ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МОВСИСЯН ГОАР БОРИСОВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,
Л.С. Намазова-Баранова
Научный консультант:
кандидат биологических наук,
К.В. Савостьянов

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……4
ВВЕДЕНИЕ…….6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: БОЛЕЗНЬ ГОШЕ У ДЕТЕЙ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
1.1. Общая характеристика и эпидемиология ……..12
1.2. Молекулярно-генетические основы развития болезни Гоше……...15
1.3. Классификация болезни Гоше: характеристика отдельных клинических форм и генофенотипических корреляций……...19
1.4. Особенности диагностики и дифференциальной диагностики …….....27
1.5. Возможности и перспективы лечения болезни Гоше……...37
1.6. Организация и пути совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с болезнью Гоше на современном этапе……...44
Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
2.1. Дизайн исследования……50
2.2. Характеристика пациентов…….....52
2.3. Методы исследования…….....52
2.4. Статистический анализ…….....66
Глава 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ТИПОВ БОЛЕЗНИ ГОШЕ У ДЕТЕЙ
3.1. Общая характеристика данных анамнеза жизни и болезни у детей с болезнью Гоше…….....67
3.2. Характеристика пациентов с болезнью Гоше 1 типа……69
3.3. Характеристика пациентов с болезнью Гоше 2 типа……78
3.4. Характеристика пациентов с болезнью Гоше 3 типа……82
Глава 4. ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ РЕГИСТР БОЛЕЗНИ ГОШЕ В РФ: КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАГОТЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
4.1. Формирование регистра детей с болезнью Гоше в РФ…….....88
4.2. Эпидемиологические аспекты болезни Гоше у детей в РФ…….....88
4.3. Особенности диагностики болезни Гоше у детей в РФ……91
4.4. Клинико-лабораторные признаки болезни Гоше у детей на этапе постановки диагноза……94

4.5. Анализ спектра мутаций гена, кодирующего глюкоцереброзидазу и генофенотипических корреляций у детей с болезнью Гоше в РФ……...96
4.6. Демографическая, молекулярно-генетическая, клинико-лабораторная и инструментальная сравнительная характеристика 1-3 типов болезни Гоше у детей…….....108
4.7. Оценка эффективности применения имиглюцеразы для долгосрочной ферментной заместительной терапии болезни Гоше 1 типа у детей в РФ…….110
4.8. Разработка шкалы для интерпретации значений плотности селезенки по данным фиброэластометрии, как дополнительного способа оценки эффективности патогенетической терапии болезни Гоше у детей……..115
4.9. Усовершенствование алгоритма диагностики и мониторинга болезни Гоше у детей...……..121
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ У ДЕТЕЙ…….....125
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ…….150
ВЫВОДЫ…….....165
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….....168
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..169

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрасфераза

АСТ – аспартатаминотрасфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БГ – болезнь Гоше

ГЦБ – глюкоцереброзидаза, β-D-глюкозидаза

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

КТ – компьютерная томография

ЛБН – лизосомные болезни накопления

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

МРТ – магнитно-резонансная томография

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

НС – неврологическая симптоматика

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ОМА – окуломоторная апраксия

ОРИ – острые респираторные инфекции

ПВ – протромбиновое время

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДС – респираторный дистресс-синдром

СРТ – субстрат-редуцирующая терапия

СЭ – спленэктомия

ТМС – тандемная масс-спектрометрия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России – Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” Минздрава России – Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования “Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

ФГБОУ ВО “РНИМУ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Российский национальный исследовательский медицинский университет” имени Н.И. Пирогова

ФГБУ “НМИЦ гематологии” Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр гематологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФЗТ – ферментная заместительная терапия

ФШ – фармакологические шапероны

ФЭМ – фиброэластометрия

ХТ – хитотриозидаза

ЦНС – центральная нервная система

CCL18/PARC – Chemokine Ligand/ Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine (хемокин лиганд 18/легочный хемокин, регулируемый активацией)

EMA – European Medical Agency (европейское агентство по оценке лекарственных средств)

FDA – Food and Drug Administration (управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США)

GauSSI-I – Gaucher Disease Severity Score Index – Type I (бальная оценка тяжести течения болезни Гоше 1 типа)

GBA – ген, кодирующий глюкоцереброзидазу

GOS – Gaucher Outcome Survey (мониторинг исходов болезни Гоше)

HGMD – Human Genome Mutation Database (база данных мутаций человеческого генома)

ICGG – International Collaborative Gaucher Group (объединенная международная группа по изучению болезни Гоше)

MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (методика мультиплексной лигазозависимой амплификации зондов)

PedsQL – Pediatric Quality of Life (педиатрический вопросник качества жизни)

SD – standard deviation (стандартное отклонение)

SDS – standard deviation score (коэффициент стандартного отклонения)

SF-36 Health Survey – The Short Form-36 Health Survey (вопросник качества жизни пациента)

TRACP – Tartrate-Resistant Acid Phosphatase (тартрат-резистентная кислая фосфатаза)

Z-score – Z-критерий, количество стандартных отклонений, на которое результат измерения отличается от средней величины для данного возраста и пола

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности:

Болезнь Гоше (БГ) – наиболее распространенная аутосомно-рецессивно наследуемая патология из более чем 50 известных лизосомных болезней накопления, в основе которой лежит генетически детерминированное нарушение каталитической активности фермента β-D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы, ГЦБ), приводящее к избыточному накоплению нерасщепленного гликолипидного субстрата (глюкоцереброзида) в макрофагах/моноцитах ретикулоэндотелиальной системы с развитием симптомов поражения селезенки, печени, костного мозга и, в 1-10% случаев, центральной нервной системы [38, 107, 172].

Известно более 450 различных мутаций гена ГЦБ *(GBA*), отвечающих за развитие заболевания [45, 120, 130]. С расширением диагностических возможностей все большую актуальность приобретает выявление новых мутаций данного гена, прежде всего характерных для российской популяции пациентов [8, 17]. Определение генофенотипических и генодемографических корреляций вносит несомненный вклад в дифференциальную диагностику различных типов БГ, их течение и прогноз [82, 130, 192, 231].

По последним данным, общепопуляционная распространенность БГ колеблется от 0,70 до 1,75 на 100000, с наибольшей частотой у евреев-ашкенази от 1:450 до 1:2500 [160]. В настоящее время эпидемиологические исследования лизосомальной патологии, в частности, БГ, - являются одним из приоритетных направлений развития науки США и ряда стран Европы, так как помогают определить объем необходимых мероприятий для эффективного мониторинга наследственных болезней [129].

Классификация БГ, включающая три основных клинических типа (1 тип - ненейронопатический, 2 тип - острый нейронопатический, 3 тип – хронический или подострый нейронопатический), основана на критерии наличия у пациента первичного поражения центральной нервной системы (ЦНС), степени его выраженности и скорости прогрессирования [159, 172]. Однако в связи с полиморфизмом клинической симптоматики заболевания необходимо выявление дополнительных специфических признаков для каждого из трех типов болезни Гоше с целью их своевременной дифференцировки и определения должной тактики персонифицированного мониторинга [73, 110, 155, 198].

Благодаря разработке в 1990 г. патогенетического лечения, значительно возросло число исследований по определению эффективности и безопасности применения препаратов для ферментной заместительной терапии (ФЗТ) у пациентов с БГ [36, 217, 228]. Помимо клинических параметров, для оценки результативности терапии в настоящее время широко

изучается роль параклинических критериев, включающих количественную оценку качества жизни, тяжести течения заболевания и структурных изменений органов с применением различных методик [50, 142]. В отличие от зарубежных исследований, изучение эффективности ФЗТ у детей с БГ в РФ до настоящего времени было представлено лишь в работе Павловой Е.В. (2003 г.), в которой присутствуют значимые ограничения по объему выборки, оцениваемым параметрам и времени наблюдения пациентов [21].

В 1991 г. Международной объединенной группой по изучению БГ был основан крупнейший в настоящее время регистр пациентов (International Collaborative Gaucher Group, ICGG), что позволило медицинскому сообществу пересмотреть прежние представления об особенностях течения патологии в различных популяциях и возрастных когортах, а также разработать критерии по ее эффективному мониторингу [61, 212]. Однако в отечественной педиатрии в настоящее время не существует эффективного инструмента, систематизирующего данные о клинико-демографическом, эпидемиологическом, молекулярно-генетическом и терапевтическом профиле детей с БГ.

Таким образом, на современном этапе не изучена частота встречаемости БГ у детей в различных федеральных округах РФ, не существует оптимизированных алгоритмов для диагностики и мониторинга заболевания, недостаточно изучен спектр характерных для российской популяции мутаций и их связь с особенностями клинического течения. Учитывая изложенное, верификация БГ на первичном этапе часто сопряжена с большим количеством необоснованных диагностических и лечебных вмешательств, отсроченной инициацией терапии и развитием необратимых осложнений, снижающих качество жизни пациента. Поэтому актуальным в настоящее время является вопрос создания базы данных, позволяющей в полной мере охватить все аспекты заболевания и оптимизировать подходы к оказанию медицинской помощи детям с БГ в РФ.

Цель исследования: систематизировать данные о клинико-демографических, эпидемиологических, молекулярно-генетических и лабораторно-инструментальных особенностях болезни Гоше у детей для оптимизации ее мониторинга в РФ.

Задачи исследования:

1. Создать регистр детей с болезнью Гоше для повышения эффективности мониторинга заболевания в РФ.
2. Определить особенности эпидемиологии и принципы диагностики болезни Гоше у детей в РФ на современном этапе.
3. Выявить частоту и спектр мутаций гена, кодирующего глюкоцереброзидазу, и взаимосвязь генотипа с демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными параметрами пациентов с болезнью Гоше.

4. Определить демографические, генофенотипические, клинико-лабораторные и инструментальные отличия трех клинических форм болезни Гоше.

5. Оценить динамику клинического течения, изменение лабораторно-инструментальных показателей и качества жизни детей с болезнью Гоше на фоне патогенетической терапии.

6. Усовершенствовать алгоритмы диагностики и мониторинга болезни Гоше в педиатрической практике.

Научная новизна:

Впервые в РФ создан электронный регистр детей с БГ, который представляет эффективный инструмент мониторинга эпидемиологических, демографических, генофенотипических, клинических и лабораторно-инструментальных показателей с оценкой эффективности терапии в отдельной популяции пациентов.

Впервые установлены особенности эпидемиологии и выявления пациентов с БГ в различных федеральных округах РФ, показано, что, несмотря на высокую частоту семейных случаев, своевременная диагностика БГ в РФ отсрочена и характеризуется проведением большого числа необоснованных диагностических и лечебных вмешательств.

Впервые в РФ охарактеризован спектр мутаций и генотипов у детей с БГ. Всего в гене *GBA* идентифицировано 28 различных мутаций с преобладающей частотой встречаемости в экзонах 7, 10, 11 и наибольшим молекулярным разнообразием в экзонах 7, 9 и 10. Большую часть выявленных патогенных вариантов составили миссенс мутации (89%), также установлено по одной делеции, нонсенс-мутации и сплайсинг-мутации с суммарной частотой встречаемости 11%. У 12 (13,1%) пациентов выявлены рекомбинации.

Наиболее частыми мутациями являются *p.N370S* – 70,3% и *p.L444P* – 48,4%, что соответствует международным данным. Специфичной в отличие от других стран для российской популяции пациентов оказалась мутация *p.W184R* – 11,0%, которая является третьей по частоте встречаемости и была ассоциирована с БГ 1 типа. У 11% пациентов было выявлено 7 новых мутаций, не описанных ранее. При изучении генофенотипических корреляций установлено, что при БГ 1 типа чаще выявляются генотипы *p.N370S/p.L444P* (27,0%), *p.N370S/*другая мутация (39,7%) и *p.N370S/p.W184R* (12,8%); у детей с нейронопатическими формами (2 и 3 типы БГ) – *p.L444P/p.L444P* (64,0%) и *p.L444P/p.D409H* (27,0%). Мутация *p.N370S* в гетерозиготном состоянии характерна для БГ 1 типа, а наличие второй мутации в генотипе отягощает тяжесть течения и полиморфизм клинической симптоматики; мутация *p.L444P* в гомозиготном состоянии или в сочетании с мутацией *p.D409H* обуславливает развитие нейронопатических форм заболевания, характеризующихся более ранним дебютом, частой задержкой физического развития, выраженной гепатоспленомегалией и высокими значениями концентрации биомаркеров.

Впервые в РФ проведена оценка долгосрочной ферментной заместительной терапии у детей с БГ и доказана ее высокая эффективность для купирования ключевых клинических проявлений заболевания.

Обосновано применение метода фиброэластометрии (ФЭМ) печени и селезенки для оценки эффективности ферментной заместительной терапии БГ у детей.

Впервые представлены результаты оценки качества жизни детей с БГ с применением валидированного педиатрического вопросника PedsQL, показывающие, что уже через год от начала патогенетической терапии улучшаются параметры физического, эмоционального функционирования и общий балл качества жизни.

Впервые в отечественной медицинской практике по данным анализа особенностей течения БГ у большого количества детей в РФ оптимизированы алгоритмы диагностики и мониторинга заболевания для педиатров и специалистов узкого профиля.

Теоретическая и практическая значимость работы:

- Разработан электронный регистр детей с БГ, который позволяет поддерживать систематизацию данных о пациентах и оценивать параметры в динамике.

- Определены основные диагностические ошибки на этапе поиска окончательного диагноза, чтобы избежать необоснованных вмешательств у детей в будущем.

- Представлена эпидемиологическая характеристика БГ у детей в РФ, которая объясняет особенности течения заболевания с учетом его географического распределения.

- Выявление 7 новых патогенных вариантов гена *GBA* пополняет международную базу данных мутаций человеческого генома (Human Genome Mutation Database, HGMD) почти на 2%.

- Проведен анализ динамики клинических, лабораторно-инструментальных параметров и качества жизни на фоне ФЗТ у детей с БГ с определением сроков достижения ключевых целей лечения.

- Разработана шкала для интерпретации значений плотности селезенки по данным фиброэластометрии (ФЭМ), которая может служить дополнительным объективным критерием оценки эффективности патогенетической терапии БГ.

- Предложены усовершенствованные для педиатрической практики РФ алгоритмы диагностики и мониторинга БГ, которые могут быть использованы для выявления групп риска по наличию заболевания и их своевременного специализированного обследования; определения степени выраженности клинических проявлений; установления объема лечебных мероприятий и оценки эффективности ФЗТ.

Методология и методы исследования:

При выполнении настоящей диссертационной работы были отобраны и проанализированы данные отечественной и иностранной литературы, касающиеся вопросов

оказания медицинской помощи пациентам с БГ. Особое внимание уделялось источникам, посвященным особенностям течения, мониторинга и лечения данного заболевания в педиатрической когорте пациентов. В работе проведено длительное ретроспективно-проспективное наблюдение 115 детей с БГ. Всем детям проведена энзимодиагностика и 91 пациенту молекулярно-генетическое исследование с использованием современных методик анализа. Проводилась регистрация эпидемиологических, демографических, клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных. Для анализа параметров физического развития использовали программу Auxology, для характеристики гепатолиенального синдрома применяли ультразвуковое исследование и методику ФЭМ; для определения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводили остеоденситометрию, для оценки качества жизни использовали вопросник PedsQL. Полученные данные внесены в электронный регистр, разработанный на базе программного обеспечения MySQL. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием методов описательного, непараметрического, корреляционного и ROC-анализов.

Положения, выносимые на защиту:

1. На современном этапе в РФ сохраняется выраженная гиподиагностика болезни Гоше с высокой частотой необоснованных вмешательств и ошибочной первичной диагностикой у детей, что определяет целесообразность создания педиатрического регистра пациентов, оптимизации алгоритмов раннего выявления и мониторинга заболевания, а также его внедрения в программу неонатального скрининга в ближайшем будущем для адекватной организации оказания медицинской помощи пациентам с данной орфанной патологией.

2. Знания о частоте и особенностях распределения наиболее характерных для российской популяции мутаций гена *GBA*, наряду с наличием генофенотипических корреляций, позволяют оптимизировать алгоритм молекулярно-генетической диагностики болезни Гоше и прогнозировать в определенной степени клиническую форму и тяжесть течения заболевания.

3. Определены основные географические, клинико-демографические и лабораторно-инструментальные различия трех клинических типов болезни Гоше и установлены сроки достижения основных целей терапии заболевания у детей.

4. Показана целесообразность внедрения методики фиброэластометрии печени и селезенки и применения педиатрического вопросника качества жизни (PedsQL) для оценки эффективности патогенетической терапии у детей с болезнью Гоше.

Степень достоверности результатов исследования:

Высокая степень достоверности результатов диссертационной работы подтверждается выбором оптимального дизайна исследования, соответствующего поставленной цели и

задачам на этапе планирования, наличием достаточного количества наблюдений, использованием современных методов лабораторного и инструментального обследования, адекватных способов обработки информации и статистического анализа для интерпретации полученных результатов.

Апробация и внедрение результатов работы в практику:

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XI Европейской международной конференции, посвященной болезни Гоше – The European Working Group on Gaucher Disease (Хайфа, 2014); в рамках Встречи молодых ученых - Young investigator meeting (Москва, 2015) и Gaucher Preseptorship - 2015 (Прага, 2015); на 7-ом Европейском конгрессе педиатров «7th Europediatrics» (Флоренция, 2015); на международном симпозиуме общества по изучению врожденных дефектов метаболизма - Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (Лион, 2015); на XVIII, XIX и XX-ом Конгрессах педиатров России с международным участием - «Актуальные проблемы в педиатрии» (Москва, 2015-2016, 2018) и на XVIII Съезде педиатров России - «Актуальные проблемы в педиатрии» (Москва, 2017).

Результаты исследования и предлагаемые методики обследования используются при оказании медицинской помощи детям с БГ в отделении гастроэнтерологии с гепатологической группой НИИ Педиатрии, применяются в работе консультативно-диагностического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, а также внедрены в лекционный курс и практическое обучение студентов и клинических ординаторов на кафедре факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО “РНИМУ имени Н.И. Пирогова” Минздрава России и на кафедре педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации:

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 8 статей в изданиях, входящих в список рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1 методическое пособие для врачей, глава “Болезнь Гоше” в соавторстве в “Атласе редких болезней” и 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 185 страницах машинописного текста, иллюстрирована 41 рисунком, 36 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель содержит 235 источников, из которых 28 отечественных и 207 зарубежных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: БОЛЕЗНЬ ГОШЕ У ДЕТЕЙ – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

1.1. Общая характеристика и эпидемиология

В настоящее время исследования в сфере орфанной патологии являются одним из приоритетных направлений здравоохранения большинства стран. С момента старта в РФ в 2007 г. программы “Дополнительного лечебного обеспечения” и в 2008 г. “Федеральной государственной программы обеспечения больных по семи высокозатратным нозологиям” важную область педиатрии, в частности детской гастроэнтерологии и гепатологии, занимает изучение редких болезней, среди которых наследственные ферментопатии занимают особое место, составляя ежегодную суммарную частоту выявляемости во всем мире 1:7000-1:8000 новорожденных [22, 129, 145, 233].

В структуре более чем 50 известных лизосомных болезней накопления (ЛБН) наиболее распространенной патологией из группы сфинголипидозов является болезнь Гоше, составляя до 14 % случаев от всех наследственных ферментопатий [14, 101, 145, 159].

Болезнь Гоше (БГ, глюкозилцерамидный липидоз, МКБ-10: Е75.2 Другие сфинголипидозы) - редкая аутосомно-рецессивно наследуемая ЛБН, характеризующаяся количественным и/или качественным дефицитом активности катаболического фермента глюкоцереброзидазы (ГЦБ, β-D-глюкозидазы), участвующего в процессе деградации продуктов клеточного обмена (как правило, клеток крови), что приводит к накоплению его метаболического субстрата (глюкоцереброзида) в макрофагах и моноцитах ретикулоэндотелиальной системы (гистиоцитах селезенки, костного мозга и лимфатических узлов; купферовских клетках печени; остеокластах костной ткани; микроглии центральной нервной системы; альвеолярных макрофагах легких; меланоцитах кожи; гистоцитах гастроинтестинального и мочеполового трактов и перитонеума) с последующей активацией Т-клеточной системы и секрецией воспалительных цитокинов и цитотоксических медиаторов, лежащих в основе полиорганного поражения [4, 6, 15, 44, 87].

Для взаимодействия с субстратом, ферменту необходим белок-активатор сапозин С (SAP C). По данным ряда авторов, SAP C является связующим звеном между фосфолипидами и ГЦБ, способствуя их правильному пространственному взаимодействию и гидролизу субстрата. Предполагается, что дефицит SAP C, возникший вследствие дефекта кодирующего его гена, вызывает симптомы, схожие с ненейронопатической и хронической нейронопатической формами болезни Гоше [196].

Накопление неутилизированных метаболитов в макрофагах приводит к их трансформации в, так называемую, “клетку Гоше” [38, 67]. Хроническая активация Т-

клеточной системы сопровождается увеличением продукции моноцитов в костном мозге и в последующем количества макрофагов, которые занимают места “физиологического дома”, характеризующиеся высокой степенью экспрессии данных клеток [53, 56, 110, 124]. Нарушение функциональной активности макрофага, принимающего участие в регуляции многих жизненно важных метаболических процессов, в частности обмена костной ткани и кроветворения, ведет к нарушению метаболизма опорно-двигательной системы и, предположительно, к дизрегуляции гемопоэза (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Патофизиология болезни Гоше [33, 121, 163].

Исходя из ключевых патофизиологических аспектов БГ, основные клинические проявления заболевания включают развитие органомегалии (преимущественно спленомегалии, гепатомегалии), цитопении, поражение костной системы и вовлечение в 1-10% случаев ЦНС [57, 102, 148, 159].

На основании анализа частоты выявляемых симптомов и признаков БГ у 887 детей, по данным международного регистра, установлено, что основными проявлениями заболевания в педиатрической когорте пациентов являются: спленомегалия (95%), гепатомегалия (87%), радиологические признаки патологии костей (81%), тромбоцитопения (50%), анемия (40%), задержка роста (34%), костная боль (27%) и костные кризы (9%). Спленомегалия, гепатомегалия и костная патология выявляются у более 80% детей при постановке диагноза [127].

Многообразие сочетаний различных признаков при БГ дает широкий спектр клинических вариантов заболевания. Традиционная классификация БГ основывается на наличии, степени выраженности и скорости поражения ЦНС [131]. Выделяют три основных клинических варианта заболевания, среди которых БГ 1 типа (ненейронопатическая форма) встречается в 90-95% случаев с распространенностью 1:40000-1:70000 живых новорожденных, в то время как БГ 2 и 3 типов (острая и хроническая нейронопатические формы) составляют соответственно 1-5% и 5-10% от всех случаев, с частотой выявления 1:100000-1:500000 новорожденных [4, 172, 188]. Общепопуляционная распространенность заболевания колеблется от 1:50000 до 1:100000 новорожденных [129, 160]. По причине аутосомно-рецессивного наследования, заболевание встречается у лиц обоего пола с равной частотой [8, 120, 227].

Несмотря на то, что БГ является панэтническим заболеванием, у евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) ее распространенность (особенно 1 типа) является наиболее высокой и достигает 1:450 – 1:2500 новорожденных, составляя приблизительно 6-10% от всей популяции пациентов [62]. Частота гетерозиготного носительства мутантного аллеля составляет от 1:640 до 1:3969 в нееврейской популяционной группе и от 1:10 до 1:18 у евреев-ашкенази [45, 104, 120, 130]. В ряде стран отмечается превалирование определенных форм заболевания: так, в Европе, Канаде, США и Австралии наиболее распространенной является БГ 1 типа, в то время как в таких странах, как Египет (палестинские арабы), Япония, Северная Швеция (популяция Норрботтен) и Польша, отмечается высокая заболеваемость различными вариантами хронической нейронопатической формы БГ с частотой встречаемости в среднем 1:50000 [61, 107, 202-204]. Представленные особенности распределения различных клинических типов БГ в определенных областях земного шара обусловлены ведущей ролью этнической изоляции в связи с географическими, религиозными, культурными причинами и “эффектом основателя” [87, 102, 155].

По данным всестороннего обзора литературы, проведенного Nalysnyk L. и соавт. в 2016 г. и включавшего 49 исследований по оценке эпидемиологии БГ за период с 1990 по 2015 гг., было получено, что стандартизованный показатель частоты рождаемости с БГ колебался от 0,39 до 5,80 на 100000 населения, а распространенность варьировала от 0,70 до 1,75 на 100000 населения, соответственно [160].

На современном этапе одной из причин роста частоты патологии в определенных странах мира является активный миграционный процесс. До настоящего времени информация об эпидемиологии БГ остается ограниченной из большинства стран Азии, Африки, Латинской Америки и таких развитых стран, как Великобритания, Германия и Россия [155, 160, 172].

По данным исследования Зуб Н.В., в 2010 г. на территории РФ наиболее высокая распространенность БГ зарегистрирована в Центральном Федеральном округе (ФО) с показателем 1,64:1000000, а наименьшая - в Сибирском ФО с показателем 0,4:1000000 (из 207 пациентов педиатрическую группу составили 58 пациентов) [13].

Показатель частоты рождаемости с БГ изучается в ряде стран (Австралия, Нидерланды, Португалия, Чехия, ОАЭ) с 1999 г. и составляет в среднем 1 на 100000 живых новорожденных [87, 160].

