБОСНОВАННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ

- Проведение спленэктомии приводит к тяжелым необратимым последствиям: развитию цирроза печени, деформации костей и суставов, фиброзу легких.
- При доказанном диагнозе БГ не нужны повторные пункции костного мозга и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки).
- Крайне опасно оперативное лечение костных кризов, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования.
- Противопоказано назначение кортикостероидов с целью купирования цитопенического синдрома.
- Не обосновано назначение препаратов железа больным с развернутой картиной БГ, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления».

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ

Осуществляется в соответствии с рекомендациями по минимально необходимому мониторингу состояния больных при БГ типа 1, разработанными Объединенной международной группой по изучению болезни Гоше (International Collaborative Gaucher Group). Контроль показателей крови необходимо проводить 1 раз в 3 мес, размеров паренхиматозных органов (УЗИ, МРТ) - 1 раз в 6 мес, а также при изменении дозировки препарата или при значительных клинических осложнениях (табл. 3). Определение состояния

костной ткани осуществляют 1 раз в год. Особую роль при проведении мониторинга в процессе патогенетического лечения БГ приобретает определение хитотриазидазы, которая синтезируется макрофагами и является маркерным ферментом лизосомных болезней. Определение активности хитотриазидазы на фоне ферментозаместительной терапии проводят 1 раз в 4 мес.

Пациенты с БГ наблюдаются амбулаторно по месту жительства врачами педиатрами, гематологами до достижения 18 лет. Введение ФЗТ проводится регулярно в условиях круглосуточного или дневного стационара 1 раз в 2 недели. До достижения клинико-лабораторной ремиссии все пациенты с БГ должны проходить контрольное обследование с целью коррекции дозы ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре 2 раза в год; в дальнейшем обследование проводится 1 раз в год.

ПРОГНОЗ

Прогноз БГ при типах 1 и 3 зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ, предотвращая их инвалидизацию.

При БГ типе 2 прогноз крайне неблагоприятный (летальный исход на 1-2 году жизни).

Таблица 2.
Диагностика болезни Гоше

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

Таблица 3.
Принципы мониторинга болезни Гоше

	Каждые 3 мес	Каждые 6 мес	Каждые 12 мес	При изменении дозы
Гемоглобин	✓			✓
Тромбоциты	✓			✓
АЛТ, АСТ		✓		✓
Хитотриазидаза	✓			✓
Размер печени по данным УЗИ или МРТ		✓		✓
Размер селезенки по данным УЗИ или МРТ		✓		✓
Рентгенография бедренных костей			✓	✓
МРТ бедренных костей			✓	✓
Остеоденситометрия			✓	✓