Для определения истинной распространенности заболевания разработаны международные регистры, и в отдельных странах или регионах с 2003 г. функционируют пилотные программы расширенного неонатального скрининга на ЛБН, основной целью которых является выявление пациентов на бессимптомной стадии, адекватный мониторинг и, при наличии показаний, своевременная инициация терапии [37, 61, 93, 212, 233]. Ряд пилотных исследований по неонатальном скринингу БГ, проводимых с 2012 по 2014 гг. в Тайване, Австрии и Венгрии, отдельных штатах США показали недооценку истинной распространенности патологии. Полученный показатель был в среднем в 5-180 раз выше, по сравнению с результатами, представленными ранее. Так по последним оценкам частота встречаемости БГ в США составляет 1 случай на 20000 живых новорожденных, в Австралии 1:57000, в Нидерландах 1,16:100000 [87, 129, 160, 169].

В РФ отсутствует неонатальный скрининг на БГ и информацию о пациентах с установленным диагнозом с 2008 г. заносят в Федеральный регистр редких болезней, целью которого является лишь определение объемов оказания дорогостоящей медицинской помощи таким детям [13, 22]. С учетом численности населения по данным последней переписи населения РФ от 2013г. и зарегистрированных пациентов с БГ к указанному времени рассчитанная распространенность БГ составляет 1 на 200000, что значительно меньше международных данных. Учитывая показатели заболеваемости и распространенности БГ в государствах с гораздо меньшей численностью населения, по сравнению с РФ, следует констатировать гиподиагностику заболевания в нашей стране.

1.2. Молекулярно-генетические основы развития болезни Гоше

БГ характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, что предопределяет 25% риск рождения больного ребенка у родителей-носителей мутантных аллелей. В связи с открытием гена, кодирующего ГЦБ (*GBA*), с конца 80-х годов XX века начались активные молекулярно-генетические исследования БГ [45, 119, 120, 130, 154]. К настоящему времени в международной базе данных по мутациям (*The Human Gene Mutation Database, HGMD Professional 2018.1)* описано около 472 аллелей, приводящих к развитию заболевания. Из

общей структуры патогенных вариантов гена *GBA* 77% (362) составляют миссенс и нонсенс-мутации; 13% (63) - делеции и инсерции/дупликации; 5,5% (26) - мутации, оказывающие влияние на сплайсинг, и 4,5% (21) - сложные перестройки [8, 115]. Полученные данные основаны на многообразии методик генотипирования, разработанных за последние 2-3 десятилетия. Разнообразие мутаций и их сочетаний приводит к снижению стабильности и активности фермента ГЦБ, и вносит свой вклад в полиморфизм клинических проявлений заболевания [103, 180, 181, 183].

Ген *GBA* картирован на длинном плече 1-й хромосомы (1q21), имеет длину 10,4 т.п.н. и состоит из 11 экзонов и 10 интронов. Функциональный ген кодирует белок, состоящий из 536 аминокислотных остатков, молекулярной массой 59,7 кДа. Установлено, что ген *GBA* находится в тесном соседстве с псевдогенами метаксина и ГЦБ и генами метаксина, тромбоспондина 3 *cole 1, propin 1* и *elk,* полиморфного эпителиального муцина 1 [8, 16, 76, 120, 197].

В 1989 г. было обнаружено, что на расстоянии 16 т.п.н. от гена *GBA* расположен на 96% гомологичный ему псевдоген (*GBAP*). Нуклеотидная последовательность псевдогена отличается от функционального гена за счет делеции 55 п.н. в 9 экзоне и четырех протяженных делеций во 2, 4, 6, 7 интронах. Псевдоген транскрибируется, но не транслируется, так как не содержит длинной открытой рамки считывания. В результате генной конверсии, слияния и дупликации выявлены также рекомбинации гена *GBA* с псевдогеном [8, 119, 120].

До настоящего времени выявление генофенотипических корреляций при БГ остается актуальной научной задачей. Поскольку большинство пациентов с этим редким заболеванием являются компаунд-гетерозиготами, т.е. получившими разные мутантные аллели от каждого родителя, то установить корреляции достаточно сложно. Выявлено лишь несколько закономерностей на репрезентативных выборках больных [87, 103, 180, 192].

Наибольшее количество мутаций обнаружено в 5-10 экзонах. Как показали исследования, аминокислотные последовательности, соответствующие этим экзонам, ответственны за протеолитическую стабильность (5-6 и 9-10 экзоны) и каталитическую активность фермента (8-11 экзоны) [8, 120, 130].

Частота патогенных аллелей варьирует в разных популяциях. Наиболее частые мутации (*p.N370S, p.L444P, 84GG*, *IVS2+1G>A, p.V394L* и *p.R463C*) составляют до 88-96% патогенных аллелей у больных евреев-ашкенази и 50-75% - у представителей других национальностей [87, 120, 130]. Было высказано предположение, что, несмотря на существующие неопределенности в демографической истории евреев и их предков, имеющиеся генетические данные согласуются с “эффектом основателя”, связанного с изначально малой численностью и замкнутостью сообщества. Таким образом, “эффект основателя”,

следующий за генетическим дрейфом, а не эволюционное преимущество для гетерозигот, наилучшим образом объясняет высокую частоту определенных мутаций у евреев-ашкенази [8, 120, 130].

Наиболее широко распространена мутация *p.N370S*, которая вызвана заменой пуриновых оснований аденина на гуанин в 1226 положении комплементарной ДНК, приводящей к образованию протеина с заменой аспарагина в 370 положении на остаток серина [8, 120]. По результатам исследования Salvioli R. и соавт., мутация *p.N370S* является причиной нарушения взаимодействия ГЦБ с сапозином С и анионными фосфолипидами мембран, что приводит к низкой активности фермента [175, 196]. По данным литературы, мутация *p.N370S* представлена у 70-75% евреев-ашкенази и у 25-30% пациентов других популяций. Мутация *p.N370S* в гетерозиготном состоянии чаще всего выявляется у пациентов с БГ 1 типа и ассоциирована с отсутствием неврологических проявлений [9]. По сравнению с компаунд гетерозиготным носительством в гомозиготном состоянии данная патогенная аллель преимущественно выявляется у пациентов с легким течением БГ [74, 82, 107].

Мутация *p.L444P*, характеризующаяся заменой пиримидиновых оснований в позиции 1448 молекулы ДНК и приводящая к образованию белка с заменой остатка лейцина на остаток пролин в 444 положении, представлена с 100% частотой у пациентов популяции Норрботтен в Северной Швеции [79]. Она может быть выявлена при любом типе БГ, часто обнаруживается в гомозиготном состоянии и ассоциируется с поражением ЦНС. У пациентов с нейронопатическими формами БГ эта мутация встречается примерно в 50% случаев. При БГ 1 типа ее частота существенно ниже (у пациентов еврейского происхождения - примерно в 4% случаев и у пациентов нееврейского происхождения - примерно 31%). Зачастую мутацию *p.L444P* выявляют ошибочно. Данный факт связан с рекомбинациями между функциональным геном и высокогомологичным ему псевдогеном, а также с ошибками молекулярно-генетической диагностики, при которых мутацию нередко выявляют в неактивном гене [44, 45, 76, 120, 130].

Мутация *84GG*, образующаяся путем инсерции гуанина в 84 положении молекулы ДНК, приводит к сдвигу рамки считывания, что прерывает трансляцию ГЦБ. Это вторая по частоте мутация в еврейской популяции и составляет примерно 13% от всех мутантных аллелей. У пациентов других национальностей ее частота составляет 0,25% [8, 44, 120, 130].

Мутация *IVS2+1G>A,* возникающая вследствие замены гуанина на аденин в каноническом сайте сплайсинга приводит к удалению из первичного транскрипта 2-го экзона. Данная мутация встречается с частотой 1 - 3% в еврейской популяции и практически не встречается среди пациентов других национальностей [8, 20, 45, 130].

Мутации *IVS2+1G>A* и *84GG* считаются наиболее тяжелыми и выявляются зачастую в случае перинатально-летальной формы БГ [8, 45, 120, 130].

Исследования мутаций, проведенные в мире, показали, что за пределами популяции евреев-ашкенази было обнаружено высокое молекулярное разнообразие. Так, мутация *p.N370S* встречается у 76% пациентов с БГ в Чехии, у 71% - в Венгрии, у 69% - в Испании, у 62% - в Турции, у 50% - в Румынии, причем среди неашкеназского населения Германии и Турции с гораздо меньшей частотой – соответственно 36 и 35% [34, 130].

В Словакии 75% пациентов с БГ являются носителями мутаций *p.N370S, p.L444P, p.G377S, p.D409H, RecNciI*, а у оставшихся 25% обнаружены наиболее редкие мутации; при этом чаще, чем в других исследованиях, встречалась мутация *p.G337S*, впервые были описаны мутации *p.C4W* (у пациентки с БГ 2 типа), *p.L96P, p.H311N, 745delG, 1127_1128delTT* [144].

В португальской популяции мутация *p.N370S* составляет 63% мутантных аллелей, часто встречаются 2 редкие мутации – *p.G377S* и *p.N396T* [61, 183].

При скрининге на частые мутации в ряде стран установлено, что патогенный аллель *p.L444P* превалирует в Северной Швеции, Польше, Греции, Италии, Бразилии, Египте и странах Азии (Япония, Китай, Корея, Тайвань) [64, 80, 84, 123, 183, 211].

Следует отметить, что патогенный аллель *p.D409H* один из наиболее распространенных среди пациентов, проживающих в странах Средиземноморья, в гомозиготном состоянии ассоциирован с БГ 3С типа, имея особенности фенотипа в виде кальцификации аортального и митрального клапанов, а также помутнения роговицы [91, 130]. Мутации *p.D409H* и *p.H255Q* в компаунд-гетерозиготном состоянии чаще ассоциированы с БГ 2 типа, сочетание двух мутаций в генотипе наиболее распространено в популяции греков и албанцев [147].

В Японии у пациентов с БГ не обнаружено мутаций *p.N370S* и *84GG,* а наиболее частыми являются мутации *p.L444P* и *p.F213I* [80]. В Корее установлены новые мутации: *p.P201H, p.F347L, 630delC* и также не выявлена мутация *p.N370S* [123]. У китайских пациентов сочетание мутаций *p.N382K, p.L383R, p.L385P* с аллелем *p.L444P* предопределяло развитие БГ 2 типа [64].

По данным Букиной Т.М., среди 55 российских взрослых пациентов с БГ наиболее частыми мутациями являлись *p.N370S, p.L444P и RecNciI* [8].

Согласно данным, опубликованным в международном регистре, генотип *p.N370S/p.N370S* является наиболее распространенным в общей популяции пациентов с БГ и составляет 31%, второе по частоте место занимает генотип *p.N370S/p.L444P* (16%), генотип *p.L444P/p.L444P* встречается с частотой 6% [61, 107].

Генотип *p.N370S*/другая мутация является наиболее распространенным в странах Европы и Латинской Америки, где в качестве другой мутации наиболее часто представлена аллель *p.L444P* [120, 130].

В работе Букиной Т.М. и Цветковой И.В. наиболее часто среди взрослых пациентов с БГ в РФ встречались генотипы: *p.N370S/p.L444P* (20,6%), *p.N370S/RecNciI* (11,8%), *p.N370S/p.W184R* (8,8%), *p.N370S/p.A384D* (7,4%), *p.N370S/p.N370S* (7,4%), *p.L444P/p.L444P* (7,4%) [8, 9].

По данным исследования Лукиной К.А. и соавт., изучавших характеристику генотипов взрослых пациентов с БГ, в России чаще определяются мутация *p.N370S* и генотип *p.N370S/*другая мутация, где второй аллель является мутацией, не входящей в число наиболее часто встречающихся [16, 17, 18].

1.3. Классификация болезни Гоше: характеристика отдельных клинических форм и генофенотипических корреляций

Болезнь Гоше - хроническое прогрессирующее заболевание с варьирующим сроком манифестации и гетерогенностью клинических проявлений от бессимптомных до перинатально-летальных форм [4-6, 15, 37]. Клинические проявления БГ включают гематологические нарушения (панцитопения), гепатоспленомегалию, нередко с нарушением функции органов, скелетную патологию (хроническая костная боль, костные кризы, нарушение костной минерализации, костные инфаркты, остеонекрозы, остеолизис и патологические переломы), задержку роста, симптомы поражения ЦНС, на фоне которых отмечается снижение качества жизни пациента [38, 44, 62, 159]. Как показано в Таблице 1, выделяют три ведущих клинических типа БГ, на основании характера симптомов, возраста дебюта, степени и скорости вовлечения в патологический процесс ЦНС [87, 131, 172]. Наряду с этим описание новых клинических случаев, которые не укладываются в классическую картину основных типов БГ, приводит к выделению промежуточных форм заболевания, в связи с чем в настоящее время рассматривается концепция фенотипического континуума.

БГ 1 типа (ненейронопатический тип, OMIM 230800) - наиболее распространенная форма заболевания, характеризующаяся сильно варьирующим сроком манифестации (от рождения до 80 лет), различной скоростью прогрессирования, неоднородной степенью вовлечения органов и выраженностью клинических проявлений от практически бессимптомных форм до признаков тяжелого поражения внутренних органов (гепатоспленомегалия), системы кроветворения (цитопения) и опорно-двигательного аппарата (хронические костные боли, костные кризы, остеонекрозы, остеопения, остеопороз,

патологические переломы) без выявления специфических неврологических симптомов [74, 105, 138, 174].

БГ 1 типа в прошлом трактовалась исключительно как взрослый клинический вариант, однако у большинства (56%) пациентов заболевание имеет дебют в первое и второе десятилетие жизни, у 2/3 (68%) пациентов диагностируется в первое десятилетие жизни и почти у половины (48%) до шестилетнего возраста. До 28% пациентов имеют дебют в возрасте 30-40 лет и до 17% - в 50-80 лет. Ранний дебют коррелирует с более тяжелым течением и высоким риском развития осложнений без специфического лечения [107, 127, 165].

По данным Kaplan P. и соавт., наиболее распространенными симптомами БГ 1 типа являются: спленомегалия (95%), гепатомегалия (87%), рентгенологически выявленные костные изменения (81%), тромбоцитопения (50%), анемия (40%), задержка роста (34%), хронические боли в костях (27%) и костные кризы (9%) [127].

БГ 1 типа отличается от нейронопатических форм отсутствием раннего специфического поражения ЦНС. Однако такие неврологические проявления, как периферическая нейропатия и синдром паркинсонизма, отмечены у лиц с БГ 1 типа и значительно снижают их качество жизни [55, 111, 164].

Прогноз заболевания благоприятный при легком течении и своевременном начале патогенетической терапии. При необратимых костных поражениях показано хирургическое ортопедическое лечение, позволяющее социализировать пациентов. При поражении печени и легких прогноз определяется степенью поражения и нарушения функции этих органов [150, 218]. В прошлом, в связи с отсутствием специфического лечения, пациенты с БГ 1 типа при раннем дебюте и развитии осложнений погибали рано. В настоящее время продолжительность жизни пациентов практически не отличается от общепопуляционных, и в целом меньше на 5-10 лет за счет высокой ассоциации заболевания с онкогематологической патологией, особенно множественной миеломой, а также карциномой печени и почек, возможным развитием неврологических проявлений у лиц среднего и пожилого возраста [173, 199, 216].

Таблица 1 - Характеристика клинических типов болезни Гоше [52, 97, 105, 107, 108, 148, 149, 203]

Признак	Клинические варианты болезни Гоше							
	Ненейронопатическая форма		Нейронопатические формы					
	1 тип (ненейронопатический)		2 тип (острый нейронопатический)			3 тип (хронический нейронопатический)		
	Латентный	Симптоматический	Перинатально-летальный	Инфантильный	Промежуточный	3А тип	3В тип	3С тип
Наиболее распространенный генотип	*p.N370S/p.N370S*	*p.N370S/*другая мутация	гомозигота по *RecNciI, 84GG, IVS2+1G>A*	*p.L444P/p.L444P*	Нет	Нет	*p.L444P/p.L444P, p.L444P/p.D409H*	*p.D409H/p.D409H*
Этническая предрасположенность	евреи-ашкенази	евреи-ашкенази	нет		Нет	Нет	шведы Норрботтена, азиаты, арабы, поляки	палестинские арабы японцы, народы Средиземноморья
Эпидемиология	1:40 000-1:100 000 (евреи-ашкенази –1:450-1:2500)		1:100 000-1:500 000			<1:100 000		
Дебют	дети/взрослые		Перинатально	до 6 мес. (в среднем 3,5 мес.)	от 6 до 12 мес.	от 9 мес. до 14 лет (в среднем 4 года)		
Гематологические проявления	нет/минимальны	+→+++	+→++	+→++	+→++	+→++	+→+++	+→++
Гепатоспленомегалия	нет→+	+→+++	++→+++	++→+++	++→+++	+	++→+++	+
Костные проявления	Нет	+→+++	Нет	Нет	+	+	++→+++ (кифосколиоз)	+
ЦНС	нет (редко – ранний дебют паркинсонизма/ПН		+++	+++	++→+++	++→+++	+→++	+
Глаза	Нет	Нет	Нет	ОМА, страбизм	ОМА, страбизм	ОМА, страбизм	ОМА, страбизм	ОМА, помутнение роговицы
Легкие	Нет	крайне редко	+++ гипоплазия легких	+++ АП, РДС, ДН	+++ АП, РДС, ДН	+→++	+→+++	+
Сердечно-сосудистая система	Нет	крайне редко	Нет	Нет	Нет	Нет	крайне редко	кальцификация клапанов и сосудов сердца
Кожа	Нет	бледность, петехии, экхимозы, гиперпигментация	водянка, ихтиоз	бледность, петехии, экхимозы	бледность, петехии, экхимозы	Нет	бледность, петехии, экхимозы, гиперпигментация	
Продолжительность жизни	Норма	< на 5-10 лет от общепопуляционной	внутриутробная гибель/до 3 мес	от 9 мес. до 2 лет	от 2 до 6 лет	от 18 до 60 лет		до 12-18 лет
Патогенетическое лечение	не требуется	ФЗТ (или СРТ)	Нет	Паллиативное	паллиативное, ФЗТ в отдельных случаях	ФЗТ (ФШ)	ФЗТ (ФШ)	ФЗТ (ФШ)

Примечание. Степень проявления признака: + легкая, ++ средняя, +++ тяжелая. ОМА – окуломоторная апраксия, АП – аспирационная пневмония, РДС – респираторный дистресс-синдром, ДН – дыхательная недостаточность, ПН – периферическая нейропатия, ФЗТ – ферментная заместительная терапия, СРТ – субстрат-редуцирующая терапия, ФШ – фармакологические шапероны.

БГ 2 типа (инфантильный/острый нейронопатический тип, OMIM 230900) - наиболее редкая форма заболевания от общей популяции пациентов, дебютирующая в первое полугодие жизни в виде тяжелой быстро прогрессирующей неврологической симптоматики, выраженной гепатоспленомегалии с развитием вторичных инфекционных осложнений, приводящих к смерти пациента в возрасте до 1-4 лет [4, 6, 15, 220].

Ряд авторов выделяют два клинических варианта БГ 2 типа. При перинатально-летальной форме БГ 2 типа беременность матери обычно осложняется внутриутробной водянкой плода и его антенатальной смертью, либо преждевременными родами и смертью новорожденного в ближайшие сутки после рождения. В случае доношенной беременности, ребенок погибает в первые 3 месяца от респираторного дистресс-синдрома (РДС). Часто у новорожденных выявляется ихтиоз, наиболее выраженный на ступнях, ладонях и в местах кожных складок. Для данного фенотипа характерны неврологические и висцеральные нарушения, дисморфологические изменения лица [108, 149, 191].

Ранняя младенческая форма дебютирует в первые 6 месяцев жизни в виде клинического симптомокомплекса, включающего признаки поражения ЦНС и внутренних органов: выраженная гепатоспленомегалия; бульбарный синдром (дисфония, дисфагия, дизартрия); тризм; билатеральное фиксированное косоглазие; прогрессирующие пирамидные нарушения (тетрапарез, гиперрефлексия, спастичность мышц с ретракцией шеи, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексы); прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков; тонико-клонические и другие типы судорожных приступов, резистентных к терапии антиконвульсантами [108, 121, 220].

Некоторые авторы выделяют промежуточный тип БГ (между 2 и 3 типами) с тяжелой неврологической симптоматикой в более позднем возрасте и поражением внутренних органов. Эпилептические приступы, возникающие у таких пациентов резистентны к противосудорожной терапии. В 2003г. Goker-Alpan O. и соавт. описали 9 случаев детей с промежуточным типом БГ. Средний возраст манифестации клинических проявлений у данной группы пациентов составил примерно 1,5 года по сравнению со значением 3,5 месяца при классических случаях БГ 2 типа, изученных Mignot C. и его коллегами, и 4,2 года для БГ 3 типа, соответственно. Быстрое прогрессирование заболевания привело к смерти пациентов в возрасте 2-7 лет в результате поражения ствола головного мозга и аспирационной пневмонии [97, 149]. При сравнительном анализе летальный исход БГ 3 типа обычно отмечен в подростковом или в зрелом возрасте [121].

Прогноз при БГ 2 типа крайне неблагоприятный, смерть пациентов наступает по причине дыхательной недостаточности вследствие аспирационной пневмонии или РДС на

фоне бульбарных неврологических расстройств (нарушение глотания, поперхивание). Возраст гибели пациентов варьирует от раннего неонатального периода до 4 лет, в среднем составляя 9 месяцев [159, 172, 218].

БГ 3 типа (юношеский/хронический/подострый нейронопатический тип, OMIM 23100) - промежуточная форма между БГ 1 и 2 типов, характеризующаяся наряду с поражением паренхиматозных органов наличием неврологических проявлений. В отличие от БГ 1 типа, степень гепатоспленомегалии выражена больше, и поражение осевого скелета характеризуется бочкообразной деформацией грудной клетки и кифосколиозом позвоночника. По сравнению с БГ 2 типа неврологическая симптоматика возникает после висцеральных, костных и гематологических проявлений заболевания [121, 203, 206].

В большинстве случаев БГ 3 типа характеризуется более поздним и широко варьирующим сроком дебюта от 1 мес до 14 лет и более медленным характером прогрессирования и разнообразной выраженностью неврологической симптоматики с дебютом в возрасте от 6 до 15 лет [107, 121, 203, 206].

Основными и ранними неврологическими проявлениями БГ 3 типа являются: глазодвигательные расстройства - окуломоторная апраксия (ОМА) и/или косоглазие (страбизм), которые длительное время могут оставаться единственным проявлением заболевания; миоклонии, постепенно нарастающие и переходящие в генерализованные тонико-клонические судороги. Со временем прогрессирует экстрапирамидная ригидность, интеллектуальные нарушения (от незначительных изменений до тяжелой деменции), расстройства письма и речи, диффузная мышечная гипотония сменяется спастичностью. Возможны изменения поведения, эпизоды психоза. У значительной части пациентов отмечено также поражение органов дыхательной системы [110, 203, 206].

Ряд авторов выделяют несколько вариантов БГ 3 типа: 3А тип характеризуется преобладанием неврологических проявлений и обычно манифестирует в детском или подростковом возрасте. Botross N.P. и соавт. представили клинический случай 17-летней девочки с 3А типом БГ, характеризующейся генерализованными миоклоническими приступами, атаксией, ОМА, когнитивными расстройствами, отсутствием гепатоспленомегалии и костных повреждений [52].

У пациентов с 3В типом БГ преобладает поражение внутренних органов и костно-суставной системы, вовлечение в патологический процесс ЦНС может проявляться только глазодвигательными расстройствами в виде ОМА и страбизма. Обычно 3В тип БГ манифестирует в раннем возрасте гепатоспленомегалией, а костная патология проявляется в виде деформаций грудной клетки и выраженного кифосколиоза без костных болей и костных кризов [79, 107, 202, 203, 206].

3С тип БГ (сердечно-сосудистая форма) – довольно редкий вариант хронический нейронопатической формы, проявляющийся гепатоспленомегалией; неатеросклеротическим поражением сердца и крупных сосудов в виде кальцификации сердечных клапанов, аорты и коронарных артерий и развитием застойной сердечной недостаточности; ОМА; помутнением роговицы; задержкой умственного развития, гидроцефалией и эпилепсией, не отвечающей на стандартную терапию антиконвульсантами [29, 49].

Продолжительность жизни при БГ 3 типа в зависимости от клинических вариантов варьирует от 4 до 60 лет [121, 218].

Редкие клинические проявления БГ представлены поражением легких, развитием гошером (псевдоопухолей) и моноклональной гаммапатии [21, 150, 172].

Поражение легких с развитием легочной гипертензии отмечается в 1% случаев и преимущественно у спленэктомированных пациентов. Генез вовлечения дыхательной системы до конца не ясен, возможно, поражение обусловлено инфильтрацией макрофагами легочных сосудов и альвеол [150].

Гошеромы представляют собой опухолеподобные структуры, хорошо визуализируемые при ультразвуковой диагностике и компьютерной томографии с контрастированием. Данные структуры выявляются преимущественно в селезенке или печени и представляют собой скопления клеток Гоше или заместивший их фиброз, который требуют не агрессивной тактики, а динамического наблюдения [21, 167].

Частота моноклональной гаммапатии с развитием миеломной болезни по данным статистики у пациентов с БГ выше, однако, данное клиническое проявление не характерно для детского возраста [39, 173].

Учитывая описание новых клинических случаев, все большую популярность приобретает концепция фенотипического континуума, в связи с чем классификация БГ до настоящего времени продолжает пересматриваться, что вызывает сложности при проведении дифференциальной диагностики между разными клиническими типами заболевания и определении необходимости начала терапии. Установление ведущей клинической формы БГ является важным для прогноза и дальнейшей тактики ведения пациента.

Генофенотипические корреляции при болезни Гоше.

Клинические проявления каждого типа БГ могут заметно отличаться при одинаковом генотипе не только внутри одной и той же этнической группы, но и одной семьи, включая монозиготных близнецов [35, 46, 133]. Это подтверждает теорию вклада в фенотипическое разнообразие заболевания как молекулярно-генетических (влияние модифицирующих генов), так и эпигенетических факторов [46, 112, 156, 226]. Остаточная активность ГЦБ не коррелирует с типом БГ или тяжестью течения заболевания [8, 45, 192].

Генофенотипические корреляции не являются абсолютными при БГ, тем не менее, выявлены определенные закономерности для различных типов заболевания, представленные в Таблице 2.

Генотип *p.N370S/p.N370S* чаще определяется у пациентов с легкой и промежуточной формами БГ 1 типа. Наличие данной мутации, даже в гетерозиготном положении исключает нейронопатическую форму БГ. Предполагается, что у пациентов с генотипом *p.N370S/p.N370S*, клинические проявления манифестируют позднее, чем у остальных пациентов с БГ 1 типа, с меньшим вовлечением в патологических процесс печени, селезенки, и костной системы. Однако не исключены случаи раннего начала заболевания и быстропрогрессирующего течения [82, 107]. По результатам исследования Fairley C. и соавт., при сравнении клинических проявлений у гомо- и гетерозиготных носителей мутации *p.N370S* выявлены следующие соотношения: необратимые скелетные проявления встречаются у 17% и 26% соответственно, анемия у 18% и 29%, тромбоцитопения у 52% и 62%, гепатомегалия у 44% и 72%, спленомегалия у 73% и 91%, остеопения/остеопороз у 48,6% и 51% соответственно [82].

Сочетание *p.L444P* с мутацией *p.A384D* и RecNciI определяет 2 тип БГ [8, 76, 137]. Генотипы *p.L444P/p.D409H, p.D409H/p.D409H, p.L444P/*редкая мутация также характеризуются неврологическими проявлениями. Наиболее частыми специфическими неврологическими симптомами для данных генотипов являются: ОМА (43%), сходящееся косоглазие (45%) и атаксия (15-20%) [130, 203, 204]

Таблица 2 - Генофенотипические корреляции при болезни Гоше [8, 29, 45, 107, 120, 130, 148, 189, 203, 231]

Мутации/Генотипы	Тип БГ и частота	Популяции	Дебют	Частота и выраженность клинических проявлений				Исследователи
				Гематологических	Висцеральных	Костных	Неврологических	
p.N370S	1 тип (64,5%)	панэтническое		-	-	-	-	Koprovica, 2000 Hruska, 2008
p.N370S/p.N370S (n=798)	1 тип	евреи-ашкенази	32% до 20 лет	тромбоцитопения-52% анемия-18%	спленомегалия-73% гепатомегалия-44%	остеопения и остеопороз -49% необратимые поражения скелета – 17%	-	Taddei, 2009 Beutler/ Sibille/ Gelbart/Sidransky Zimran, 1992 Fairley, 2008
p.N370S/другая мутация (например, *p.L444P, p.R463C, p.R496H, 84GG, IVS2+1G>A) (n=1278)*	1 тип	панэтническое	65% до 20 лет	тромбоцитопения-62% анемия-29%	спленомегалия-91% гепатомегалия-72%	остеопения и остеопороз -51% необратимые поражения - 26%	высокий риск синдром паркинсонизма и периферической невропатии	Koprovica, 2000 Fairley, 2008
p.L444P	1 тип (11,6%) 2 тип (47,5%) 3 тип (68,3%)	панэтническое	-	-	-	-	зрительная апраксия (43%), сходящееся косоглазие (45%), атаксия (15-20%)	Stone, 2000 Koprovica, 2000 Hruska, 2008
p.L444P/p.L444P (n=108)	2 тип и 3 тип (3b подтип) 76 (70%)	северные шведы, поляки, азиаты	-	-	-	кифосколиоз		Tsuj'i, 1987 Theophilus,1989 Dahl, 1990
p.L444P/другая мутация *(например, p.A384D, RecNciI, p.N382K, p.L383R, p.L385P, p.D409H), (n=108)*	2 тип и 3 тип 15 (14%)	панэтническое	-	-	-	-		Latham, 1990 Tang, 2005
p.D409H	2 и 3 типы		-	-	-	-	-	Hruska, 2008
p.D409H/p.D409H (n=108)	3c подтип 8 (7%)	палестинские арабы, народы Средиземноморья	-	-	поражение клапанов сердца и сосудов	-	-	Abrahamov, 1995 Mistry, 1995
p.D409H/p.H255Q	2 тип	греки и албанцы	-	-	-	-	-	Michelakakis, 2006
p.V394L, p.G377S, p.N188S, p. R463C, p.W184R и p.G202R	2 и 3 типы	-	-	-	-	-	эпилепсия	Park, 2003 Букина, 2007
гомозиготы по *RecNciI, 84GG, IVS2+1G>A, p.S196P, p.R131L, p.R120W, p.R257Q*	перинатально-летальная форма	-	-	-	-	-	-	Stone, 2000
84GG/IVS2+1G>A	3 тип	евреи-ашкенази	-	-	поражение легких	-	-	
IVS2+1G>A/p.L444P *IVS2+1G>A/p.D409H*	2 тип	-	-	-	-	-	-	Horowitz, 1993
IVS2+1G>A/p.R463C	3 тип	-	-	-	-	-	-	Beutler, 1992

Гомозиготная мутация *p.D409H* ассоциируется с поражением сердечно-сосудистой системы, а именно с повреждением клапанного аппарата сердца [29, 49]. Наличие мутаций *p.D409H*, *p.N188S*, или *p.R463C* связывают с БГ 3 типа [103, 203].

Мутации *IVS2+1G>A* и *84GG* ассоциируется с тяжелой формой БГ, а генотипы *84GG/84GG* и *IVS2+1G>A/IVS2+1G>A*связаны с внутриутробной гибелью плода [45, 120, 130].

В исследовании Букиной Т.М. и Цветковой И.В. установлено, что гомозиготное положение мутаций *p.W184R* и *p.G202R* предопределяет фенотипическую картину, характерную для БГ 2 и 3 типов [8, 9].

Таким образом, знание о генотипе может быть использовано для скрининга семьи и пренатальной диагностики. Миссенс-мутации гена *GBA* являются причиной БГ 1 типа и характеризуются частичной недостаточностью фермента, а внутригенные делеции, инактивирующие точечные мутации и рекомбинантные аллели ассоциированы с накоплением продуктов деградации гликосфинголипидов в нервной ткани (нейроны, адвентициальные клетки, микроглия) и развитием нейронопатических форм заболевания [180, 181, 192].

1.4. Особенности диагностики и дифференциальной диагностики

Клиническое многообразие, неоднородность выраженности симптомов БГ и недостаточная информированность медицинского сообщества о патологии служат причиной диагностических ошибок, несвоевременного выявления заболевания и позднего начала эффективной терапии.

В диагностике БГ используют клинические, параклинические, гистологические, биохимические и молекулярно-генетические методы, значимость которых далеко не равноценна. Генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм БГ, как и у всех других наследственных болезней обмена, исключает точную диагностику на клиническом уровне, сочетание клинических и параклинических методов дает возможность заподозрить заболевание, а специфические методы исследования позволяют установить окончательный диагноз.

Спектр жалоб при БГ у ребенка многообразен. Заболевание наиболее вероятно у пациента с необъяснимым увеличением селезенки и печени, цитопений и проявлениями поражения костной системы. У детей, в отличие от взрослых, сочетание органомегалии, гематологических нарушений и патологии костной ткани встречается более часто, в большинстве случаев заболевание дебютирует двумя-тремя и более симптомами, однако их

неспецифичность не позволяет своевременно предположить диагноз и направить ребенка на специализированное обследование [105, 126, 174].

Следует отметить крайнюю важность всестороннего обследования пациента для выявления других характерных признаков, которые в отличие от течения заболевания у взрослых включают в себя: более выраженное увеличение размеров живота с возможной пальпацией в нем плотных образований родителями ребенка; боль в животе или абдоминальный дискомфорт во время игры или при физической нагрузке; раннее насыщение, снижение аппетита и нарушение стула; одышку при физической нагрузке; кровотечения (носовые, десневые, после малых инвазивных вмешательств) и обильные продолжительные менструации у девочек-подростков; синяки (подкожные гематомы) и мелкоточечную сыпь (петехии) на коже после незначительной травматизации; бледность кожи; быструю утомляемость, слабость, сонливость при обычной или незначительной физической и психоэмоциональной нагрузке; частые острые респираторные инфекции; частые пропуски образовательных учреждений и нарушение успеваемости; эпизоды хронической или выраженной боли в костях с ограничением функционирования и интоксикационным синдромом; задержку физического, психомоторного или полового развития; уменьшение мышечной массы; глазодвигательные нарушения [3, 105, 126, 162].

Оценка анамнеза заболевания включает в себя определение сроков появления и динамики развития жалоб, данные о наличии: хронической боли в костях и суставах (давность, выраженность и локализация); костных кризов и патологических переломов; неоднократных оперативных вмешательствах по поводу костного синдрома; спленэктомии; спонтанных подкожных гематом или их появлении после незначительной травматизации; кровоточивости слизистых, особенно после малых оперативных вмешательств [105, 126, 142, 223].

При оценке семейного анамнеза важна информация о проведении спленэктомии (СЭ) у пациента или его родственников при неясной этиологии заболевания, а также о национальной принадлежности и факте близкородственного брака. Необходимо выяснить данные о других членах семьи, имевших схожие симптомы или страдающих наследственным заболеванием, а также установить наличие у ближайших родственников заболеваний высоко ассоциированных с БГ (паркинсонизма и болезни Альцгеймера) [3, 105, 126].

Параклинические методы исследования включают:

1. **Лабораторную диагностику.**

В клиническом анализе крови выявляют: тромбоцитопению и анемию различной степени выраженности (проявление синдрома гиперспленизма), средний или выраженный анизопойкилоцитоз, умеренный микроцитоз и гипохромию [219, 234]. В редких случаях

возможна регистрация лейкопении (за счет нейтропении) и ускорения СОЭ. В биохимическом анализе крови отмечают: снижение концентрации липопротеидов, железа, витамина В12, фолиевой кислоты, ионизированного кальция, метаболитов витамина D; повышение активности костной фракции ЩФ, содержания иммуноглобулинов и ферритина на фоне нормального значения общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС); нарастание активности функциональных печеночных проб максимально до двух норм, причем с превалированием значения аспартатаминотрасферазы (АСТ) над аланинаминотрасферазой (АЛТ) [146, 170, 186, 224]. В коагулограмме регистрируют удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ). Описаны случаи выявления сопутствующего при БГ дефицита IX, X, XI факторов свертывания и тромбоцитопатий [24, 71, 122, 184, 199].

2. Инструментальное обследование.

Оценка гепатолиенального синдрома в настоящее время включает различные методы визуализации. Ультразвуковое исследование (УЗИ), МРТ и КТ органов брюшной полости позволяют определить исходные размеры органов, визуализировать очаговые поражения, что необходимо для оценки течения заболевания и эффективности его лечения [109, 126]. По результатам Павловой Е.В., при УЗИ органов брюшной полости у детей с БГ отмечается однотипность паренхиматозного рисунка печени и селезенки в виде гиперэхогенности и мелкоочаговой диффузной неоднородности. По данным допплерографического исследования отмечено увеличение объемного кровотока по сосудам портальной системы, в основном, за счет расширения ствола воротной вены и селезеночной вены без клинических признаков портальной гипертензии [21].

По данным литературы у 20% пациентов в структуре органов выявляются крупные гипоэхогенные участки неправильной формы, однородной структуры, с нечетким размытым контуром и без четкой локализации - так называемые “узлы Гоше” или гошеромы, представляющие собой очаги избыточного накопления клеток Гоше [30, 109, 166].

Общепринятая оценка гепатолиенального синдрома при БГ основана на регистрации линейных и объемных размеров органов без учета динамики структурных изменений, т.е. точной интерпретации результатов эластичности на фоне заболевания и его лечения [11, 126]. Количественная оценка плотности печени и селезенки могла бы отражать объем и степень вовлеченности паренхимы органов в патологический процесс. “Золотым стандартом” диагностики структурных изменений печени является биопсия [88]. Тем не менее, применение морфологического исследования при БГ у детей противопоказано в связи с высоким риском кровотечений вследствие тромбоцитопении, нередко сочетающейся с дефицитом факторов коагуляции и нарушениями функции тромбоцитов [105, 199].

Альтернативной неинвазивной ультразвуковой методикой определения изменений паренхимы печени и селезенки на современном этапе можно считать фиброэластометрию. Ультразвуковая фиброэластометрия (ФЭМ) – современная методика, предложенная в клинических рекомендациях отдельных стран Европы для неинвазивной оценки структурных изменений печени при БГ [50]. Это инновационный способ исследования, который по простоте проведения и финансовым затратам аналогичен рутинному ультразвуковому исследованию, а по информативности во многих случаях сопоставим с биопсией. Изменение плотности органа по данным ФЭМ - достоверный индикатор изменений состояния паренхимы печени и прогрессирования фиброза, одного из главных показателей неблагоприятного исхода заболевания, поэтому определение эластичности органа прогностически значимо и используется, как один из важных параметров для формирования индивидуализированного подхода к лечению. Мониторирование плотности печени до и после базисной терапии позволяет оценивать эффективность лечения и при необходимости скорректировать лечебную дозу [20, 27, 69, 85, 161].

Помимо оценки плотности печени известен способ ФЭМ селезенки для оценки тяжести течения и прогноза хронических заболеваний печени. Определение плотности селезенки отдельно или в комбинации с плотностью печени имеет существенное значение для неинвазивной диагностики тяжелых поражений структуры печени и признаков портальной гипертензии [99, 168].

По данным Fraquelli M. и его коллег повышение плотности селезенки выше 48 кРа с высокой чувствительностью и специфичностью коррелирует с формированием варикозно - расширенных вен пищевода [86].

Известен способ оценки динамики портальной гипертензии и эффективности ортотопической трансплантации печени у лиц с хронической ее патологией. Результаты работы Chin J. и соавт. показали, что плотность селезенки значительно уменьшается после лечения и коррелирует с уменьшением плотности печени и исчезновением признаков портальной гипертензии [63].

Благодаря доступности, безболезненности и мгновенному получению результатов после завершения исследования, возможно, что в ближайшем будущем ФЭМ будет широко рекомендована пациентам с БГ для исключения выраженного фиброза печени и селезенки, мониторинга динамики прогрессирования заболевания и оценки эффективности лечения. Однако в РФ такие исследования отсутствуют, не разработаны шкалы для оценки динамики плотности селезенки на фоне болезни и терапии.

Для оценки костных поражений при БГ необходимо провести исследование с помощью, по меньшей мере, одного качественного и одного количественного метода

лучевой диагностики, которые дают информацию о состоянии, как костной ткани, так и костного мозга.

Качественные методы диагностики костной патологии у пациентов с БГ представлены в виде:

- **Рентгенографии трубчатых костей**, которая не подходит для наблюдения за динамикой костных изменений при БГ из-за своей невысокой чувствительности, однако она может с успехом применяться для обнаружения деформаций скелета, переломов и определения толщины коркового слоя костей [3, 19, 95]. Изменения костной ткани при рентгенографии трубчатых костей могут быть представлены: истончением надкостницы, эндостальной зубчатостью и пониженной трабекулярностью; деформацией дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей в виде так называемых “колб Эрленмейера”, которые часто определяются, но не являются патогномоничным признаком БГ (выявляются также при болезни Пиле, краниометафизарной дисплазии, остеопетрозе и некоторых гемоглобинопатиях); повышением рентгенопрозрачности костной ткани; наличием кистовидных просветлений, очагов остеосклероза, остеонекроза, остеолизиса и патологических переломов [19, 81, 126, 140].
- **Магнитно-резонансной томографии** бедренных костей и тазобедренных суставов - самого надежного метода исследования степени инфильтрации костного мозга и его структурных изменений при БГ, как во время постановки диагноза, так и при последующем наблюдении за пациентами и оценке эффективности лечения [3, 95, 126, 209]. МРТ помогает в диагностике костных кризов и выявлении очагов асептического некроза кости. Однако следует отметить, что дифференцировка нормальной кроветворной ткани от инфильтрации клетками Гоше может быть затруднена у детей с БГ из-за возрастных различий в составе костного мозга, который в раннем возрасте преимущественно представлен красным веществом с преобладанием содержания воды над на жиром и постепенно заменяется желтым веществом с взрослением ребенка. Нормальная возрастная экспрессия красного костного мозга у детей весьма различна, в результате чего степень инфильтрации костного мозга клетками Гоше трудно измерить. Поэтому при оценке исследования у детей, следует учитывать, физиологическое замещение красного на желтый костный мозг, что может быть неверно интерпретировано как положительный ответ на лечение [105, 126, 140].

Количественным методом лучевой диагностики у детей с БГ является остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника, которая представляет собой “золотой стандарт” для выявления сниженной минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Метод основывается на определении проекционной МПКТ, устанавливает изменения на ранних стадиях БГ и позволяет проводить мониторинг эффективности терапии.

Степень снижения МПКТ у детей определяется с помощью Z-критерия (Z-score) – количества стандартных отклонений (SD), на которое результат измерения отличается от средней величины для данного возраста и пола. Неинвазивность, широкая доступность, низкая лучевая нагрузка, быстрое получение результатов и высокая точность количественного анализа позволяют использовать денситометрию у детей с 5-летнего возраста. Анализ результатов проводится на костный возраст ребенка, определяемый предварительно по рентгенограммам костей кистей [23, 28, 95, 140].

Дополнительные методы исследования при диагностике болезни Гоше включают:

- Определение концентрации и активности ряда биологически активных соединений, которые вырабатываются в избыточном количестве при активации макрофагов, нагруженных патологическим субстратом. На фоне терапии активность биомаркеров снижается, что обусловлено уменьшением содержания в сыворотке крови, клетках и тканях организма накопленного глюкоцереброзида [8, 32]. Данный факт позволяет использовать указанную методику для дополнительной оценки эффективности терапии. В настоящее время выявлено множество маркеров активности БГ – хитотриозидаза (ХТ), хемокины (CD14, CCL18/PARC, CD68), тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRACP), ангиотензинпревращающий фермент, ферритин, кислая фосфатаза, лизоцим, антигены HLA класса 2, роль и информативность каждого из которых имеет определенный интерес для изучения, но в тоже время сопряжена с рядом ограничений для использования [32, 51, 116].

Хитотриозидаза - наиболее чувствительный из известных до недавнего времени биомаркеров, активность которого у больных повышена в десятки и даже сотни раз. Однако активность данного фермента может быть повышена и при других ЛБН, пероксисомных и воспалительных заболеваниях. Наряду с этим в 6-35% случаев в различных популяциях отмечается генетически обусловленный дефицит ХТ, в связи с чем фермент не всегда может быть использован для диагностики и мониторинга БГ [92, 116].

Хемокин CCL18/PARC не является специфичным маркером БГ и может быть также повышен при различных онкологических заболеваниях, воспалительных процессах суставов, легких и кожи [32, 51].

Поиск идеального показателя для лабораторного контроля эффективности терапии БГ привел к выявлению проф. Rolfs A. и его коллегами в 2013 г. нового биомаркера – глюкозилсфингозина (Lyso-Gb1, Lyso-GL1), обладающего наибольшей специфичность и чувствительностью и достоверно коррелирующего с активностью ХТ и CCL18, гепатоспленомегалией, СЭ и вариантом мутантного аллеля *(p.N370S, p.L444P)* у пациентов с БГ. Значение Lyso-GL1 более 420 нг/мл ассоциировано с тяжелым течением заболевания [171].

Несмотря на отсутствие достоверной связи наиболее доступных в практике биомаркеров (ХТ, CCL18/PARC, ферритин) с активностью и тяжестью БГ, их определение все еще остается актуальным и более доступным для дополнительного подтверждения диагноза и оценки эффективности лечения.

- Допплер-эхокардиографию, электрокардиограмму, рентгенографию грудной клетки, определение функции внешнего дыхания используют у спленэктомированных больных с высоким риском поражения легких для исключения легочной гипертензии и дыхательной недостаточности [105, 126, 150].
- Эзофагогастродуоденоскопию применяют при наличии соответствующих жалоб и для исключения признаков портальной гипертензии на этапе дифференциальной диагностики [105].
- Применяемые ранее нейрорадиологические и электроэнцефалографические исследования не выявляли специфических изменений ЦНС, однако в связи с развитием новых методик, например, МРТ головного мозга с трактографией и спектроскопией, стало ясно, что изменения на субклиническом уровне выявляются даже у пациентов с БГ 1 типа [58, 126, 201].

Диагностический поиск включает в себя консультацию специалистов: гематолога и гастроэнтеролога (при цитопеническом, геморрагическом и гепатолиенальном синдромах); ортопеда и ревматолога (при костно-суставном синдроме); психоневролога и офтальмолога (при наличии неврологической симптоматики и специфических мутаций/генотипов); генетика (при подозрении на другую наследственную патологию и для медико-генетического консультирования семьи); оториноларинголога (при частых носовых кровотечениях) и эндокринолога (при задержке физического и полового развития) [125, 126].

До недавнего времени морфологическое исследование тканей костного мозга, печени, селезенки, лимфатических узлов, легких с определением патоморфологического субстрата заболевания – клеток Гоше - являлось основным методом для подтверждения диагноза. Однако процедура забора клеток костного мозга является болезненной для пациента, а результат цитологического исследования не всегда может быть однозначным: довольно высок риск ложноотрицательных результатов при неопытности врача-гистолога, описывающего препарат и при редком распределении клеток Гоше в миелограмме. Ложноположительные результаты связаны с выявлением псевдо-клеток Гоше (альтернативно активированных макрофагов), определяемых при ряде других заболеваний: множественная миелома, миелодисплазия и миелодиспластический синдром, хроническая миелоидная лейкемия, легочный туберкулез, микобактериозы, серповидно-клеточная анемия, иммунная тромбоцитопения. Тем не менее, Гоше-подобные клетки могут быть

отдифференцированы от истинных, как серонегативные при окраске железом и PAS-реакции. Ложноотрицательные результаты не позволяют полностью исключить БГ, поскольку клетки Гоше чувствительны к механическим повреждениям и легко разрушаются при приготовлении и окраске мазков. Кроме того, клетки-маркеры могут располагаться на периферии мазка костного мозга и не всегда попадают в поле зрения морфолога, не ориентированного на поиск орфанной патологии [15, 44].

Детям пункцию костного мозга проводят строго по показаниям в связи с инвазивностью методики и высоким риском осложнений, тогда как у взрослых пациентов, с учетом превалирования частоты онкологической патологии (гемобластозы и лимфопролиферативные заболевания) над заболеваемостью БГ, проведение исследования является важной составляющей диагностического поиска при неустановленной цитопении и спленомегалии [126].

Новые методы диагностики, включающие определение активности фермента и поиск патогенных мутаций, являются на данный момент “золотым стандартом” установления окончательного диагноза и должны рассматриваться как приоритетные в педиатрической практике в связи с безопасностью, простотой и легкостью выполнения и высокой достоверностью результатов.

В 1994 г. Европейская рабочая группа по изучению БГ установила, что биохимическим критерием точного диагноза является снижение активности фермента β-D-глюкозидазы до уровня менее 30% от нормы. “Золотым стандартом” биохимической диагностики БГ является определение активности ГЦБ в различных биоматериалах (лейкоциты периферической крови, пятна высушенной крови, культура кожных фибробластов, клетки амниотической жидкости и ворсин хорион с использованием флуоритметрических методов (радиоактивно меченного глюкоцереброзида или искусственного субстрата 4-метилум-беллиферил-(3-глюкопиранозида). В норме активность фермента в лейкоцитах составляет 4,6-19 нМ/мг/час. Доказано, что снижение активности энзима не коррелирует с тяжестью и течением заболевания [8, 16, 48, 126].

Сложная инвазивная процедура забора материала, необходимость проведения одного или нескольких повторных измерений, постановки “положительных контролей”, параллельного измерения активности других лизосомальных ферментов и сложного оборудования для проведения исследования привела в настоящее время к разработке и валидации диагностики БГ с определением активности фермента по пятнам сухой крови с использованием методов тандемной масс-спектрометрии (ТМС). Преимуществами данной методики являются минимальные требования к забору, доставке и хранению биообразцов,

специфичность, быстрота выполнения и возможность использования материала для повторного исследования [193].

В качестве материала для молекулярно-генетического исследования могут быть использованы цельная кровь, сухие пятна крови и буккальный эпителий. Молекулярно-генетическая диагностика БГ позволяет обнаружить мутантные аллели гена *GBA* и состоит из двух этапов. На первом этапе происходит поиск наиболее распространенных мутаций с помощью скрининговых панелей (особенно в популяциях с преобладанием определенных мутаций), что позволят выявить до 80% значимых вариантов гена. На втором этапе проводят поиск редких и новых мутаций с помощью методов, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР) и дальнейшее секвенирование всех кодирующих фрагментов гена, включая пограничные области экзонов и интронов. Эта методика позволяет выявить до 99% значимых мутаций гена *GBA*. Вероятность того, что ни одна из этих частых мутаций не будет представлена в геноме пациента, составляет 0,04 - 1,4%, а вероятность определения часто встречающихся мутаций только в одном из двух мутантных аллелей - 7-8%. В случае невыявления мутаций этими методами при очевидных клинических проявлениях заболевания и низкой активности фермента, используют методику мультиплексной лигазозависимой амплификации зондов (MLPA, от англ. multiplex ligation-dependent probe amplification) для поиска протяженных делеций и дупликаций, а также количественную ПЦР для обнаружения перестроек. Этими методами выявляют более 10% мутаций [141, 205].

Близкое расположение псевдогена к функциональному гену (некоторые мутации *GBA*, например, *p.L444P, p.R120W, c.1213_1317del55bp, p.G202R*, входят в состав референсной последовательности псевдогена) усложняет диагностику БГ за счет возникновения между ними частичных перестроек их ошибочного интерпретирования как патогенных для функционального гена [119]. Чтобы избежать влияния псевдогена на результаты молекулярно-генетического анализа пациента, разработано ряд методик, включающих лонг-рэндж полимеразную цепную реакцию (ПЦР) [205].

Анализ гена *GBA* позволяет установить первопричину и популяционные особенности развития БГ, отделить гетерозиготных носителей от здоровых индивидуумов в пренатальной и предимплантационной диагностике и проводить медико-генетическое консультирование семей с отягощенным наследственным анамнезом в целях профилактики возникновения патологии. В случае выявления генофенотипических корреляций в ряде случаев возможно прогнозирование тяжести течения БГ, проведение персонифицированного лечения и разработка новых стратегий терапии [77, 118, 180, 181, 231, 235].

Диагностика БГ сложна для клиницистов, поскольку заболевание характеризуется вовлечением различных органов и систем и имеет прогрессирующее течение. В связи с тем,

что спленомегалия, тромбоцитопения и анемия являются распространенными симптомами БГ, таких пациентов часто направляют к гематологу. Согласно данным Международного регистра БГ от 2008 г. спленомегалия и тромбоцитопения были выявлены у 86 и 60% пациентов соответственно [57].

Следует отметить, что из-за неспецифичности симптомов БГ и отсутствия настороженности врачей диагностический поиск длится порой до 10 лет, что приводит к развитию тяжелых и даже фатальных осложнений [158, 198]. Опрос 406 онкогематологов в США, Аргетине, Бразилии, Канаде, Японии, Испании и Автралии показал, что лишь 20% врачей включали БГ в программу диагностического поиска при наличии классических проявлений заболевания, включающих анемию, тромбоцитопению, гепатомегалию, спленомегалию и костную боль. При этом лишь 47% из опрошенных врачей назвали оценку активности фермента ГЦБ наиболее приемлемым диагностическим тестом для выявления БГ [153, 158, 198].

Недавний ретроспективный анализ данных одноцентровой когорты из 86 пациентов продемонстрировал, что проблема поздней диагностики БГ существует до сих пор. Следует отметить, что большинству пациентов в этом исследовании диагноз БГ был поставлен на основании данных биопсии костного мозга, несмотря на существование более точного и менее инвазивного диагностического метода – энзимодиагностики [153, 158, 198].

Дифференциальная диагностика

Учитывая выраженную фенотипическую гетерогенность, широкую вариабельность возраста дебюта БГ, неспецифичность ранних клинических проявлений, необходимо проводить дифференциальную диагностику с большим количеством гематологических, печеночных, костных, неврологических заболеваний и другими наследственными метаболическими болезнями [57, 101, 125].

Цитопенический и геморрагический синдромы чаще всего необходимо дифференцировать с лимфопролиферативными и миелопролиферативными заболеваниями, миелодиспластическим синдромом, анемиями другой этиологии (врожденная дизэритропоэтическая анемия 2 типа), иммунной тромбоцитопений, тромбоцитопатиями и коагулопатиями (гемофилия) [4, 6, 24, 198].

Дифференциальную диагностику гепатолиенального синдрома проводят с другими заболеваниями, характеризующимися увеличением печени и селезенки, прежде всего со сфинголипидозами (болезнь Ниманна-Пика тип A/B), заболеваниями печени с развитием цирроза и портальной гипертензии (внутриутробные инфекции, вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, гликогеновая болезнь, недостаточность альфа-1-

антитрипсина, тирозинемия, дефицит лизосомной кислой липазы, гемохроматоз, гистиоцитоз, болезнь Фарбера) [14, 101, 210].

Внутриутробная водянка плода или фетальный асцит у новорожденных может встречаться при лизосомных болезнях накопления, при врожденных пороках сердца и инфекционных заболеваниях [4, 6, 14].

Спленомегалия встречается изолированно при широком спектре патологий, включающих преимущественно воспалительные, инфекционные, онкологические, застойные болезни (сердечная недостаточность) и гемолитическую анемию [4, 6, 210].

Дифференциальную диагностику асептических некрозов головки бедренной кости проводят с болезнью Пертеса; костных кризов с остеомиелитом; хронических оссалгий и артралгий с болями роста, ревматологической патологией (артриты), гемобластозами, синдромом Банти и костным туберкулезом [4, 6, 138, 142].

При диагностике гепатоспленомегалии с неврологической симптоматикой необходимо исключить все инфантильные формы сфинголипидозов (болезнь Ниманна-Пика тип С), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, болезнь Вольмана, болезнь Фарбера (атипичные формы), а также врожденную окуломоторную апраксию [14, 101, 210].

Таким образом, в виду многообразия клинических проявлений диагностика БГ сложна, требует дифференциального поиска с широким спектром патологий и проведения различных обследований для оценки цитопенического, гепатолиенального и костного синдромов, а также сопряжена с большим числом врачебных ошибок в виде необоснованных вмешательств и назначений, что требует создания алгоритмов для эффективного выявления и мониторинга заболевания.

1.5. Возможности и перспективы лечения болезни Гоше

До 1991 г. лечение БГ проводилось лишь с помощью симптоматической или паллиативной терапии, заключавшейся в: 1) СЭ для купирования абдоминального синдрома и гиперспленизма; 2) гемотрансфузиях, назначении препаратов железа и кортикостероидов для разрешения цитопенического и геморрагического синдромов; 3) трансплантации костного мозга при тяжелых проявлениях, преимущественно БГ 3 типа; 4) проведении ортопедических оперативных вмешательств на костях и назначении анальгетиков для купирования костных кризов; 5) применении высоких доз препаратов кальция, холекальциферола и бисфосфанатов при переломах; 6) трансплантации печени и назначении гепатопротекторов при выраженном нарушении функции и структуры печени на фоне СЭ [6, 15, 98].

До появления эффективных методов лечения прогрессирующий характер течения заболевания приводил к ранней смертности пациентов с БГ вследствие геморрагических, костных, легочных, печеночных осложнений и высокого риска малигнизации. БГ – первая из группы ЛБН патология, для которой было разработано эффективное патогенетическое лечение [15, 40, 54]. В настоящее время терапия БГ представлена четырьмя основными направлениями, которые базируются на патогенетических механизмах развития заболевания [43, 96, 228]:

1. **Ферментная заместительная терапия (ФЗТ)** с позиций доказательной медицины является “золотым стандартом” лечения БГ и основана на восполнении дефицитного энзима рекомбинантно синтезированным аналогом человеческой ГЦБ для адекватного расщепления накапливающегося субстрата на глюкозу и церамид [40, 41, 106]. Рекомбинантная ГЦБ связывается со специальным маннозным рецептором макрофага, благодаря чему поступает в клетку и участвует в переваривании тех накопленных метаболитов, с которыми не справляется собственный фермент вследствие генетического дефекта. Переваривание накопленных метаболитов приводит к тому, что прекращается активация макрофагов, синтез биологически активных веществ, стимулирующих продукцию данных клеток в костном мозге, сокращается их количество в местах “физиологического дома” с регрессом цитопении, органомегалии и инфильтрации костного мозга [31, 41, 60].

ФЗТ показана только при БГ 1 и 3 типов. При БГ 2 типа ФЗТ неэффективна и на современном этапе помощь пациентам представлена только в виде паллиативных методов лечения [3, 195, 207].

В связи с гетерогенностью заболевания доза препарата должна подбираться индивидуально, зависит от тяжести проявлений и может повышаться или снижаться в зависимости от успешности достижения терапевтических целей на основании оценки клинических проявлений [3, 96].

Преимуществом ФЗТ является высокой профиль безопасности и эффективности для купирования основных проявлений БГ, а недостатки обусловлены частыми инфузиями, снижающими качество жизни пациентов и отсутствием влияния на неврологическую симптоматику (даже при высоких дозах) в связи с невозможностью проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [185, 212, 215]. ФЗТ проводится по месту жительства с применением доз от 30-60 ЕД/кг каждые 2 недели. В зависимости от исходной картины каждые 12-24 месяца необходима оценка эффективности лечения до достижения целей лечения, как правило, это занимает 3-5 лет, а после этого необходимо поддерживать достигнутые цели с применением доз ФЗТ, достаточных для предупреждения отложения неутилизированных метаболитов [3].

Лечение БГ после достижения целей терапии с применением поддерживающих доз в мире не разработано. В настоящее время в РФ у взрослых, достигших целей терапии разработана программа поддерживающих доз ФЗТ, которая позволила улучшить качество жизни пациентов и сократить ежегодные миллионные затраты на лечение [15].

Через 10 лет мировой практики ФЗТ в 2004 г. международное сообщество разработало цели лечения, включающие: нормализацию самочувствия больных – купирование острой и хронической костной боли, регресс органомегалии и предотвращение осложнений в виде кровотечений или необратимых костных поражений [60]. Терапевтические цели ФЗТ в педиатрии имеют свои особенности в связи с тем, что ребенок представляет собой растущий и развивающийся организм [3].

В 2008 г. Andersson H. и его коллеги представили наиболее полный долгосрочный опыт ФЗТ альглюцеразой/имиглюцеразой в педиатрической практике у 884 детей с БГ 1-го типа. В 49% случаев БГ 1 типа была диагностирована у пациентов до 10 лет и еще в 17% — в возрасте от 11 до 20 лет. Исследование включало оценку концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов, размеров селезенки и печени, МПКТ по Z-критерию, костных проявлений (хронические боли в костях и костные кризы) и ростовых показателей. Через 8 лет от начала терапии было показано улучшение клинических параметров у абсолютного большинства детей: у 100% нормализовалась концентрация гемоглобина, у 95% — число тромбоцитов, сократились объемы печени и селезенки; через 6,6 лет нормализовались параметры минеральной костной плотности (исходная медиана Z-score — -1,4, конечная медиана — -0,34), через 2 года не отмечалось костных проявлений в виде костных болей и костных кризов [36].

В ряде исследований была определена эффективность ФЗТ с учетом определенных клинических параметров. При анализе ростовых показателей около 25% детей с БГ имели значения ниже ожидаемого. Восемь из девяти пациентов, параметры которых были на уровне или ниже 5-го перцентиля в начале исследования, через 4–36 месяцев от начала ФЗТ достигли нормальных темпов роста. Таким образом, на фоне ФЗТ у детей удалось добиться средних для популяции показателей роста [76].

По данным 6-летнего периода наблюдений Shehi B. и его коллегами у 9 детей с БГ 1 типа и 2-х детей с БГ 3 типа на фоне ФЗТ имиглюцеразой показана нормализация концентрации гемоглобина через 2 года и числа тромбоцитов через 1 год у 7 пациентов, купирование геморрагического синдрома через 6 месяцев, снижение активности хитотриозидазы в 10–20 раз [179].

В 2011 г. Mistry P. и его коллегами проведено исследование влияния ФЗТ на состояние костной ткани у детей и подростков, согласно которому отмечено улучшение Z-score МПКТ

по сравнению с исходными данными у 19 пациентов через 8–9 лет терапии с -1,38 до -0,73, аналогичный ответ получен у 23 подростков через 10 лет лечения— с -2,16 до -1,13 [151, 221].

Высокая стоимость и пожизненная необходимость ФЗТ являются огромными преградами для оказания помощи при БГ, однако, во всех развитых странах мира и с 2008 г. в РФ в соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2008 г. N 2053-р "Перечень централизованно закупаемых за счет средств федерального бюджета лекарственных средств для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей", возможно бесплатное лечение [22]. ФЗТ кардинально изменила течение и прогноз заболевания.

2. Субстрат-редуцирующая терапия (СРТ) – альтернативный подход к лечению БГ, заключающийся в снижении продукции глюкоцереброзида за счет ингибирования фермента глюкозилцерамидсинтазы. Сниженная концентрация неутилизированного субстрата обеспечивает его расщепление при остаточной активности ГЦБ [87, 228].

В настоящее время зарегистрировано два препарата для СРТ - миглустат и элиглустата тартрат, которые применяются только у взрослых пациентов с легкими и среднетяжелыми проявлениями БГ, при невозможности применения ФЗТ. Преимуществами данных препаратов является возможность перорального приема и у миглустата - проникновение через ГЭБ. Наличие у миглустата ряда недостатков (невозможность применения у лиц с тяжелыми проявлениями БГ; отсутствие влияния на неврологические симптомы; относительно высокая распространенность побочных эффектов и, в ряде случаев, низкий комплаенс пациентов) ограничивает его применение в широкой практике, включая педиатрическую когорту пациентов [83, 117, 132]. 10-летний опыт применения элиглустата показал положительное влияние на течение БГ у взрослых пациентов. С 2018 г. запланировано начало исследования элиглустата в педиатрической практике [42, 177, 178].

3. Фармакологическая шаперонотерапия (ФШ) – реализуемое направление будущей терапии БГ, основанное на свойстве небольших молекул взаимодействовать с каталитическим центром дефектного фермента в эндоплазматическом ретикулуме, способствуя стабилизации его конформации, транспортировке и функционированию в лизосомах. Преимущества ФШ заключаются в возможности перорального приема, проникновения через ГЭБ и влияния на неврологическую симптоматику. В качестве ФШ в настоящее время наибольший интерес вызывает возможность применения изофагомина и

амброксола. В ряде исследований показана эффективность препаратов для коррекции неврологических симптомов при БГ 3 типа [128, 176, 194, 225, 229].

4. Потенциальные стратегии будущего представлены генной терапией и трансплантацией стволовых клеток, однако, учитывая наличие безопасного и эффективного лечения и этических ограничений, данные методики пока находятся на доклиническом этапе исследований [65, 78, 139]. Перспективным направлением будущего является также комбинация ФЗТ, СРТ и ФШ, создание препаратов, проходящих через ГЭБ и эффективно влияющих на неврологические симптомы при БГ [94, 135].

Характеристика основных препаратов для лечения БГ в настоящее время приведена в Таблице 3.

Ключевыми целями патогенетической терапии БГ являются: нормализация гематологических и висцеральных параметров, предупреждение необратимого поражения опорно-двигательного аппарата, улучшение показателей физического развития ребенка и качества его жизни. Наблюдение за течением БГ у детей на фоне терапии проводится в соответствии с международными клиническими рекомендациями по минимально необходимому мониторингу и включает оценку гематологических, висцеральных и костных параметров [3, 47, 59, 166, 208].

На современном этапе с целью оценки состояния больного и эффективности проводимого лечения помимо общеизвестных клинических методов широко применяется анализ параклинических параметров. Оценка качества жизни - новый подход в медицине, позволяющий изучить влияние заболевания на физические, психологические и социальные аспекты благополучия пациента, а главное – оценить эффективность оказываемой ему медицинской помощи [2]. Оценка качества жизни при БГ проводилась преимущественно у взрослых пациентов и с применением общих вопросников, ограниченных в использовании у детей по возрастным критериям [66, 113, 143, 213].

В ретроспективном исследовании 212 взрослых пациентов с БГ, заключавшемся в оценке качества жизни с помощью вопросника SF-36 Health Survey, было показано снижение физической активности и общего состояния здоровья по сравнению с популяцией в целом, а также улучшение этих параметров на фоне ФЗТ [213]. Работ по оценке качества жизни у детей с БГ с использованием валидированных педиатрических вопросников в отечественных и зарубежных публикациях не обнаружено.

Таблица 3 - Характеристика препаратов для лечения болезни Гоше на современном этапе [36, 70, 100, 117, 132, 134, 157, 177, 182, 200, 217, 228, 230, 232]

МНН		**Имиглюцераза**	**Велаглюцераза альфа**	**Талиглюцераза альфа**	**Миглустат**	**Элиглустата тартрат**
Торговое название		Церезим	ВПРИВ	Элелисо	Завеска	Церделга/ Церестел
Фармкомпания		Джензайм (Санофи)	Шайер	Проталикс, Пфайзер	Актелион фармасьютикалс	Джензайм (Санофи)
Страна-производитель		США (Франция)	США	Израиль/США	Швейцария	США (Франция)
Регистрация препарата	**FDA**	1994	2010	2012	2003	2014
	EMA	1997	2010	Изъята	2002	Нет
	РФ	2001	2013	Нет	2014	2016
Стратегия лечения		ФЗТ	ФЗТ	ФЗТ	СРТ	СРТ
Ресурсы		клеточная линия яичников китайских хомяков	клеточная линия фибросаркомы человека НТ 1080	клеточная линия корня моркови	химический синтез	химический синтез
Химическая основа		состоит из 497 аминокислот и отличается от нативной ГЦБ заменой гистидина на аргинин в положении 495	идентична эндогенной ГЦБ	2 аминокислоты от N-терминального и 7 аминокислот от С-конца	Иминосахар	Ингибитор фермента глюкозил-церамид-синтаза
Способ введения		в/в инфузии	в/в инфузии	в/в инфузии	Перорально	Перорально
МНН		Имиглюцераза	Велаглюцераза альфа	Талиглюцераза альфа	Миглустат	Элиглустата тартрат
Доза		15-60 Ед/кг	30-60 Ед/кг	30-60Ед/кг		
Кратность введения		1 раз в 2-4 недели	1 раз в 2 недели	1 раз в 2 недели	3 раза в день	2 раза в день
Побочные Эффекты		редко инфузионные реакции, нежелательные явления: повышение массы тела и резистентность к инсулину			тремор- 30% диарея-85% потеря массы тела – 65% периферическая невропатия	диарея - 6% удлинение интервала QT при применении высоких доз
Продукция антител к препарату		IgG у 15% в первый год ФЗТ	IgG 1/54 (2%)	IgG у 25/62(40%) IgE у 4/62	нет	Нет
Анафилаксия		менее 1%	1 из 94 (1%)	3 из 121 (2%)	нет	Нет
Молекулярная масса		60430 Da	63000Da	60800Da	219 Da	нет данных
Прохождение через ГЭБ		Нет	Нет	Нет	Да	Нет
Область применения		взрослые и дети с БГ 1 и 3 типов	взрослые и дети от 2-х лет с БГ 1 типа	БГ 1 типа взрослые и дети от 2х лет	взрослые с БГ 1 типа легкой и средней тяжести	взрослые с БГ 1 типа
Анализ эффективности и безопасности у детей		Andersson, 2008 Shehi, 2011 Mistrya, 2011 Weinreb, 2013	Grabovsky, 2012 Turkia, 2013 Zimran, 2013 Pastores, 2014 Smith, 2016	Zimran, 2011 – 2016 Morris, 2012 Pastores, 2014 Abbas, 2015	не применяется	нет данных

Помимо ФЗТ у детей с БГ применяется симптоматическая терапия, включающая назначение диеты, обогащенной кальцием, и препаратов кальция с холекальциферолом (крайне редко и чаще у взрослых при остеопорозе назначают бисфосфонаты 3,4 поколения - алендронат, ризедронат, памидронат) при снижении МПКТ и для профилактики переломов; покой и применение местных и пероральных нестероидных противовоспалительных и антибактериальных средств для облегчения костных осложнений; проведение лечебной физкультуры для укрепления мышечной ткани и улучшения метаболизма кальция [3, 98, 222, 228].

В редких случаях при необратимых костных поражениях (переломы, остеоартрозы) необходимо проведение оперативного лечения - эндопротезирование суставов для купирования хронической боли, восстановления функции и значительного улучшения качества жизни пациентов, причем у детей при условии закрытия зон роста [87, 98, 136].

При крайне редком компрессионном переломе позвоночника вследствие разрушения тел позвонков на фоне остеопороза, консервативное лечение и хирургическая декомпрессия позволяют снизить боль, исключить неврологический дефицит и скорректировать формирование деформации [87, 98].

У пациентов с БГ 3 типа, где кифосколиоз формируется без каких либо деструктивных процессов тел позвонков и влияния на позвоночный столб, ношение корсета, курсы массажа помогают замедлить процесс деформации, который является необратимым и не корригируется полностью ни механически, ни на фоне ФЗТ [87, 98, 203].

При наличии сопутствующей тромбоцитопатии или коагулопатии перед проведением оперативных вмешательств рекомендовано введение компонентов крови [24, 87, 199] Для коррекции неврологических проявлений БГ возможно назначение ноотропов, антиконвульсантов, миорелаксантов и коррекция питания при дисфагии [3, 203, 207]. У пациентов с БГ 2 типа применяется паллиативная терапия [3, 15, 207].

На современном этапе, все еще сохраняется ряд ошибочных и необоснованных назначений при терапии проявлений БГ. Проведение частичной или тотальной СЭ, как альтернативы для лиц, которые по тем или иным причинам не имеют возможности получать эффективное лечение, в настоящее время обосновано только при посттравматическом разрыве селезенки, выраженной спленомегалии и тяжелых проявлениях синдрома гиперспленизма. В остальных случаях проведение вмешательства влечет за собой повышенный риск присоединения вторичной инфекции, приводит к избыточному накоплению клеток Гоше в других органах и тканях, увеличивая частоту развития костных осложнений в виде деформации костей и суставов, патологических переломов; фиброза и цирроза печени; фиброза легких с формированием легочной гипертензии и сердечной

недостаточности [3, 190]. Для пациентов с БГ перед СЭ жизненно необходимым становится вакцинация для защиты от ряда вирусных и бактериальных инфекций.

Крайне опасно оперативное лечение костных кризов, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования [3].

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” или “анемии хронического заболевания”, маркером которой является перераспределительный дефицит железа, проявляющийся повышением уровня ферритина в биохимическом анализе крови [3].

1.6. Организация и пути совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с болезнью Гоше на современном этапе.

С момента описания в 1882 г. французским дерматологом P. Gaucher первого клинического случая заболевания ключевыми историческими аспектами в изучении БГ стали открытия: метаболической природы патологии; накапливаемого субстрата; молекулярной основы и типа наследования; клинического полиморфизма и хронического мультисистемного прогрессирующего характера болезни; методов диагностики и эффективного лечения, представленные в Таблице 4.

Таблица 4 - Ключевые исторические этапы при изучении болезни Гоше [38, 40, 45, 54, 62, 87, 89, 110, 116, 118, 131, 148, 159, 171, 172]

Год	Исторические события	Исследователи
1882	первое посмертное описание пациента с БГ	Gaucher P.
1901-1907	-введение эпонима “болезнь Гоше” -установлен семейный и системный характер заболевания -первое прижизненное описание БГ -установлена метаболическая природа заболевания	Brill N., Mandelbaum F., Libman E., Marchand F.
1927	первое описание пациента с БГ 2 типа	Oberling C., Woringer P.
1934	впервые выделен из клеток Гоше и описан субстрат накопления – глюкоцереброзид	Aghion H. et al.
1955-1964	открытие лизосом и патофизиологии ЛБН, идея о коррекции метаболического дефекта путем введения фермента извне	De Duve C. el al., Hers H.
1959	-первое описание пациента с БГ 3 типа -определен аутосомно-рецессивный характер наследования БГ	Hillborg P. et al. Hsia D. et al.
1962	предложена клиническая классификация БГ по типам	Knudson A., Kaplan W.

Окончание Таблицы 4

1965, 1966	открытие метаболической природы заболевания – низкая активность глюкоцереброзидазы, начало разработки ФЗТ	Brady R. et al.
1967-1972	разработка методов определения активности ГЦБ	Weinreb N. et al. Kampine J. et al. Ho M. et al. Brady R. et al.
1974-1977	концепция ФЗТ - первое применение экстракта плацентарной ГЦБ у пациента с БГ	Pentchev P. et al. Brady R. et al.
1977, 1986	установлено, что олигосахаридные цепи ГЦБ оканчиваются остатками маннозы, которые специфически распознаются карбогидратными рецепторами на макрофагах.	Achord D.et al. Aerts J. et al.
1978	опубликован механизм работы макрофагального гликопротеинового рецептора	Stahl P. et al.
1982	Создание первого клинического регистра БГ	Lee R.
1983-1997	- установлен ген, кодирующий ГЦБ - проклонирован ген *GBA* - установлено, что причиной ферментативного блока являются патогенные изменения гена *GBA* - выявлены первые генетические мутации	Barneveld R. et al., Ginns E. et al., Sorge J. et al., Tsuji S. et al., Horowitz M. et al. Grabowski G. et al. Beutler E. et al. Winfield S. et al.
1987	концепция СРТ	Inokuchi J. et al.
1990	начало ФЗТ БГ 1 типа	Barton N. et al.
1991	фермент, выделенный из плаценты, - альглюцераза (Цередаза) - зарегистрирован в США	
1994	ХТ – биомаркер для диагностики БГ	Hollack C. et al.
1991	создание международного регистра БГ	
1994	препарат Альглюцераза (Цередаза) зарегистрирован в Европе	
1994 **1997** **2003**	регистрация рекомбинантного фермента - имиглюцеразы: в США, Европе, РФ	
2000	начало СРТ БГ 1 типа	Cox T. et al.
2002	концепция лечения БГ с помощью ФШ	Sawkar A. et al.
2003	начало ФЗТ БГ 3 типа	
2007	программа “7 нозологий” в РФ	
2010 **2013**	Велаглюцераза альфа зарегистрирована в: США и Европе, РФ	
2013	глюкозилсфингозин – высокочувствительный и специфичный биомаркер для диагностики и мониторинга БГ	Rolfs A. et al.
2015	начало ФЗТ велаглюцеразой альфа детей с БГ 1 типа в РФ	

Учитывая редкость БГ и многообразие ее клинических проявлений, предпринимались попытки по обобщению данных об особенностях ее течения и исходах. В связи с отсутствием эффективного инструмента для систематизации полученной информации адекватная и достоверная оценка полученных данных была затруднена.

До создания первого международного регистра представление о БГ строилось на основании отдельных клинических случаев или групп наблюдений в США, Израиле и ряде стран Европы. Ограничение данных приводило к ряду ошибочных концепций, в частности о представлении БГ 1 типа, как клинической форме типичной для взрослых пациентов [107]. Прототипом международной базы данных стал опубликованный в 1982 г. регистр доктора Lee R., который включал информацию о 530 пациентах с БГ [61, 212].

Целями создания международного регистра БГ стали: изучение особенностей течения заболевания для определения объемов оказания медицинской помощи и долгосрочных эффектов ФЗТ; разработка клинических рекомендаций для оптимизации мониторинга и лечения пациентов, улучшения качества их жизни [61, 212].

К настоящему времени известно два основных регистра БГ: международный регистр пациентов с БГ (ICGG, International Collaborative Gaucher Group, основан в 1991 г.) и «Мониторинг исходов болезни Гоше (GOS)» (The Gaucher Outcome Survey, основан в 2010 г.). Базы данных включают эпидемиологические, демографические, генетические, клинические, лабораторно-инструментальные и терапевтические параметры пациентов с БГ вне зависимости от применяемого лечения, типа и тяжести заболевания. На данный момент международный регистр пациентов с БГ включает информацию о вариабельности, тяжести, характере прогрессирования и естественном течении заболевания, клиническом спектре, возрасте дебюта, генетическом профиле, исходных, промежуточных и долгосрочных эффектах ФЗТ более чем 6000 пациентов из 62 стран, включая взрослую когорту пациентов из России [61, 107, 172, 212, 217].

На основании международного опыта в ряде стран с учетом диагностических и экономических возможностей государства созданы национальные регистры, которые позволили выработать клинические рекомендации по учету и мониторингу состояния пациентов. Итогом анализа базы данных стала выработка целей терапии, определение показаний для начала терапии, стартовой дозы, стандартов диагностики, наблюдения и лечения пациентов [61, 93].

Оценка демографических, клинико-генетических параметров и эффективности лечения в рамках одной страны и в сравнении с международными данными помогает оптимизировать тактику длительного ведения пациентов с БГ. В августе 2014 г. в РФ представлена разработанная программа первого клинического регистра взрослых пациентов с БГ, а в 2015

г. создан регистр взрослых пациентов с болезнью Гоше на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (Москва, куратор проф. Лукина Е.А.), который включает в настоящее время до 245 пациентов. Возможно, что формирование в ближайшем будущем педиатрического регистра решит вопрос преемственности ведения пациентов.

Создание регистров позволило международному медицинскому сообществу пересмотреть прежние представления о классификации, особенностях течения и прогнозе БГ в различных популяциях и возрастных когортах. Благодаря анализу базы данных разработаны рекомендации по мониторингу и контролю состояния пациента, алгоритмы диагностики, и определены цели терапии и сроки их достижения [47, 61, 212]. В 2004 г. международная группа экспертов из различных стран Европы и США опубликовала первые клинические рекомендации для мониторинга детей с БГ, которые были пересмотрены в 2013 г. с внесением данных по ведению бессимптомных пациентов и лиц с нейронопатическими формами заболевания [105, 126].

Мероприятия для своевременной постановки диагноза на современном этапе включают создание алгоритмов диагностики и расширение программ неонатального скрининга. Выявление степени выраженности различных проявлений БГ стало основой для разработки валидированных балльных систем для оценки тяжести течения заболевания [214].

В 2011 г. Mistry P.K. и его коллеги, обобщив опыт международных наблюдений, разработали алгоритмы диагностики и мониторинга взрослой когорты пациентов с БГ, после чего энзимодиагностика по методу сухой капли крови стала легким и доступным способом скрининга заболевания [152]. Аналогичных алгоритмов мониторинга с учетом тяжести течения БГ в педиатрической практике не обнаружено.

В 2014 г. Di Rocco M. предложен алгоритм диагностики БГ у детей, учитывающий данные физикального осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования. Первым клиническим симптомом, с которым сталкивается врач-педиатр, по мнению авторов, является спленомегалия, так как она встречается у 95% пациентов. С помощью лабораторной диагностики выявляются характерные для БГ изменения в анализе крови в виде тромбоцитопении и анемии. Дополнительные диагностические признаки представлены: деформацией костей по типу “колб Эрленмейера”, которая встречается с частотой до 49%; повышением уровней ферритина и TRACP; наличием ОМА и задержки физического развития. Авторы рекомендуют проводить энзимодиагностику при наличии спленомегалии, анемии и тромбоцитопении в сочетании с одним дополнительным критерием и при отсутствии других причин увеличения селезенки. Однако данный алгоритм имеет ряд недостатков в связи с тем, что в качестве исходного симптома учитывает только

спленомегалию. Авторы не учитывают другие клинические симптомы, на основании которых педиатр должен заподозрить БГ и выстроить правильный алгоритм диагностического поиска [73].

Определение тяжести течения БГ предопределяется исключительной гетерогенностью проявления и течения заболевания, сложностью дифференциальной диагностики между симптомами самой патологии и сопутствующими состояниями, а также обратимыми и необратимыми дефектами опорно-двигательной системы. Для определения выраженности клинико-лабораторных признаков заболевания в 1992 г. Zimran A. была разработана первая балльно-оценочная шкала тяжести течения БГ [21, 87]. В 2008 г. Di Rocco M. и его коллегами представлена новая система определения тяжести БГ 1 типа у взрослых пациентов – Gaucher Disease Severity Score Index – Type I (GauSSI-I). В ходе сравнительного анализа шкал установлено, что индекс GauSSI-I наиболее четко отражает изменения симптомов заболевания на фоне ФЗТ, но он может использоваться только у взрослых пациентов с БГ 1 типа [72]. В последние годы разработаны балльные шкалы оценки тяжести течения БГ 1 и 3 типов. В 2013 г. Kallish S. и Kaplan P. была предложена система оценки тяжести течения БГ 1 типа у детей [68, 125].

В настоящее время в РФ диагностика и лечение пациентов с БГ проводятся на трех уровнях: 1 уровень - муниципальный, где следует заподозрить заболевание и направить на консультацию; 2 уровень - областной или краевой, где проводится подтверждение или исключение заболевания и диспансерное наблюдение; 3 уровень – федеральный, где в высокоспециализированном референсном центре, имеющем опыт диагностики и лечения БГ, проводится детальное обследование пациента не реже одного раза в год. На федеральном уровне применяется мультидисциплинарный подход и используется соответствующее техническое оснащение для проведения энзимодиагностики и молекулярно-генетического исследования, решается вопрос о тактике лечения и мониторинга пациента [3, 15].

За два последних десятилетия мониторинг БГ прошел ряд трансформаций и представляет собой отличный пример внедрения подходов персонифицированной медицины. Совершенствование алгоритмов диагностики и мониторинга связано с повышением настороженности в отношении редких болезней. Для повышения качества жизни пациентов в ряде стран предложено проведение ФЗТ в домашних условиях, что показало свое положительное влияние на социальные аспекты функционирования пациентов.

Таким образом, болезнь Гоше является наиболее распространенной лизосомной патологией, характеризующейся тенденцией к хронизации и высокой частоте инвалидизации при несвоевременной диагностике.

На основании ранее проведенных международных и отечественных исследований сохраняется неадекватный учет данных о течении болезни Гоше, особенно в педиатрической когорте пациентов, и высокая частота необоснованных диагностических и лечебных вмешательств. Создание эффективного инструмента по мониторингу эпидемиологических, демографических, генофенотипических и клинических данных о пациентах с различными типами болезни Гоше в РФ поможет решить данные вопросы.

До настоящего времени знания о спектре мутаций гена GBA1 и генофенотипических корреляциях при болезни Гоше у детей в РФ остаются ограниченными.

Несмотря на то, что с начала 90-ых годов разработана патогенетическая терапия болезни Гоше, в литературе имеются лишь единичные ретроспективные и проспективные данные по применению имиглюцеразы в детской практике. Большая часть работ проведена либо на небольшом объеме выборки, либо без учета четких критериев включения и исключения в исследование и оценки влияния препарата на значимые клинические и параклинические параметры.

Анализ данных литературы показал, что проблема поздней диагностики болезни Гоше существует до сих пор, результаты исследований свидетельствуют о необходимости модернизированного плана раннего выявления заболевания. Применяемые в настоящее время алгоритмы диагностики и мониторинга пациентов с болезнью Гоше преимущественно ориентированы на взрослых пациентов и не учитывают особенности течения заболевания у детей, что предопределяет актуальность их доработки и оптимизации в соответствии с условиями оказания медицинской помощи в РФ.

Изучение данных проблем стало целью настоящего исследования.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой (руководитель – к.м.н. Сурков А.Н.) НИИ Педиатрии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н. Фисенко А.П.). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол №11 от 17.12.2013 г.). Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

2.1. Дизайн исследования

Диагноз “болезнь Гоше”, его лечение и мониторинг у детей определяли в соответствии с рекомендациями, разработанными Объединенной международной группой по изучению БГ (ICGG).

Исследование включало три основных этапа (Рисунок 2):

Первый этап: проведен сбор жалоб, анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных данных с оценкой качества жизни пациентов на фоне заболевания.

Второй этап: формирование регистра с анализом диагностических, эпидемиологических, клинико-демографических, генофенотипических, лабораторно-инструментальных данных и оценкой эффективности патогенетической терапии.

Третий этап: усовершенствование алгоритмов диагностики и мониторинга БГ у детей в РФ.

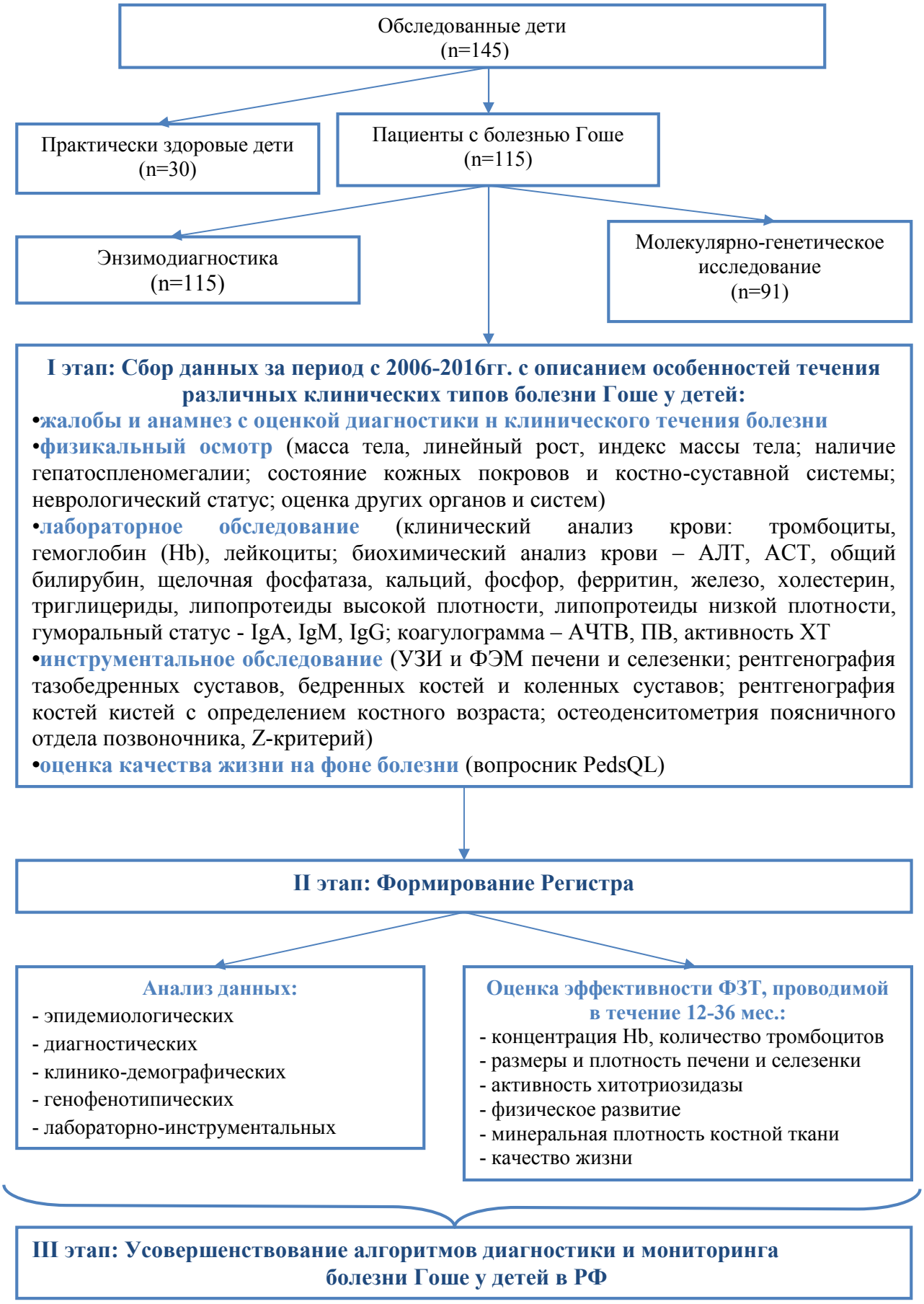


Рисунок 2 - Дизайн исследования: ретроспективно-проспективное нерандомизированное наблюдательное исследование

2.2. Характеристика пациентов

Исследование включало 145 детей, разделенных на две группы: основная группа была представлена 115 пациентами с БГ в возрасте от 3 месяцев до 17 лет 11 мес., наблюдавшимися в «НМИЦ здоровья детей» за период с 2006 по 2016 гг.; группу сравнения составили 30 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой и проходивших диспансеризацию в консультативно-диагностическом центре ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России за период с 2013 по 2016 гг..

Диагноз «болезнь Гоше» выставлялся у детей на основании снижения активности ГЦБ менее 30% от нормы при энзимодиагностике и/или выявления характерных мутаций в гене *GBA* при молекулярно-генетическом исследовании. Среди наблюдавшихся в отделении пациентов заболевание было первично верифицировано у 20 (17,4%) детей, в то время как 95 (82,6%) больных поступило с диагнозом, установленным по месту жительства.

Согласно традиционно принятой классификации, основанной на наличии или отсутствии и сроках прогрессирования неврологической симптоматики, все пациенты с БГ были разделены на три группы в соответствии с основными клиническими формами: 1 тип (ненейронопатический), 2 тип (острый нейронопатический), 3 тип (хронический нейронопатический). Периодизация возраста детей проведена с учетом наиболее принятых в российской педиатрической практике классификаций Эльконина Д.Б. и Гундобина Н.П., основанных на социальном и биологическом принципах развития ребенка [10]. Таким образом, в несколько модифицированной форме выделялись следующие возрастные периоды: младенчество (0-12 мес), ранний возраст (1-3 года), дошкольный возраст (4-6 лет), младший школьный возраст (7-11 лет) и старший школьный возраст (12-17 лет).

2.3. Методы исследования

Первый этап: Сбор данных за период с 2006-2016 гг. с описанием особенностей течения различных клинических типов БГ у детей.

Всем пациентам проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование для установления диагноза, включавшее:

1. Сбор жалоб и анамнестических данных с оценкой особенностей диагностики и клинического течения БГ:

1) ***Жалобы пациента*:** наличие признаков геморрагического, астенического, гепатолиенального и костно-суставного синдромов (боли в костях и суставах; давность, характер и локализация болей, наличие в прошлом переломов костей); признаки поражения ЦНС; проявления задержки роста и полового развития; симптомов гиперметаболического состояния (субфебрилитет, потеря веса);

2) ***Анамнестические особенности:*** предшествующая спленэктомия (полная или частичная); информация о переливаниях компонентов крови в связи с геморрагической симптоматики и оперативных вмешательствах по поводу костной симптоматики; отягощенный семейный анамнез (наличие спленэктомии или вышеперечисленных симптомов у родных братьев и сестер или ближайших родственников); наличие близкородственного брака.

3) ***Демографические характеристики***, используемые при описании пациентов, включали пол, возрастные характеристики дебюта болезни и специфической неврологической симптоматики, установления диагноза, начала терапии и смерти. Кроме того, учитывали этническую группу, а также место проживания (федеральный округ РФ) пациента.

4) ***Особенности оказания медицинской помощи по месту жительства:*** консультации различных специалистов, спектр предварительных диагнозов, частота инвазивных вмешательств (диагностических и лечебных), предшествующая терапия.

2. Физикальное обследование:

1) ***Измерение температуры тела.***

2) ***Оценка антропометрических показателей*** пациента проводилась в соответствии со стандартами ВОЗ, путем определения SDS (Z-score) для массы тела, роста и индекса массы тела (ИМТ).

SDS (Standard Deviation Score) - коэффициент стандартного отклонения - интегральный показатель, применяемый для оценки соответствия индивидуального роста ребенка референсным для соответствующего возраста и пола данным. SDS показывает, сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет разница между средним арифметическим и измеренным значением.

Расчет SDS производится по формуле: SDS роста = (x – X)/SD, где x – рост ребенка, X – средний рост для данного хронологического возраста и пола, SD – стандартное отклонение роста для данного хронологического возраста и пола SDS = -2 соответствует 3-ей перцентили, SDS = 0 соответствует 50-ой перцентили, SDS = +2 соответствует 97-ей перцентили. Все основные антропометрические показатели были рассчитаны с помощью

специальной электронной программы Auxology (version 1,0, Pfizer, США, 2003) рекомендованной обществом детских эндокринологов [114]

3) ***Оценка кожных покровов*** (геморрагический и анемический синдром, гиперпигментация) и состояния лимфатической системы (лимфаденопатия)

4) ***Пальпация и перкуссия печени и селезенки:*** проводили согласно требованиям пропедевтики в педиатрии, увеличение органов выражали в см от края соответствующей реберной дуги

5) ***Состояние костно-суставной системы:*** комплексное клиническое исследование поражения костно-суставной системы проводилось при участии сотрудников отделения нейроортопедии и ортопедии (зав. – к.м.н. Жердев К.В.) и сотрудников консультативного отделения консультативно-диагностического центра (главный врач – к.м.н. Геворкян А.К.).

6) ***Неврологический статус:*** комплексное клиническое исследование поражения ЦНС оценивалось при участии психоневрологов отделения психоневрологии и психосоматической патологии (зав. - д.м.н., профессор Кузенкова Л.М.), отделения диагностики и восстановительного лечения детей с психоневрологической патологией (зав. – к.м.н. Мамедьяров А.М) и сотрудников консультативного отделения консультативно-диагностического центра (врач-невролог Осипова Л.А.).

7) ***Оценка других органов и систем:*** наличие признаков дисфункции сердца, легких и органов эндокринной системы при участии сотрудников консультативного отделения консультативно-диагностического центра (главный врач – к.м.н. Геворкян А.К).

3. Лабораторные методы исследования:

1) Клинический анализ крови: количество тромбоцитов и лейкоцитов, концентрация гемоглобина. Согласно клиническим рекомендациям по детской гематологии за анемию принимали значение гемоглобина менее 110 г/л, за тромбоцитопению - значение менее $150x10^9$/л, за лейкопению - значение менее $4,0x10^9$/л.

2) Биохимический анализ крови включал оценку:

- Функциональных печеночных проб (АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЩФ)
- Обмена железа (железо сыворотки крови, ферритин сыворотки крови, ОЖСС)
- Концентрация витамина В12, кальция и фосфора
- Липидограммы: холестерин (Х), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП).
- Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови с определением иммуноглобулинов классов А, М, G.
- Показателей коагулограммы – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ)

Клиническое и биохимическое исследования крови, оценка состояния гуморального звена иммунитета и коагуляционного гемостаза выполнены в централизованной клинико-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Семикина Е.Л.) и в лаборатории вирусологии и серологических методов диагностики (зав. – д.м.н. Маянский Н.А.) НИИ Педиатрии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России. Биохимические исследования проведены при помощи автоматических анализаторов Beckman Coulter UniCell DxC600 и DxC800 (Beckman Coulter). Исследование показателей коагуляционного гемостаза проводилось с использованием прибора STA compact (Roche, Франция).

4. Инструментальные методы исследования:

1) УЗИ органов брюшной полости

Линейные размеры органов определяли путем проведения УЗИ органов брюшной полости по стандартной методике. Исследование выполнено в отделении ультразвуковой диагностики консультативно-диагностического центра (руководитель – к.м.н. Ревуненков Г.В.) ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России. Оценка размеров печени и селезенки проводилась по методике, разработанной в отделении ультразвукового исследования ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России, в соответствии с ростом ребенка. Степень увеличения органов оценивали в процентах (%) по отношению к норме [12].

2) Ультразвуковая фиброэластометрия

В исследовании была использована методика ФЭМ для неинвазивной оценки эластичности и степени фиброза печени и селезенки с последующей разработкой шкалы значений плотности селезенки для оценки эффективности ФЗТ. Для более точного представления о степени выраженности изменений плотности не только печени, но и селезенки у пациентов с БГ использована усовершенствованная методика эластографического обследования, на основании которой создана шкала интерпретации результатов исследования.

Непрямая ультразвуковая ФЭМ печени и селезенки проводилась на аппарате FibroScan 502 (EchoSens SA, Франция) с использованием 3 датчиков с учетом окружности грудной клетки пациентов: Small 1 - до 45 см, Small 2 – от 45 до 75 см, Medium – более 75 см. Исследование эластичности печени проводилось по традиционной методике: пациенту, находящемуся в положении лежа на спине с максимально отведенной за голову правой рукой, датчик устанавливают в проекции правой доли печени по средней подмышечной линии в 9-10-м межреберных промежутках. Ориентируясь по синхронно воспроизводимой ультразвуковой картине, выбирали участок печени для проведения измерения на глубине 25-65 мм от поверхности кожи, свободный от крупных сосудистых структур [20, 27, 175].

Эластография селезенки проводилась по методу, предложенному в работе Борсукова А.В и Морозовой Т.Г. Датчик устанавливали последовательно в нескольких точках при положении пациента лежа на правом боку: в 8-м межреберье по левой передней подмышечной линии (место проекции переднего полюса), в 11-м межреберье по левой задней подмышечной линии (место проекции заднего полюса), в 10-м межреберье по левой средней подмышечной линии (место проекции среднего сегмента), в 9-м межреберье по левой средней подмышечной линии (проекция между передним полюсом и средним сегментом), в 9-м межреберье между левой задней подмышечной и левой средней подмышечной линиями (проекция между задним полюсом и средним сегментом селезенки) [7].

Средние значения эластичности печени и селезенки количественно отражали степень изменения плотности органов и считались репрезентативными при получении не менее 10 валидных значений. Средний результат выражали в килопаскалях (кПа), допустимый интерквартильный коэффициент (IQR) - не более 25% от показателя медианы эластичности, успешность выполнения исследования (Successful rate) не менее 85% [7, 176].

Показатели эластичности печени, выраженные в кПа, сопоставлены в соответствии с международными рекомендациями со стадиями фиброза по шкале METAVIR: F0 - отсутствие фиброза, соответствует данным эластичности печени 1,5-5,8 кПа (диагностическая точность 88,6%); F1 (минимальный фиброз) - 5,9-7,2 кПа (диагностическая точность 87,2%); F2 (умеренный фиброз) - 7,3-9,5 кПа (диагностическая точность 93,2%), F3 (выраженный фиброз) - 9,6-12,5 кПа (диагностическая точность (90,9%), F4 (цирроз) - более 12,5 кПа (диагностическая точность 95,5%) [176].

Исследование проводили в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой НИИ Педиатрии ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России. Период наблюдения и сбора информации составил 3 года - с января 2013 г. по январь 2016 г. Исследуемые группы детей приведены в Таблице 5. Основную группу 1 сформировали 60 детей с БГ, из них с 1 типом – 49 детей, с 2 типом – 2 человека, с 3 типом – 9 детей. Возраст пациентов колебался от 8 месяцев до 17 лет с медианой 11 лет. Распределение по полу было следующим: мальчики n=26, девочки n=34. Основная группа 1 состояла из двух подгрупп: первую составили пациенты, не получавшие ранее ФЗТ(n=30); вторую – пациенты, достигшие целей лечения на фоне 2-13 лет ФЗТ с медианой лечения 6 лет. Из первой подгруппы выделено 20 детей с БГ 1 типа, которые были оценены после 6-12 месяцев ФЗТ с медианой лечения в 10 месяцев. Основную группу 2 составили здоровые дети (n=30), сопоставимые по полу и возрасту с основной группой 1.

По результатам эластографического исследования печени и селезенки проводили статистический анализ для выявления наиболее чувствительных и специфичных значений плотности селезенки, соответствующих стадиям фиброза печени по шкале METAVIR. На основании полученных значений авторами разработана и валидирована шкала интерпретации результатов эластичности селезенки (Патент на изобретение №2629626 Российская Федерация. Способ оценки эффективности лечения болезни Гоше у детей/ Мовсисян Г.Б., Сурков А.Н., Гундобина О.С, Намазова-Баранова Л.С., заявитель ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, заявл. от 05.10.2016.)

Таблица 5 - Группы детей для проведения фиброэластометрии печени и селезенки

<table>
<tr><th colspan="2">Основная группа 1 (n=60)</th><th>Основная группа 2 (n=30)</th></tr>
<tr><td colspan="2">Дети с БГ от 8 мес. до 18 лет
(мальчики n=26, девочки n=34)</td><td rowspan="3">Практически здоровые дети от 1 года до 18 лет
(мальчики n=15, девочки n=15)</td></tr>
<tr><td>1 подгруппа</td><td>2 подгруппа</td></tr>
<tr><td>Дети с 1, 2, 3 типом БГ, не получавшие лечение (n=30)</td><td>Дети с 1 и 3 типом БГ, достигшие целей ФЗТ (n=30)</td></tr>
<tr><td>Группа сравнения - дети с БГ 1 типа через 6-12 мес. ФЗТ (n=20)</td><td></td><td></td></tr>
</table>

3) Рентгенография бедренных костей и коленных суставов

4) Рентгенография костей кистей с определением костного возраста;

5) Остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника, Z-критерий)

Определение МПКТ осуществляли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника на цифровом рентгеновском костном денситометре “LUNAR IDXA”,GE (США) в рентгеновском отделении КДЦ ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России (зав. – к.м.н. Травина М.Л.). Основным показателем, применяющимся для интерпретации результатов остеоденситометрии у детей, являлся Z-критерий, отражающий сравнение полученного значения со средним показателем для данного возраста и пола. Полученный результат был представлен в единицах стандартного отклонения (SD).

Интерпретация результатов остеоденситометрии проводилась в соответствии с рекомендациями Международного общества клинической денситометрии от 2007 г. (Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, Copyright ISCD, October 2007, Supersedes all prior “Official Positions” publications) [23, 28].

При анализе результатов, учитывались следующие положения:

- Диагноз остеопороза у детей и подростков не должен устанавливаться на основании только денситометрических критериев и требует наличия в анамнезе клинических случаев переломов и низких показателей костной массы, или костной плотности.
- Наличие в анамнезе клинических случаев переломов означает наличие одного или более из приведенных факторов: переломы длинных костей нижних конечностей, компрессионные переломы тел позвонков, два или более перелома длинных костей верхних конечностей
- Низкая костная масса, или костная плотность, определяется как костный минеральный компонент или Z-критерий по определению МПКТ на площади менее или равным −2,0 SD с учетом возраста, пола и размеров тела.
- У детей с задержкой линейного роста и развития результаты исследований МПК в поясничных позвонках должны анализироваться с учетом абсолютного роста или ростового возраста или сравниваться с соответствующими педиатрическими базами данных, включающими специфические для возраста, пола и роста Z-критерии.
- Термин “остеопения” не должен появляться в педиатрических денситометрических заключениях
- Термин “остеопороз” не должен появляться в педиатрических денситометрических заключениях без данных анамнеза о случаях переломов.
- Термины “низкая костная масса” или “низкая костная плотность” для хронического возраста” являются более предпочтительными, когда Z-критерий МПКТ меньше или равен −2,0.

5. Оценка качества жизни детей на фоне болезни Гоше

Инструментом для оценки качества жизни послужил общий международный педиатрический вопросник - PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory). Вопросник состоит из 23 вопросов, которые сформированы в следующие шкалы: физическое функционирование, эмоциональное функционирование, социальное функционирование, функционирование в детском саду или школе (в зависимости от возраста детей). Вопросники для возрастных групп от 5–7, 8–12 и 13–17 лет представлены как для детей, так и родителей; для детей в возрасте 2–4 лет форма для заполнения имеется только для родителей. Общее количество баллов рассчитывается по 100-балльной шкале после процедуры шкалирования: чем выше итоговая величина, тем лучше качество жизни ребенка [2]. Для проведения процедуры шкалирования в качестве базы данных использовалась специальная компьютерная программа «PedsQL», разработанная в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России. Обязательным условием было раздельное заполнение

вопросников детьми и родителями для исключения взаимного влияния друг на друга. Оценка качества жизни проведена 50 пациентам с БГ 1 типа, из них 25 пациентам, достигшим целей терапии, и 25 пациентам, не получавшим лечение, в динамике через год от начала ФЗТ.

6. Специальные методы диагностики:

1) Энзимодиагностика

Энзимодиагностика для верификации диагноза (определение активности ГЦБ и ХТ) проводилась в 2006-2013 гг. на базе лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (зав. - д.м.н. Захарова Е.Ю.) и в 2013-2016 гг. в лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России (зав. - к.б.н. Савостьянов К.В.).

Биохимическая диагностика БГ с использованием метода ТМС включала несколько этапов:

- Единичный прокол сухого пятна крови диаметром 3,1 мм и помещение его в одну из 96-ти лунок плашки
- Добавление 30 мкл коктейля, содержащего 6 субстратов и 6 внутренних стандартов, в каждую лунку
- Помещение плашки в шейкер/инкубатор на ночь для проведения реакции ферментации
- Добавление 200 мкл воды и 400 мкл этилацетата в каждую лунку с пипетированием смеси 4-5 раз
- Перенос плашки в центрифугу с последующим центрифугированием в течение 5 минут для разделения органического и водного слоев
- Отбор и перенос 200 мкл верхней фазы в новую луночную плашку
- Выпаривание этилацетата
- Добавление растворителя для инжекции
- Перемещение плашки на автосэмпер для инжекции МС/МС

Анализ образцов проводился на высокопроизводительном тандемном масс-спектрометре ABSciex 3200 Qtrap и тандемном масс-спектрометре maXis impact.

2) Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций в гене *GBA* проведено на базе лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России (зав. - к.б.н. Савостьянов К.В.).

В качестве материала для молекулярно-генетического исследования использовались образцы ДНК, выделенные из крови в пробирке с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) или сухих пятен крови.

Молекулярно-генетическое исследование включало в себя несколько этапов:

- Выделение геномной ДНК на станции в автоматическом режиме
- Амплификация ДНК с помощью лонг-рэндж ПЦР – умножение гена *GBA* в миллион раз для исключения влияния псевдогена с последующей амплификацией отдельных экзонов.
- Прямое автоматическое секвенирование ДНК – определение нуклеотидной последовательности гена *GBA*. Матрицей для проведения секвенирования служили фрагменты, полученные после проведения 2-го этапа ПЦР.
- Биоинформатический анализ результатов.
- Поиск рекомбинаций между геном *GBA* псевдогеном *GBAP*

Выделение геномной ДНК проводили с помощью набора реактивов DNA Blood Mini Kit на автоматической станции QIAcub производства компании QIAGEN (Германия).

Амплификацию проводили на термоциклерах BioRad T100, производства компании Bio-Rad (США).

Секвенирование по Сенгеру проводили при помощи набора реактивов Big Dye Terminator v.3.1 производства компании Thermo Fisher Scientific (США) на автоматическом секвенаторе ДНК ABI3500XL производства той же компании.

Биоинформатический анализ полученных хроматограмм проводили при помощи программного обеспечения Geneous (версия 8.0.5) и Alamut Visual (версия 2.10).

Для поиска рекомбинаций между геном *GBA* и псевдогеном *GBAP* применен метод количественной ПЦР в режиме реального времени согласно протоколу, предложенному Velayati и его коллегами в 2011г. [205].

3) Измерение активности хитотриозидазы [8]

Материалом для биохимической диагностики являлась плазма, отобранная из гепаринизированной венозной крови или из крови в пробирке с ЭДТА. К 5 мкл плазмы, разбавленной в 50 раз дистиллированной водой, добавляли 100 мкл 0,022 мМ раствора 4-МУФ-β-D-N,N',N''-триацетилхитотриозидаза в 0.1/0.2М цитрат-фосфатном буфере, pH. Смесь инкубировали 1ч при 37°С. Реакцию останавливали добавлением 1мл 0,4М глицин-карбонатного буфера, pH 10.4.

Активность определяли стандартным флуориметрическим методом. Флуоресценцию измеряли на флуориметре LS55 Luminescence Spectrometr (Perkin Elmer precisely, U.K.) при Ex 365 нм и Em 450 нм. В качестве бланка вместо плазмы вносили воду. Образцы контрольной плазмы здоровых людей исследовались без разведения.

Активность рассчитывали по формуле:

$$A = K \cdot F / V / T$$

А – активность фермента, выраженная в нмоль преобразованного субстрата/мл плазмы/ч;

К – коэффициент флуоресценции, соответствующий 1 нмолю 4-МУФ. Рассчитывается на основании калибровочной кривой 4-МУФ;

F – показатель флуоресценции;

V – объем внесенного образца плазмы в мл;

Т – время инкубации в ч.

Второй этап: формирование регистра пациентов с БГ с анализом эпидемиологических, диагностических, клинико-демографических, генофенотипических, лабораторно-инструментальных данных и оценкой эффективности ФЗТ.

1. Формирование регистра

При создании базы данных за основу взяты параметры, которые учитываются в международном регистре пациентов с БГ. С использованием программного обеспечения MySQL (Oracle, США) сотрудниками отделения была разработана электронная форма индивидуальной регистрационной карты пациента, которая включала следующие разделы: “общие сведения”, “диагноз”, “визиты” и “лечение”.

2. Анализ регистра детей с БГ

Проведено ретроспективное исследование данных о детях с БГ, включенных в регистр:

1) **Анализ эпидемиологических аспектов БГ у детей в РФ:** проведен расчет показателей распространенности и заболеваемости БГ в целом и по отдельным федеральным округам, оценка динамики выявляемости заболевания на основании данных ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России и Федеральной службы государственной статистики РФ.

Для расчета показателя распространенности и заболеваемости детей с БГ в РФ использовали данные среднегодовой численности детского населения (в возрасте до 17 лет 11 мес. 29 дней) на момент 1 января 2016 года в каждом федеральном округе РФ, полученные Федеральной службой государственной статистики РФ [1, 25, 26].

Показатель рассчитывали по формуле:

$$Y = n \times 10^5 / N, \text{ где}$$

Y – показатель заболеваемости/распространенности, рассчитанный на 100000 детского населения;

n – количество детей с БГ впервые выявленных/общее на указанный период;

N – среднегодовая численность детского населения.

2) **Оценка особенностей диагностики БГ у детей в РФ –** причины обращения пациентов, разнообразие консультирующих специалистов, способы первичного обследования, ошибочные диагнозы, спектр клинико-лабораторных признаков на этапе постановки диагноза.

3) **Клинико-демографическая, генофенотипическая и лабораторно-инструментальная сравнительная характеристика различных типов БГ у детей.**

4) **Оценка эффективности патогенетической терапии.**

Эффективность лечения определяли по динамике гематологических и висцеральных параметров, активности биомаркеров, показателей МПКТ и физического развития, значений качества жизни на фоне болезни. Клинико-лабораторные и инструментальные критерии оценки эффективности терапии включали: линейный рост и масса тела, индекс массы тела (ИМТ), концентрацию гемоглобина, количество тромбоцитов, активность ХТ, линейные размеры ширины и длины селезенки и правой доли печени, Z-score МПКТ.

Оценка эффективности терапии препаратом имиглюцераза по динамике клинико-лабораторных и инструментальных показателей проведена у 35 пациентов с БГ.

Оценка качества жизни проведена у 50 пациентов с БГ, которые были представлены двумя группами пациентов. В первой группе проводили анализ у 25 первичных пациентов, не получавших ранее лечение, из них у 17 детей в возрасте от 5 до 17 лет 11 мес. по ответам детей и родителей и у 8 детей в возрасте 2-4 лет только по ответам родителей. Вторую группу составили 25 пациентов, достигших целей ФЗТ. Исследование включало 2 этапа: на первом - оценивали динамику качества жизни нелеченых пациентов через 12 месяцев от начала ФЗТ; на втором - сравнивали качество жизни между детьми, не получавшими лечение, и детьми, достигшими целей терапии.

Критерии включения в анализ эффективности лечения:

- дети с БГ 1 типа
- регулярное лечение имиглюцеразой в дозе 30-60 ЕД/кг в/в капельно 1 раз в 2 недели
- отклонение не менее трех из четырех ключевых показателей от нормы: гемоглобин менее 110 г/л; тромбоциты менее 150 $x10^9$/л; увеличение линейных размеров печени и селезенки по отношению к норме, рассчитанной по росту ребенка
- контроль эффективности терапии проводился при первом визите и далее через 6-12-24-36 месяцев от начала лечения

Критерии невключения:

- дети с нейронопатическими формами БГ (2 и 3 типы)
- дети с БГ, получающие лечение менее 3-х лет

- дети с БГ 1 типа, получавшие лечение велаглюцеразой альфа

- дети с БГ 1 типа с удаленной селезенкой

- возраст старше 18 лет

Критерии исключения:

- нерегулярное введение препарата

- введение препарата в дозе менее 30 ЕД/кг и более 60 ЕД/кг

- контроль эффективности лечения реже одного раза в год

Продолжительность периода наблюдения для анализа динамики клинических и лабораторно-инструментальных данных составила 3 года с контрольными точками 0-6-12-24-36 месяцев и для оценки качества жизни составила 1 год с контрольными точками 0-12 мес. Имиглюцераза вводилась внутривенно капельно 1 раз в 2 недели. Содержимое каждого флакона (по 400 ЕД) растворяли водой для инъекций и аккуратно перемешивали, не допуская образования пузырьков. Весь приготовленный раствор собирали в одном флаконе и разводили 0,9% раствором хлорида натрия для внутривенных инъекций до общего объема 150—200 мл. Препарат вводили внутривенно капельно в течение 1-2 часов. Расчет дозировки проводили с учетом возраста пациента, характера и тяжести клинических проявлений, весовых показателей, прогноза течения БГ, наличия осложнений, сопутствующих заболеваний.

Достижение ключевых целей ФЗТ оценивалось согласно современным клиническим рекомендациям по ведению детей с БГ, где основными критериями являются:

- повышение концентрации гемоглобина в течение 12-24 мес. терапии до значений выше 110 г/л

- при умеренной исходной тромбоцитопении: увеличение количества тромбоцитов в 1,5-2 раза к концу первого года терапии и достижение нижней границ нормы в течение 2-х лет терапии

- при выраженной исходной тромбоцитопении увеличение количества тромбоцитов в 1,5 раза к концу первого года терапии и наличие тенденции к дальнейшему увеличению их числа в течение 2-5 лет терапии (удвоение количества тромбоцитов к концу второго года терапии)

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

- уменьшение объема печени на 20-30 % в течение 1-2 лет терапии и на 30-40% в течение 3-5 лет терапии

- уменьшение размеров селезенки до превышающих нормальные меньше чем в 2-8 раз

- уменьшение объема селезенки на 30-50% в течение 1 года терапии и на 50-60% в течение 2-5 лет терапии

- улучшение показателя минеральной плотности костей в течение 2-х лет терапии

- достижение нормальной или идеальной пиковой костной массы

- достижение нормальных показателей роста, согласно популяционным стандартам в течение 3-х лет терапии.

Дополнительные исходы исследования:

- снижение активности биомаркеров (в частности, ХТ)

- улучшение одного и более параметров качества жизни

Оценку безопасности терапии проводили путем регистрации нежелательных явлений – любых неблагоприятных изменений в медицинском состоянии пациента, получавшего лекарственный препарат, независимо от причинной связи с лечением.

Третий этап: усовершенствование алгоритмов диагностики и мониторинга БГ у детей в РФ.

1) **Для усовершенствования диагностики БГ** за основу взят алгоритм, предложенный Di Rocco и соавт. в 2014г. (Рисунок 3)



Рисунок 3 - Алгоритм диагностики болезни Гоше у детей [73]

На основании анализа особенностей диагностики, частоты первичных симптомов и учета состояния клинической и параклинической диагностики БГ в отечественной педиатрии

на современном этапе проведена оптимизация алгоритма диагностики, где в качестве исходных данных учитываются анамнестические, клинико-лабораторные и инструментальные признаки.

2) Для оптимизации ведения детей с БГ за основу взят алгоритм мониторинга, предложенный Mistry P.K. и соавт. в 2011 г. [152]

Объективные оценочные критерии включали:

1. Анемию, которую классифицировали в соответствии с российскими клиническими рекомендациями общества гематологов. По выраженности снижения концентрации гемоглобина выделяли три степени тяжести: легкая (90-110 г/л), среднетяжелая (70-90 г/л) и тяжелая (менее 70 г/л).

2. Тромбоцитопению, которую классифицировали с учетом клинических проявлений (риска и выраженности геморрагического синдрома) и количества клеток в крови. Данным критериям наилучшим образом соответствовала классификация, предложенная в американских клинических рекомендациях по изучению тромбоцитопении, на основании которых выделены три степени тяжести течения: легкая (150-100х10^9/л), среднетяжелая (50-100х10^9/л) и тяжелая (менее 50х10^9/л) [90].

3. Линейные размеры печени и селезенки, которые оценивали по данным УЗИ органов брюшной полости и увеличение от нормы выражали в %.

Градация степени увеличения для печени и селезенки проведена с помощью анализа всех показателей и определения кривой распределения с выявлением значений соответствующих менее 25 перцентиля, 25-75 перцентилю и более 75 перцентилей.

4. Для оценки Z-критерия МПКТ, использована интерпретация показателей согласно рекомендации международного сообщества по денситометрии. Значение Z-критерия менее -1SD характеризовало группу риска по нарушению минерализации и линейного роста костей, значение равное или менее -2 SD свидетельствовало о низкой МПКТ для данного хронологического возраста.

5. Оценку степени задержки линейного роста проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ и общества детских эндокринологов по коэффициенту стандартного отклонения (SDS), рассчитанному с учетом пола и возраста ребенка с помощью специальной электронной программы (Auxology, Growth analyser).

Ограничения исследования

При расчете показателей заболеваемости и распространенности БГ в РФ учитывали только детей в возрасте до 18 лет. Детей с БГ 2 типа, умерших к моменту проведения

анализа, не включали. Истинная оценка заболеваемости и распространенности является невозможной в связи с отсутствием неонатального скрининга БГ в РФ.

Молекулярно-генетический анализ гена *GBA* проведен только 91 ребенку с БГ в связи с отсутствием биоматериала от 24 пациентов к началу проведения исследования.

При оценке эффективности ФЗТ у детей с БГ 1 типа учитывали только динамику размеров правой доли печени, в связи с тем, что степень увеличения левой доли печени была незначительной и, соответственно не являлась показательным критерием.

2.4. Статистический анализ

Анализ результатов проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v. 21 (IBM Software, США). Описание количественных данных выполнено в виде абсолютных величин, процентов и медианы (25; 75-й процентили). Оценка демографических, молекулярно-генетических, клинико-лабораторных и инструментальных различий между тремя основными типами БГ проведена одномоментно: для количественных признаков с использованием непараметрического аналога дисперсионного анализа — рангового дисперсионного критерия Краскела−Уоллиса (учитывая отличие распределения значений количественных признаков от нормального); для качественных (дискретных) признаков — с помощью критерия хи-квадрат (при df = 2). При наличии статистического подтверждения различий групп переходили к погрупповому статистическому анализу с применением критериев Манна−Уитни и χ^2. Количественные признаки в зависимых (парных) выборках сравнивали с помощью критерия Вилкоксона, качественные признаки — с использованием критерия МакНемара. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Для анализа связи между признаками применяли метод корреляции Спирмана (r). Все расчеты проводились при уровне значимости $\alpha=0,05$. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$. Для выявления оптимального сочетания чувствительности и специфичности пороговых значений шкалы эластичности селезенки применялся ROC-анализ. Информативность показателя оценивалась по величине площади под кривой (AUC).

ГЛАВА 3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ТИПОВ БОЛЕЗНИ ГОШЕ У ДЕТЕЙ

3.1. Общая характеристика данных анамнеза жизни и болезни у детей с болезнью Гоше.

В ретроспективное исследование было включено 115 детей с БГ в возрасте на момент постановки диагноза от 3 мес до 16 лет с медианой 5 лет (2г 4 мес; 9 лет). Соотношение по полу было равным: мальчики 53 (46%), девочки – 62 (54%).

Возраст манифестации БГ у детей колебался от 0 до 13 лет 9 мес. с медианой в 2 года (1 год; 4 года 6 мес.). Как видно из Таблицы 6, БГ 1 типа характеризовалась вариабельным возрастом дебюта, для пациентов с БГ 2 типа - пик клинических проявлений приходится на первое полугодие жизни, а для БГ 3 типа - начальные проявления заболевания отмечены в первое десятилетие жизни с вариабельным возрастом дебюта неврологической симптоматики. Различий по половому признаку в зависимости от клинического типа и возраста дебюта БГ выявлено не было.

Таблица 6 - Распределение детей по типам болезни Гоше, полу и возрастным периодам дебюта заболевания

Тип болезни Гоше	**Пол**	**Возрастные периоды дебюта болезни Гоше (в годах)**					**Всего**
		до 1 года	**1-3**	**4-6**	**7-11**	**12-17**	
1 тип	М	7	20	15	4	2	48
	Д	7	17	12	9	2	47
2 тип	М	1	-	-	-	-	1
	Д	5	-	-	-	-	5
3 тип	М	2	2	-	-	-	4
	Д	3	4	2	1	-	10
Всего		25	43	29	14	4	115

Примечание. М – мальчики; Д – девочки

Как показано на Рисунке 4, медиана возраста первичной манифестации БГ у наблюдаемых пациентов составила 12 (24; 56) мес. Медиана возраста детей при установлении диагноза БГ составила 60 (28; 108) мес. Таким образом, медиана периода медицинского наблюдения от момента первичной манифестации заболевания до постановки диагноза БГ составила 4 года.

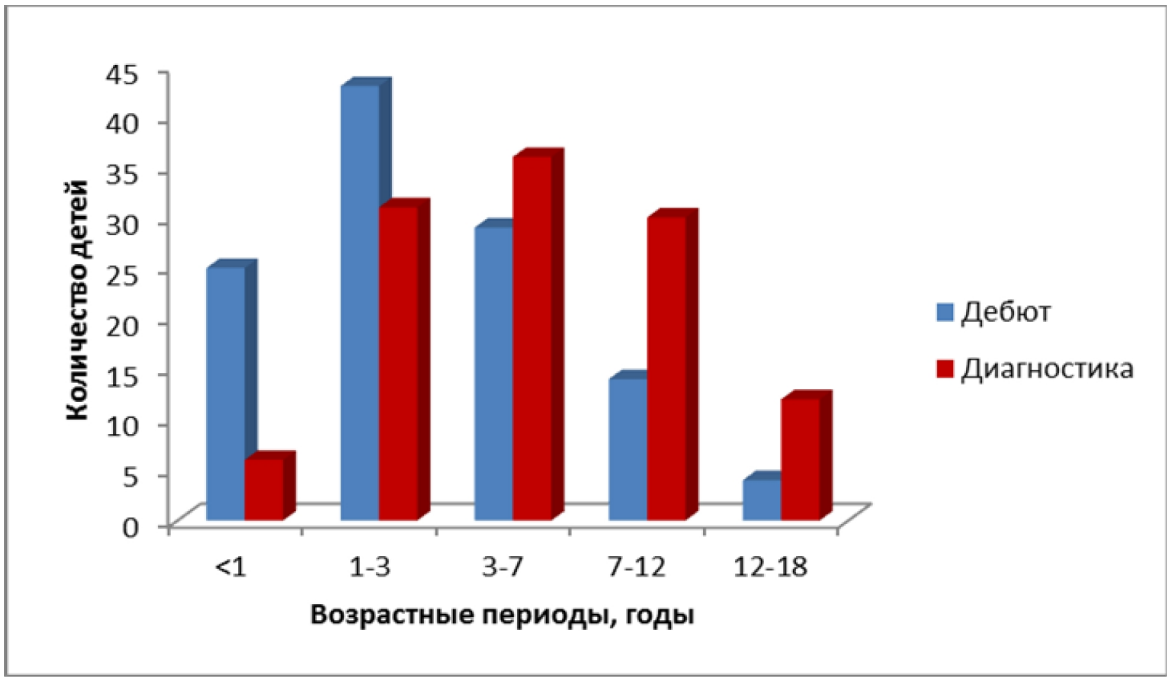


Рисунок 4 - Возраст дебюта и диагностики болезни Гоше у детей.

При анализе анамнеза жизни из 115 обследованных детей 105 (91,3%) были рождены доношенными по сроку гестации, 8 пациентов (7,0%) – недоношенными, 2 ребенка (1,7%) - переношенными. Родоразрешение в 98 (85,2%) случаях проходило естественным путем, в 17 (14,8%) случаях путем кесарева сечения. Антропометрические параметры и показатели жизнеспособности у абсолютного большинства детей были в пределах нормы при рождении. Пренатально диагноз не был установлен ни у одного ребенка. Общие сведения об анамнезе жизни пациентов представлены в Таблице 7.

У каждого пятого пациента (24 из 115, 20,9 %) был отягощен семейный анамнез по БГ, из них у 23 пациентов — среди членов семьи 1-й линии родства (включая 22 сибсов и 2-х родителей) и у 1 ребенка — среди родственников 2-й линии. Рождение детей с БГ от близкородственного брака по материнской линии было отмечено в 5 (4,3%) случаях.

Таблица 7 - Характеристика данных анамнеза жизни пациентов с болезнью Гоше (n=115)

Признаки	Результаты
Отягощенный семейный анамнез:	
•болезнь Гоше, абс. (%)	24 (20,9)
•смерть от онкогематологии, абс. (%)	2 (1,7)
•болезнь Паркинсона, абс. (%)	1 (0,9)
Гестационный возраст при рождении:	
•Недоношенность, абс. (%):	8 (7,0)
•Доношенность, абс. (%):	105 (91,3)
•Переношенность, абс. (%):	2 (1,7)
Родоразрешение:	
•Физиологические роды, абс. (%):	98 (85,2)
•Кесарево сечение, абс. (%):	17 (14,8)
Показатели при рождении:	
•Длина тела, Me (Q25; Q75), см	52 (50; 53)
•Масса тела, Me (Q25; Q75), г	3380 (3050; 3700)
•Оценка по шкале APGAR, Me/Me, баллы	8/9

3.2. Характеристика пациентов с болезнью Гоше 1 типа

Под нашим наблюдением находились 95 детей с БГ 1 типа (48 мальчиков и 47 девочек). Возраст дебюта клинических проявлений заболевания варьировал в широком диапазоне с медианой, составившей 32 (13; 62) месяца.

Мы провели оценку клинических и лабораторно-инструментальных параметров в дебюте заболевания и при поступлении в клинику. Для характеристики пациентов, поступивших в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России, было выделено две группы: дети без СЭ и дети после СЭ в анамнезе.

Как видно из Таблицы 8, при анализе спектра жалоб установлено, что наиболее часто в дебюте БГ 1 типа у детей отмечены: увеличение в размере живота, задержка физического развития и проявления геморрагического синдрома в виде носовых кровотечений и подкожных гематом, возникающих спонтанно или при незначительной травматизации (Рисунок 5).

Таблица 8 - Жалобы у детей с болезнью Гоше 1 типа при дебюте заболевания и при поступлении в клинику

Параметры	Дебют (N=95) Абс. (%)	Больные без спленэктомии (N=89) Абс. (%)	Больные после спленэктомии (N=6) Абс. (%)
Задержка физического развития	14 (14,7)	33 (37,1)	2 (33,3)
Z-score длины тела			
>-1		55	4
-1 до -2		20	1
<-2		13	1
Z-score массы тела			
>-1		58	2
-1 до -2		18	3
<-2		13	1
Увеличение в размере живота	33 (34,7)	27 (30,3)	0
Астенический синдром	17 (17,9)	74 (84,3)	6 (100)
Носовые кровотечения	25 (26,3)	35 (39,3)	2 (33,3)
Геморрагическая сыпь	26 (27,4)	61 (68,5)	4 (66,7)
Костная боль	11 (11,6)	36 (46,4)	4 (66,7)*
Костные кризы	10 (10,5)	15 (16,9)	3 (50,0)*
Патологические переломы	1 (1,2)	4 (4,5)	1(16,7)*

Примечание. *- достоверность различий $p<0,05$

Следует отметить, что при поступлении в клинику у пациентов с удаленной селезенкой чаще отмечались поражения скелета, которые характеризовались хроническими костными/суставными болями, костными кризами и развитием патологических переломов. Вследствие поздней постановки диагноза и несвоевременной инициации терапии у двух пациенток с БГ 1 типа выявлено развитие необратимых осложнений в виде асептического некроза головки бедренной кости с формированием коксартроза, потребовавшего проведение у одного ребенка эндопротезирования тазобедренного сустава.

При оценке лабораторных показателей установлено, что наиболее часто в клиническом анализе крови в дебюте заболевания отмечались признаки гиперспленизма в виде анемии и тромбоцитопении, причем трехростковая цитопения выявлена у 24 (25,2%) пациентов.

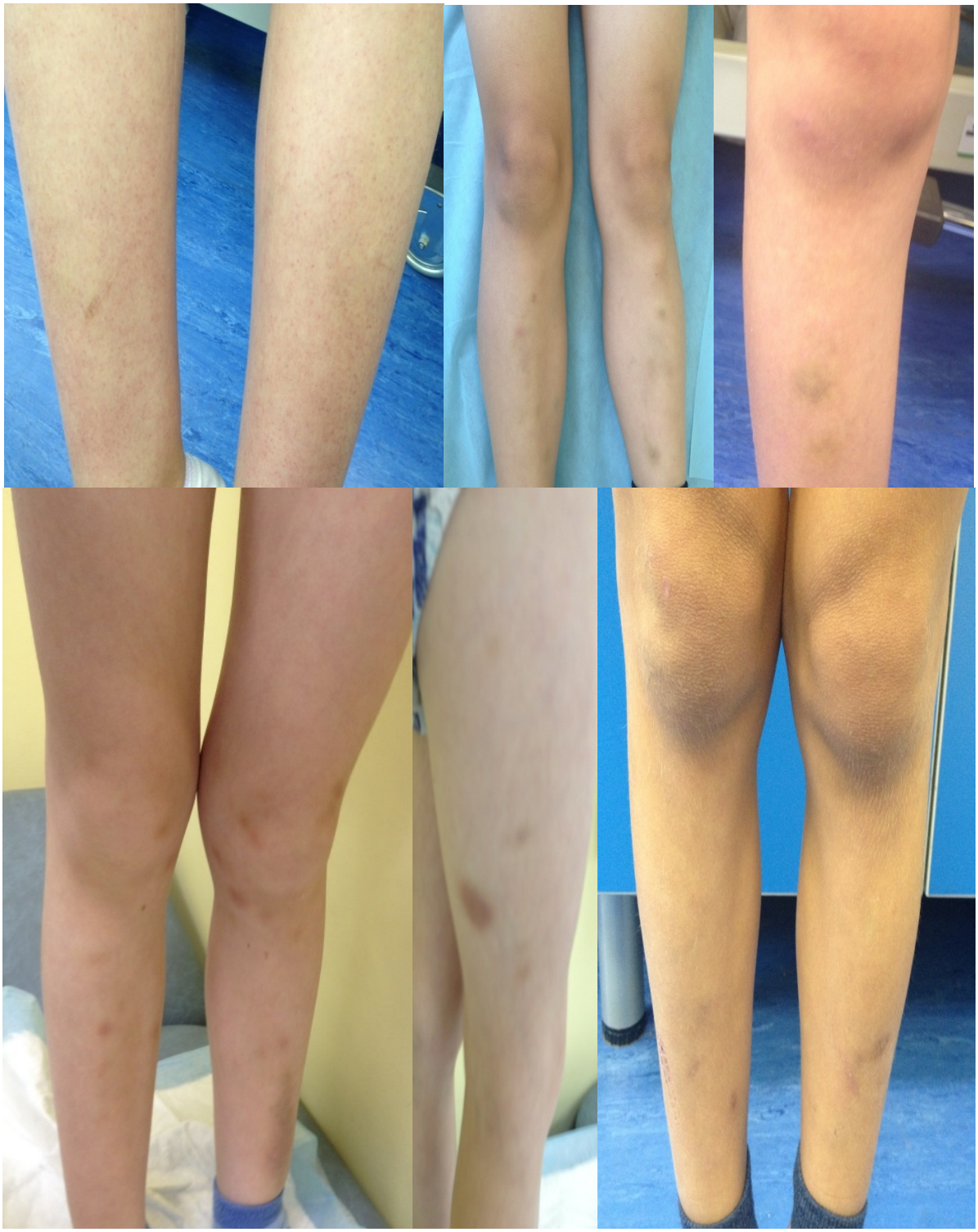


Рисунок 5 - Проявления кожного геморрагического синдрома у детей с болезнью Гоше 1 типа

Как показано в Таблице 9, у пациентов с сохраненной селезенкой наиболее часто отмечалась анемия легкой степени тяжести и тромбоцитопения средней степени тяжести.

У большинства детей с БГ было выявлено повышение активности ХТ, однако у 5 пациентов с дефектом гена, кодирующего экспрессию данного фермента, значение было в норме или ниже референсных значений. Активность ХТ не отличалась в двух группах пациентов и была в 1000 раз выше, чем у здоровых детей.

При оценке уровня печеночных аминотрансфераз отмечено, что у пациентов после СЭ частота и степень повышения АЛТ и АСТ была несколько выше, максимально достигала 4-х норм, причем увеличение значения АСТ всегда превалировало над показателем АЛТ. У большинства детей с БГ 1 типа значения ферментов оставались в пределах нормы или были повышены незначительно.

Таблица 9 - Лабораторные показатели у детей с болезнью Гоше 1 типа при дебюте и при поступлении в клинику

Параметры	**Дебют (N=95) Абс. (%)**	**Больные без спленэктомии (N=89) Абс. (%)**	**Больные после спленэктомии (N=6) Абс. (%)**
Тромбоцитопения	50 (52,6)	75 (84,3)	0
Me (Q25; Q75), x10^9/л		91 (64; 123)	364 (279; 497)
150-100 x10^9/л		18 (20,2)	
100-50 x10^9/л		47 (52,8)	
<50 x10^9/л		9 (10,1)	
Анемия	54 (56,8)	59 (66,3)	1
Me (Q25;Q75), г/л		104 (94; 113)	120 (112; 122)
90-110 г/л		40 (44,9)	1
70-90 г/л		16 (18,0)	0
<70 г/л		3 (3,4)	0
Лейкопения	24 (25,2)	24 (27,0)	0
Me (Q25; Q75), x10^9/л		3,0 (3,7; 4,0)	
↑Хитотриозидаза, Me (Q25;Q75), нМ/мл/час	90 (94,7)	84 9456 (5175; 14088)	6 7617 (6697; 17015)
АЛТ, Me (Q25; Q75), Ед/л		19 (14; 26)	31 (40; 81)
Норма		84 (94)	3 (50)
До 2 N		4(4,5)	2 (33,3)
2 - 4 N		1(1,1)	1 (16,7)
АСТ, Me (Q25; Q75), Ед/л		40 (32; 53)	38 (55; 97)
Норма		56 (63,0)	2 (33,3)
До 2 N		31 (34,8)	3 (50)
2 - 4 N		2 (2,2)	1 (16,7)

Анализ других биохимических параметров, представленный в Таблице 10, показал, что концентрация общего билирубина, кальция и фосфора, витамина В12 и фолиевой кислоты, активности щелочной фосфатазы у абсолютного большинства пациентов были в пределах нормы.

Таблица 10 - Лабораторные показатели у детей с болезнью Гоше 1 типа без спленэктомии до начала ферментной заместительной терапии

Признаки		АЛТ	АСТ	ОБ	Ж	Ф	ОЖСС	Х	Т	ЛПНП	ЛПВП	вит.В12	ФК	ЩФ	Са	Р	IgA	IgM	IgG	АЧТВ	ПВ
Среднее		22	44	16	9,3	163	70	2,9	1,1	2,0	0,6	245	9,5	161	2,4	1,5	1,9	2,0	13,5	41	14
Минимум		8	18	3	4,3	50	44	1,7	0,4	0,9	0,4	107	3,8	65	1,2	1,2	0,5	0,1	5,1	23	12
Максимум		133	166	51	25,3	400	100	4,7	4,7	3,9	0,9	495	25,0	771	2,7	2,1	4,2	4,9	24,3	60	18
Процентили	25	14	32	10	6,7	97	58	2,5	0,7	1,5	0,5	185	5,5	117	2,3	1,3	1,2	1,5	10,4	38	13
	50	19	40	13	8,6	141	68	2,9	1,0	1,8	0,6	223	8,5	157	2,4	1,4	1,7	2,1	12,8	41	14
	75	26	53	19	11,0	225	80	3,4	1,4	2,3	0,7	313	2,8	177	2,5	1,6	2,6	2,6	15,7	47	15

Примечание. АЛТ – аланинаминотрасфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ОБ – общий билирубин, Ж – железо, Ф – ферритин, ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки, Х – холестерин, Т – триглицериды, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ФК – фолиевая кислота, ЩФ – щелочная фосфатаза, Са – кальций, Р – фосфор, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время.

Исследование концентрации железа сыворотки крови установило его снижение на фоне повышения содержания ферритина сыворотки крови в 1,5 – 3 раза для данного возраста и отсутствия колебаний от нормы показателя ОЖСС. При оценке липидного спектра наиболее часто выявлялось снижение холестерина и ЛПВП. Исследование гуморального статуса показало у части пациентов повышение уровня иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). По данным коагулограммы отмечено удлинение АЧТВ и ПВ, причем степень и частота изменения первого параметра отмечалась чаще. У трех детей с БГ 1 типа выявлен частичный дефицит IX и XI факторов свертывания, который приводил к частым и продолжительным носовым кровотечениям.

При инструментальном и физикальном осмотре наиболее частым симптомом, выявляемым у 86 (90,5%) пациентов с БГ 1 типа, был гепатолиенальный. Степень увеличения органов варьировала от умеренной до выраженной, причем спленомегалия была выражена больше гепатомегалии (Рисунок 6). Плотность органов при пальпации колебалась от плотно-эластичной до каменистой при выраженном увеличении селезенки и печени.



Рисунок 6 - Степень увеличения селезенки и печени у детей с болезнью Гоше 1 типа по данным физикального обследования.

При УЗИ органов брюшной полости в дебюте заболевания увеличение линейных размеров селезенки было выявлено у 100% пациентов и варьировало от легкого до выраженного. Увеличение печени было выявлено у 75% пациентов, причем у спленэктомированных пациентов чаще отмечалась умеренная и выраженная гепатомегалия, а у пациентов с сохранной селезенкой - легкой и умеренной степени увеличения.

У 4 (4,2%) пациентов с БГ 1 типа на фоне выраженной спленомегалии в селезенке отмечено наличие одного иди нескольких гипо- или гиперэхогенных округлых образований от 5 до 40 мм в диаметре без четкой локализации с четким ровным контуром и неизмененным кровотоком при допплерографии, так называемые гошеромы (Таблица 11).

Таблица 11 - Инструментальные параметры у детей с болезнью Гоше 1 типа при дебюте и при поступлении в клинику

Параметры	**Дебют (N=95) абс. (%)**	**Больные без спленэктомии (N=89) абс. (%)**	**Больные после спленэктомии (N=6) абс.(%)**
Спленомегалия	95 (100)	89 (100)	0
Длина селезенки			
Me (Q25; Q75)		78 (52;114)	
>100%		25 (28,1)	
50-100%		47 (52,8)	
<50%		17 (19,1)	
Ширина селезенки			
Me (Q25; Q75)		55 (32; 92)	
>100%		15 (16,9)	
50-100%		39 (43,8)	
<50%		35 (39,3)	
Гепатомегалия	71 (75)	80 (89,9)	6 (100)
Правая доля печени			
Me (Q25; Q75)		23 (11; 31)	19 (14; 27)
>30%		23 (28,8)	2 (33,3)
15-30%		33 (41,2)	3 (50)
<15%		24 (30)	1 (16,7)
Левая доля печени			
Me (Q25; Q75)		24 (27,0)	1
>30%		0 (0; 3)	0 (0; 7)
15-30%		5	1
<15%		7	-
		12	-
Гошеромы	4 (4,2)	4	0
Колбы Эрленмейера	72 (75,7)	67 (75,3)	5 (83,3)
Коксартроз при КТ	0	0	2 (33,3)
МПКТ, Z-score		N=44	N=5
>-1		25 (56,8)	3 (60,0)
-1 до -2		12(27,3)	1 (20)
≤-2		7(15,9)	1 (20)

Наиболее частой рентгенологической находкой, выявляемой у 75,7% пациентов с БГ 1 типа, было колбообразное утолщение дистальных метафизов бедренных костей (колбы Эрленмейера). По данным остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника у спленэктомированных больных чаще отмечено снижение Z-score МПКТ менее 2. У двух пациенток после удаления селезенки и на фоне поздней инициации ФЗТ при КТ тазобедренных суставов выявлена картина коксартроза.

В связи с тем, что коморбидные состояния вносят значимый вклад в качество жизни пациента на фоне основного заболевания, проведена оценка спектра и частоты различной сопутствующей патологии при БГ 1 типа у детей, представленная в Таблице 12.

Таблица 12 - Спектр сопутствующей патологии при болезни Гоше 1 типа (n=95)

Разновидность патологии	**Абс.**	**%**
Гастроэнтерологическая/гепатологическая	64	67,4
Ортопедическая	57	60,0
Неврологическая	40	42,0
Офтальмологическая	20	21,1
Дерматологическая	12	12,6
Эндокринная	12	12,6
Лор-патология	12	12,6
Сердечно-сосудистая	10	10,5
Гематологическая	8	8,4
Аллергическая	7	7,4
Нефрологическая	2	2,1

Гастроэнтерологическая и гепатологическая патология включала**:** вторичные изменения поджелудочной железы – 52 (54,7%), дисфункцию билиарного тракта -22 (23,2%), желчно-каменную болезнь – 2 (2,1%), синдром Жильбера – 7 (7,4%), гастродуоденит – 27 (28,4%), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь – 3 (3,2%), эрозивный гастродуоденит, язвенную болезнь 12-перстной кишки, синдром короткой кишки по одному случаю (1,1%). У одного пациента вследствие переливания компонентов крови по поводу цитопении неустановленного генеза отмечено инфицирование вирусным гепатитом с формированием в последующем выраженного фиброза печени.

Ортопедическая патология была представлена в виде наличия сколиотической осанки у 11 (11,6%) детей, вялой кифотической осанки в 27 (28,4%) случаях, сколиоза 1 степени – в 7 (7,4%), плоско-вальгусных стоп – в 26 (27,4%), плоско-варусных стоп – в 3 (3,2%),

поперечно-продольного плоскостопия – в 14 (14,7%), вальгусной деформации нижних конечностей – в 13 (13,7%), недифференцированной дисплазии соединительной ткани – в 8 (8,4%), килевидной деформации грудной клетки и коксартроза - в 2 (2,1%), сколиоза 2 и 3 степени, воронкообразной деформации грудной клетки, остеоартроза илеосакрального сочленения и болезни Пертеса по одному случаю (1,1%).

Патология нервной системы была представлена в виде синдрома вегетативной дисфункции в 15 (15,8%) случаях, астеноневротического синдрома у 11 (11,6%) детей, парасомнии – у 6 (6,3%), невротических реакций – у 5 (5,3%), парциального дефицита когнитивных функций – у 4 (4,2%), головных болей напряжения - у 10 (10,5%), синдрома гиперактивности с дефицитом внимания, задержки психо-речевого развития, дислексии, кинетоза – по 2 (2,1%) пациента; сосудистые цефалгии, логоневроз, дизартрию, дисграфию, дислалию, нарушения познавательных функций имели по одному пациенту (1,1%).

Офтальмологическая патология включала: ангиопатию сетчатки – у 12 (12,6%) пациентов, миопию – у 11 (11,6%), астигматизм в одном случае (1,1%).

В структуре дерматологической патологии выявлены: акне в 5 (5,2%) случаях, вульгарные бородавки – в 2 (2,1%), внутридермальный невус, гемангиома, белый невус, нейродермит, себорейный дерматит, экзема, вульгарный ихтиоз, дисгидроз, ксероз по одному случаю (1,1%).

Эндокринная патология была представлена в виде избыточной массы тела у 7 (7,4%) детей, сахарный диабет 1 типа у 2-х (2,1%), аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз - по одному случаю (1,1%).

В структуре лор-патологии – аденоиды и хронический тонзиллит у 4 (4,2%) пациентов, искривление носовой перегородки и вазомоторный ринит – у 2 (2,1%), сенсоневральная тугоухость 2 ст. в одном случае (1,1%)

В структуре патологии сердечно-сосудистой системы – открытое овальное окно – у 2 (2,1%) пациентов, дополнительна хорда левого желудочка – у 5 (5,3%), пролапс митрального клапана – у 3 (3,2%), синдром слабости синусового узла в одном случае (1,1%).

Среди патологии крови коагулопатия и тромбоцитопатия обнаружены в 3 случаях (3,2%), железодефицитная анемия у 2 (2,1%) больных, острый лимфобластный лейкоз у одного пациента (1,1%).

В структуре аллергической патологии выявлены: аллергический ринит – в 5 (5,3%) случаях, поллиноз, бронхиальная астма, аллергическая крапивница и пищевая аллергия по одному разу (1,1%).

Патология мочевыделительной системы включала энурез, агенезию одной почки, хронический цистит, представленные по одному разу (1,1%).

Таким образом, мы выделили основные положения, характеризующие течение БГ 1 типа:

1. Средний возраст манифестации клинических проявлений при БГ 1 типа у детей приходится на возраст до 3-х лет.

2. Самыми частыми жалобами у детей с БГ 1 типа в дебюте заболевания являются увеличение в размере живота, геморрагический синдром, задержка физического развития, поражение костно-суставной системы и астенический синдром.

3. Лабораторные изменения у детей с БГ 1 типа характеризуются выявлением анемии легкой степени на фоне тромбоцитопении средней степени тяжести, причем трехростковая цитопения выявлена у каждого четвертого пациента.

4. У пациентов с удаленной селезенкой: поражение костной ткани в клинической симптоматике отмечено чаще и представлено в виде хронической костной боли, костных кризов, патологических переломов, коксартроза и снижения минеральной костной плотности; в большей степени выражены спленомегалия и синдром цитолиза.

5. Среди сопутствующих состояний у пациентов с БГ 1 типа превалирует ортопедическая патология и изменения со стороны желудочно-кишечного тракта.

3.3. Характеристика пациентов с болезнью Гоше 2 типа

В группу исследования было включено 6 детей (5 девочек и 1 мальчик). Дебют заболевания отмечался в раннем возрасте 1 (0,8; 4,0) мес. При оценке ведущих клинических симптомов БГ 2 типа у обследованных детей на первый план выступали неврологические отклонения: повышение тонуса мышц-разгибателей шеи, спины, верхних и нижних конечностей, окуломоторная апраксия (ОМА), двустороннее сходящееся косоглазие, грубая задержка психомоторного и физического развития, нарушение глотания, поперхивание жидкой пищей, гиперрефлексия, положительные патологические рефлексы. Помимо неврологической симптоматики отмечалось увеличение размеров живота за счет гепатоспленомегалии (Таблица 13).

При анализе лабораторных данных установлено, что трехростковая цитопения отмечается у 2/3 пациентов. Как показано в Таблице 14, у пациентов наиболее часто регистрировались анемия легкой степени тяжести и тромбоцитопения средней степени тяжести. У всех пациентов выявлено повышение активности ХТ, причем максимально в 5000 раз выше, чем у здоровых детей. При оценке печеночных маркеров синдром цитолиза выявлен у абсолютного большинства пациентов. Значения АЛТ и АСТ были повышены преимущественно до 2-х норм, однако у двух пациентов выявлено повышение АСТ до 4-х норм. У всех пациентов с БГ 2 типа выявлено снижение концентрации холестерина, ЛПВП и

железа, на фоне повышения уровня ферритина в 2,5-9 раз по отношению к норме для данного возраста. У 1/3 пациентов выявлено повышение уровня иммуноглобулинов и удлинение АЧТВ и ПВ. Сниженного значения витамина В12 не выявлено ни у одного пациента.

Таблица 13 - Клинические симптомы у детей с болезнью Гоше 2 типа при поступлении в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России (n=6)

Симптомы	**Частота выявления**	
	Абс.	**%**
Задержка физического развития **Z-score длины тела** **>-1** **-1 до -2** **<-2** **Z-score массы тела** **>-1** **-1 до -2** **<-2**	6 0 0 6 0 0 6	100
Увеличение в размере живота	6	100
Астенический синдром	6	100
Носовые кровотечения	0	0
Геморрагическая сыпь	2	33
Страбизм	6	100
Окуломоторная апраксия	6	100
Офтальмоплегия	4	67
Экстрапирамидная ригидность	6	100
Прогрессирующая задержка психомоторного развития и регресс ранее приобретенных навыков	6	100
Прогрессирующая спастичность мышц с ретракцией шеи	6	100
Дисфагия, осложненная аспирационным синдромом	6	100
Судорожный синдром	1	17
Положительный симптом Бабинского	6	100
Повышение сухожильных рефлексов	6	100
Костная симптоматика	0	0
Тризм	1	17
Стридорозное дыхание	6	100

Таблица 14 - Лабораторные показатели у детей с болезнью Гоше 2 типа при поступлении в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России (n=6)

Симптомы	**Абс.**	**%**
Тромбоцитопения **Me (Q25; Q75), x10^9/л** **150-100** **100-50** **<50**	6 97 (56; 120) 1 4 1	100 16,7 66,7 16,7
Анемия **Me (Q25; Q75), г/л** **90-110** **70-90** **<70**	5 105 (99; 114) 3 2 0	 60 40 0
Лейкопения	4	66,7
↑Хитотриозидаза **Me (Q25; Q75)** **нМ/мл/час**	6 15540 (11850; 22620)	100
АЛТ, Me (Q25; Q75), Ед/л **Норма** **До 2 N** **2 – 4 N**	41 (24; 51) 1 5 0	 16,7 83,3 0
АСТ, Me (Q25; Q75), Ед/л **Норма** **До 2 N** **2 - 4 N**	82 (63; 105) 0 4 2	 0 66,7 33,3
↓Холестерин **Me (Q25; Q75), ммоль/л**	6 2,55 (2,54; 2,94)	100
↓ЛПВП **Me (Q25; Q75), ммоль/л**	6 0,65 (0,63; 0,70)	100
↓Железо **Me (Q25; Q75) мкмоль/л**	5 6,0 (4,9; 14,6)	83,3
↑Ферритин **Me (Q25; Q75) нг/мл**	6 171 (155; 198)	100
↓Вит. B12 **Me (Q25; Q75), пг/мл**	0 350 (230; 550)	0
↑ПВ, сек **Me (Q25; Q75), сек**	2 12,3 (12,0; 12,6)	33,3
↑АЧТВ, сек **Me (Q25; Q75), сек**	4 41 (39; 43)	66,7
↑IgA **Me (Q25; Q75), г/л**	2 0,62 (0,33; 0,91)	33,3
↑IgM **Me (Q25; Q75), г/л**	2 1,76 (0,90; 2,62)	33,3
↑IgG **Me (Q25; Q75), г/л**	1 9,64 (5,85; 13,41)	16,7

Таблица 15 - Инструментальные параметры у детей с болезнью Гоше 2 типа при поступлении в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России (n=6)

Симптомы	**Абс.**	**%**
Спленомегалия	6	100
Длина селезенки	97 (73; 107)	
>100	3	50
50-100	3	50
<50	0	0
Ширина селезенки	78 (51; 101)	
>100	2	33,3
50-100	4	66,7
<50	0	0
Гепатомегалия	6	100
Правая доля печени	33 (17; 45)	
>30	4	66,7
15-30	2	33,3
<15	0	0
Левая доля печени	35 (23; 54)	
>30	4	66,7
15-30	2	33,3
<15	0	0
Гошеромы	0	0
Признаки аспирационной пневмонии и интерстициальных изменений в легких при КТ органов грудной клетки	6	100

При анализе инструментальных и физикальных данных у 100% выявлен гепатолиенальный синдром. При пальпации определялась печень и селезенка плотной или каменистой консистенции. При УЗИ органов брюшной полости выявлена умеренная или выраженная степень гепатоспленомегалии, причем степень увеличения правой и левой доли печени была равной. Образований в виде псевдоопухолей (гошером) ни у кого из пациентов с БГ 2 типа не было выявлено (Таблица 15).

Наиболее частыми рентгенологическими изменениями, выявляемыми у данных пациентов, были признаки аспирационной пневмонии и интерстициальных изменений в легких при КТ органов грудной клетки.

У всех пациентов из данной группы, в среднем в возрасте до одного года, зарегистрирован летальный исход по причине дыхательной недостаточности, развивающейся на фоне микроаспирационного синдрома и последующей пневмонии.

Таким образом, мы выделили основные положения, характеризующие течение БГ 2 типа у детей:

1. Средний возраст манифестации основных клинических проявлений у детей с БГ 2 типа приходится на возраст до 6 месяцев.

2. При дебюте БГ 2 типа на первый план выходят неврологические симптомы с первых месяцев жизни ребенка: задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, прогрессирующая спастичность с ретракцией шеи, гиперрефлексия, положительные патологические рефлексы, ларингоспазм, дисфагия, апноэ, окуломоторная апраксия, сходящееся содружественное косоглазие.

3. Признаки поражения центральной нервной системы сочетаются с умеренной или выраженной гепатоспленомегалией преимущественно на фоне легкой анемии и тромбоцитопении средней степени тяжести.

4. Раннее начало заболевания, тяжелое поражение ЦНС и быстропрогрессирующее течение приводят к летальному исходу пациентов преимущественно в возрасте до 1 года.

3.4. Характеристика пациентов с болезнью Гоше 3 типа

Мы изучили особенности течения БГ 3 типа на примере 14 детей, входящих в группу исследования. Медиана возраста манифестации заболевания составила 12 (8; 28,5) мес. При этом первоначально родители отмечали увеличение живота у ребенка или изменения в анализах крови, а затем обращали внимание на возникновение неврологической симптоматики.

В дебюте заболевания у абсолютного большинства пациентов выявлены жалобы на задержку физического развития, частые ОРИ, снижение аппетита, астенический синдром, у 50% - увеличение в размере живота и у 1/3 пациентов геморрагический и костный болевой синдром. Как показано на Рисунке 7 и в Таблице 16, в костной симптоматике у 2/3 пациентов превалировала бочкообразная и килевидная деформация грудной клетки с кифосколиозом позвоночника различной степени выраженности, нарастающие в динамике вплоть до формирования гиббуса у 4 (28,6%) пациентов.



Рисунок 7 - Деформации грудной клетки и позвоночника у детей с болезнью Гоше 3 типа.

У всех детей были выявлены признаки поражения ЦНС, которые манифестировали позднее вышеперечисленных симптомов. Медиана возраста манифестации неврологических проявлений составила 38 (21; 113) мес. Дебют неврологической проявлений у всех пациентов отмечен с глазодвигательных симптомов в виде ОМА (100%) и страбизма (50%).

К другим частым неврологическим проявлениям относились: мозжечковая атаксия у 71,4%, задержка психо-речевого (поведенческие изменения, эпизоды психоза, расстройства речи и письма) и моторного развития у 50,0%, бульбарная симптоматика и патологические рефлексы и мышечная гипотония у 35,7%, миоклонии (25%). У 3-х детей (21,4%) в течение заболевания появились признаки судорожного синдрома в виде прогрессирующих тонико-клонических судорог, резистентных к противосудорожной терапии.

Таблица 16 - Клинические признаки у детей с болезнью Гоше 3 типа до начала ФЗТ (n=14)

Симптомы	**Абс.**	**%**
Задержка физического развития	13	92,8
Z-score роста		
>-1	3	21,4
-1 до -2	4	28,6
<-2	7	50,0
Z-score массы тела		
>-1	7	50,0
-1 до -2	2	14,3
<-2	5	35,7
Увеличение в размере живота	7	50,0
Снижение аппетита	6	42,6
Астенический синдром	14	100,0
Носовые кровотечения	3	21,4
Геморрагическая сыпь	4	28,6
Микрополиадения	10	71,4
Гиперпигментация кожи	5	35,7
Костные и суставные боли	3	21,4
Костные кризы/переломы	0	0,0
Бочкообразная деформация грудной клетки	2	14,3
Кифотическая осанка	12	85,7
Килевидная деформация грудной клетки	6	42,6
Диспластический сколиоз	8	57,1
Гиббус	4	28,6
Частые ОРИ	9	64,3
Окуломоторная апраксия	14	100,0
Страбизм	7	50,0
Задержка психо-речевого и моторного развития	7	50,0
Дисфагия синдромом микроаспирации	5	35,7
Экстрапирамидная ригидность	5	35,7
Усиление сухожильных рефлексов	5	35,7
Патологические рефлексы	5	35,7
Судорожный синдром	3	21,4
Мозжечковая атаксия	10	71,4
Интенционный тремор	4	28,6
Миоклонии	2	14,3
Мышечная гипотония	5	35,7
Снижение интеллекта	5	35,7

При анализе лабораторных данных, как показано в Таблице 17, у пациентов наиболее часто регистрировались анемия легкой степени тяжести и тромбоцитопения средней степени тяжести. У всех пациентов выявлено повышение активности ХТ, причем максимально в 3000 раз выше, чем у здоровых детей. При оценке печеночных маркеров синдром цитолиза был преимущественно представлен повышением активности АСТ у абсолютного большинства пациентов. Значения АЛТ и АСТ были повышены преимущественно до 2-х норм, однако у двух пациентов выявлено повышение АСТ до 4-х норм. Примерно у 50 % пациентов выявлено удлинение АЧТВ и ПВ, снижение концентрации холестерина, ЛПВП и железа, на фоне повышения уровня ферритина в 1,5-3 раза по отношению к норме для данного возраста и нормального показателя ОЖСС.

При анализе инструментальных и физикальных данных у 100% выявлен гепатолиенальный синдром, у 35,7% отмечена лимфаденопатия. При пальпации определялась печень и селезенка плотно-эластичной или плотной консистенции. При УЗИ органов брюшной полости зарегистрирована гепатоспленомегалия от умеренной до выраженной степени. У одного ребенка выявлены гошеромы в селезенке (Таблица 18).

Наиболее частыми рентгенологическими изменениями, определяемыми у данных пациентов, были: деформация позвоночника и грудной клетки у 85,7%, колбы Эйленмейера у 64%, интерстициальные изменения в легких у 1/3 детей по данным КТ органов грудной клетки

Таким образом, к основным характеристикам БГ 3 типа относятся:

1. *Средний возраст манифестации основных клинических проявлений при БГ 3 типа у детей приходится на возраст до 1,5 лет с дебютом неврологической симптоматики через 2 года от момента появления ключевых признаков.*
2. *При дебюте БГ 3 типа на первый план выходят глазодвигательные неврологические нарушения в виде окуломоторной апраксии и страбизма.*
3. *Симптомы поражения центральной нервной системы сочетаются с гепатомегалией от легкой до выраженной степени выраженности, преимущественно на фоне легкой анемии и тромбоцитопении средней степени тяжести.*
4. *Поражение костной системы у детей с БГ 3 типа преимущественно представлено в виде различной степени выраженности деформации грудной клетки и позвоночника.*

Таблица 17 - Лабораторные показатели у детей с болезнью Гоше 3 типа до начала ФЗТ (n=14)

Симптомы	**Абс.**	**%**
Тромбоцитопения **Тромбоциты, Me (Q25; Q75), x10^9/л** **150-100** **100-50** **<50**	12 96 (75; 129) 5 5 2	85,7 41,7 41,7 16,6
Анемия **Гемоглобин, Me (Q25; Q75), г/л** **90-110** **70-90** **<70**	12 91 (80; 102) 6 5 1	85,7 50,0 41,7 8,3
Лейкопения	1	8,3
↑Хитотриозидаза **Me (Q25; Q75), нМ/мл/час**	10 8262 (5077; 13314)	71,4
АЛТ, Me (Q25; Q75), Ед/л **Норма** **До 2 N** **2- 5N**	16 (12; 32) 13 1 0	 92,9 7,1 0,0
АСТ, Me (Q25; Q75), Ед/л **Норма** **До 2 N** **2- 5N**	47 (42; 77) 6 6 2	 42,8 42,8 14,4
↓Холестерин **Me (Q25; Q75), ммоль/л**	7 2,95 (2,55; 3,46)	50,0
↓ЛПВП **Me (Q25; Q75), ммоль/л**	8 0,68 (0,44; 0,98)	57,1
↓Железо **Me (Q25; Q75), мкмоль/л**	8 7,8 (5,3; 12,6)	57,1
↑Ферритин **Me (Q25; Q75), нг/мл**	6 118 (66; 294)	42,8
↑ОЖСС **Me (Q25; Q75), мкмоль/л**	0 82 (65; 83)	0,0
↓Вит. В12 **Me (Q25; Q75), пг/мл**	0 469 (273; 532)	0,0
↑ПВ **Me (Q25; Q75), сек**	7 14 (13; 15)	50,0
↑АЧТВ **Me (Q25; Q75), сек**	7 30,7 (31; 42)	50,0
↑IgA/↓IgA **Me (Q25; Q75), г/л**	4/2 1,30 (0,32; 2,05)	28,6/14,3
↑IgM **Me (Q25; Q75), г/л**	5 1,85 (0,86; 2,20)	35,7
↑IgG **Me (Q25; Q75), г/л**	6 12,39 (8,67; 15,73)	42,8

Таблица 18 - Инструментальные параметры у детей с болезнью Гоше 3 типа до начала ФЗТ (n=14)

Симптомы	**Абс.**	**%**
Спленомегалия	14	100,0
Длина селезенки		
Me (Q25; Q75)	115 (73; 147)	
>100	9	64,3
50-100	5	35,7
<50	0	0,0
Ширина селезенки		
Me (Q25; Q75)	73 (35; 117)	
>100	6	42,9
50-100	3	21,4
<50	5	35,7
Гепатомегалия		
Правая доля печени, абс.	14	100,0
Me (Q25; Q75)	38 (28; 46)	
>30	12	85,8
15-30	1	7,1
<15	1	7,1
Левая доля печени, абс.	10	71,4
Me (Q25; Q75)	8 (0; 22)	
>30	3	30,0
15-30	1	10,0
<15	6	60,0
Гошеромы в селезенке	1	7,1
Колбы Эйленмейера	9	64,3
Деформация позвоночника и грудной клетки при рентгенографии и КТ	12	85,7
МПКТ, Z-score (n=5)		
>-1	3	60,0
-1 до -2	2	40,0
<-2	0	0,0
КТ легких:		
интерстициальные изменения легких	5	35,7
очаги Гона	1	7,1
Лимфаденопатия:		
внутригрудная	5	35,7
брюшная	5	35,7

Глава 4. ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ РЕГИСТР БОЛЕЗНИ ГОШЕ В РФ: КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАГОТЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

4.1. Формирование регистра детей с болезнью Гоше в РФ

С целью создания базы данных «Регистр детей с болезнью Гоше в РФ» сотрудниками отделения разработана электронная форма индивидуальной регистрационной карты пациента, включающая следующие разделы:

- «Общие сведения»: персональные данные, адрес и контактная информация о пациенте;
- «Диагноз»: данные о дебюте заболевания, постановке диагноза, методах первичной диагностики и типе болезни, установленном согласно международной классификации;
- «Визиты»: согласно плану обследования пациента, раздел включает характеристику клинических симптомов, результаты физикального осмотра (рост, масса тела, размеры печени и селезенки от края реберных дуг в сантиметрах) и лабораторно-инструментальных исследований (концентрация гемоглобина, число тромбоцитов, линейные размеры печени и селезенки по данным ультразвукового исследования/магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии, минеральная плотность костной ткани по данным остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника);
- «Лечение»: дата начала терапии, используемый препарат для ФЗТ, дозировка, кратность и регулярность его введения пациенту, а также методы вспомогательного лечения.

Регистр создан в 2016г. с использованием программного обеспечения MySQL (Oracle, США).

4.2. Эпидемиологические аспекты болезни Гоше у детей в РФ

Эпидемиологические данные о болезни Гоше у детей в РФ были получены на основании анализа историй болезни 115 пациентов, поступавших в НМИЦ здоровья детей за период с января 2006 по январь 2016 гг. и по данным Федеральной службы государственной статистики РФ.

За период учета данных наибольшее число детей с диагнозом «болезнь Гоше» поступило в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России и Центрального (27; 23,5%) и Приволжского (27; 23,5%), наименьшее — из Северо-Западного (6; 5,2%) и Дальневосточного (3; 2,6%) федеральных округов (Рисунок 8).

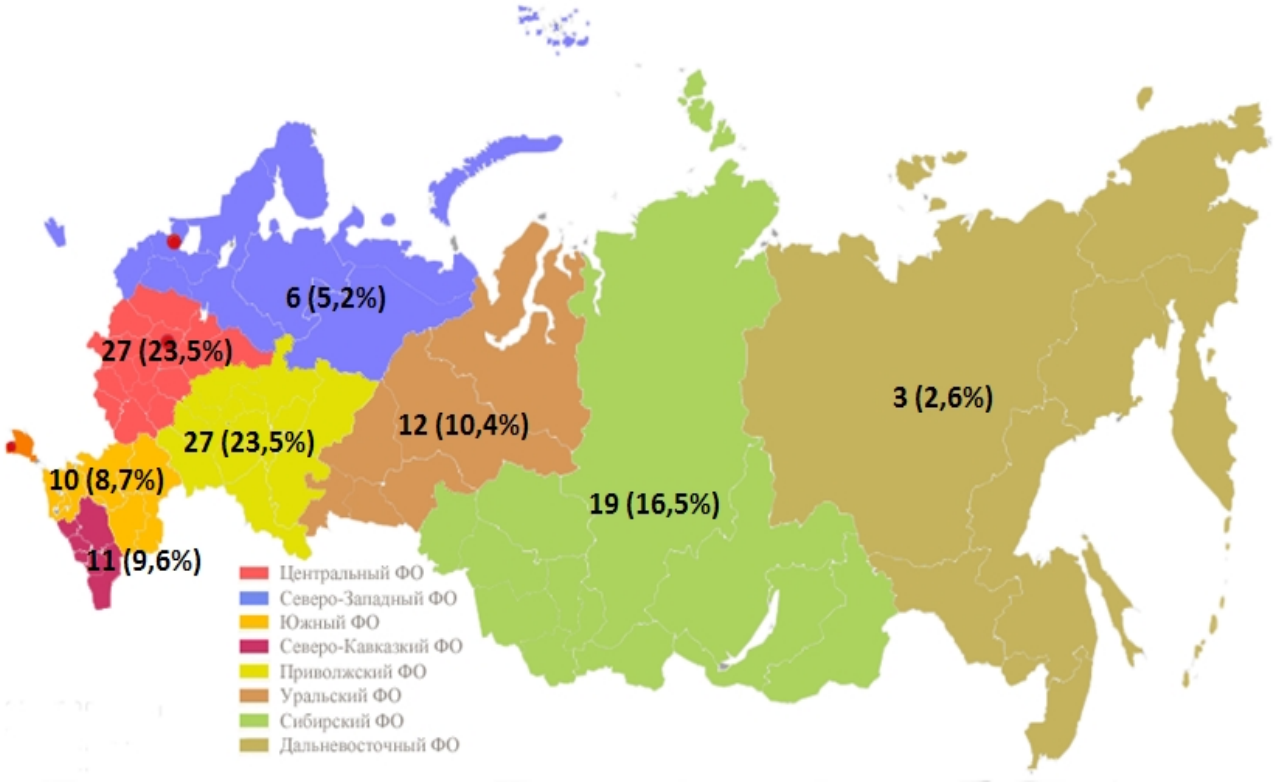


Рисунок 8 с картой - Распределение детей с болезнью Гоше по федеральным округам (данные за 2006−2016 гг.)

По числу зарегистрированных детей с болезнью Гоше в РФ за период с 2010 по 2016 гг. нами был проведен анализ динамики выявляемости заболевания. Как видно из Рисунка 9 за указанный период отмечена положительная динамика показателей распространенности и заболеваемости патологии.



Рисунок 9 - Показатели заболеваемости и распространенности болезни Гоше у детей (данные за 2010−2016 гг.)

Нами были рассчитаны показатели распространенности и заболеваемости БГ как в целом на территории РФ, так и в отдельных федеральных округах страны. Данные о заболеваемости болезнью БГ у детей в РФ представлены в Таблице 19.

Таблица 19 - Заболеваемость болезнью Гоше у детей на территории Российской Федерации (по данным на январь 2016 г.)

Федеральный округ	**Численность детского населения**	**Число случаев, абс.**	**Число случаев, %**	**Заболеваемость, на 100 тыс. детского населения**
Центральный	6 705 371	4	17,4	**0,06**
Северо-Западный	2 471 176	3	13,0	**0,12**
Южный	3 161 164	5	21,7	**0,16**
Северо-Кавказский	2 622 077	2	8,8	**0,08**
Приволжский	5 878 008	5	21,7	**0,09**
Уральский	2 655 059	1	4,4	**0,04**
Сибирский	4 212 779	3	13,0	**0,07**
Дальневосточный	1 308 834	-	-	**-**
Всего	**29 014 468**	**23**	**100**	**0,08**

Наиболее высокие показатели заболеваемости были получены в Южном федеральном округе, составляя 0,16 на 100 тыс. детского населения, наименьшие данные в Дальневосточном и Уральском федеральных округах. Средний показатель заболеваемости составил в итоге 0,08 на 100 тыс. детского населения.

Как видно из Таблицы 20, наибольший показатель выявлен в Уральском федеральном округе – 0,68 на 100 тыс. детского населения, а наименьший в Дальневосточном федеральном округе – 0,31 на 100 тыс. детского населения. В итоге общая частота встречаемости БГ у детей на территории РФ составила 0,47 на 100 тыс. детского населения, либо же 1 случай на 470000.

Таблица 20 - Распространенность болезни Гоше у детей на территории РФ (по данным на январь 2016 г.)

Федеральный округ	**Численность детского населения**	**Число случаев, абс.**	**Число случаев, %**	**Распространенность, на 100 тыс. детского населения**
Центральный	6 705 371	24	17,7	**0,36**
Северо-Западный	2 471 176	9	6,6	**0,36**
Южный	3 161 164	18	13,2	**0,57**
Северо-Кавказский	2 622 077	13	9,6	**0,50**
Приволжский	5 878 008	24	17,7	**0,41**
Уральский	2 655 059	18	13,2	**0,68**
Сибирский	4 212 779	26	19,1	**0,62**
Дальневосточный	1 308 834	4	2,9	**0,31**
Всего	**29 014 468**	**136**	**100**	**0,47**

Таким образом, данные по численности детей с БГ в РФ не отражают истинную распространенность патологии в нашей стране, поскольку при сопоставлении полученных результатов со статистическими показателями зарубежных государств со значимо меньшей численностью населения получены более низкие цифры. Установленные различия могут быть связаны с отсутствием неонатального скрининга для БГ в РФ, существенной гиподиагностикой патологии в нашей стране и невключением в анализ пациентов старше 18 лет.

4.3. Особенности диагностики болезни Гоше у детей в РФ

По данным анализа 115 историй болезни причиной начала обследования у большинства детей было наличие увеличения живота за счет гепатоспленомегалии, геморрагического синдрома в виде носовых кровотечений и подкожных гематом. У 50% пациентов изменения в гематологических показателях в виде анемии и/или тромбоцитопении и сплено- и/или гепатомегалии были выявлены при диспансерном осмотре у педиатра в ходе рутинных исследований, а у 28% детей при обследовании в стационаре по поводу интеркуррентной патологии, наиболее часто представленной в виде респираторной или кишечной инфекции. 8% детей было обследовано в связи с отягощенным семейным анализом по БГ (Рисунок 10).

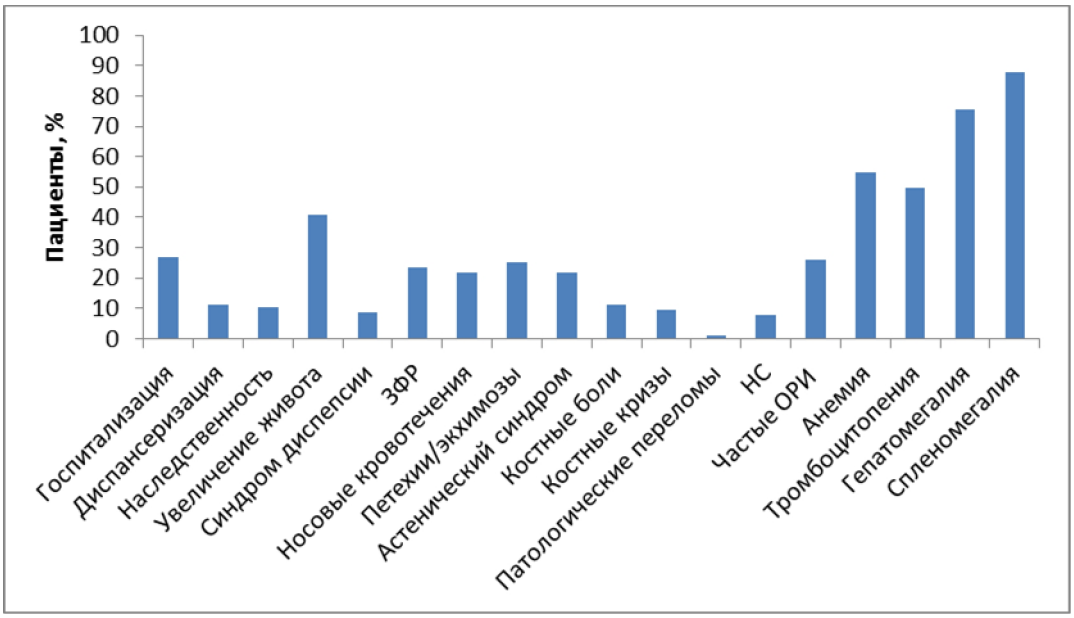


Рисунок 10 - Причины обследования у детей с болезнью Гоше в дебюте заболевания.

Примечание. ЗФР **—** задержка физического развития, НС – неврологическая симптоматика, ОРИ **—** острые респираторные инфекции.

На этапе диагностического поиска пациенты были консультированы врачами 8 различных специальностей. Каждый пациент в среднем был консультирован врачами не менее 3-4 различных специальностей. В связи с особенностями первичной диагностики в РФ все пациенты были консультированы педиатром. При выявлении цитопенического и геморрагического синдромов, спленомегалии пациенты в 94 (81,2%) пациента были консультированы гематологом, в связи с гепатоспленомегалией 65 детей (56,5%) были осмотрены гастроэнтерологом; учитывая наличие острых болей в костях 23 (20,0%) ребенка были консультированы ортопедом/хирургом; задержка психомоторного развития у 22 (19,1%) пациентов предопределила обращаемость к психоневрологу (Рисунок 11).

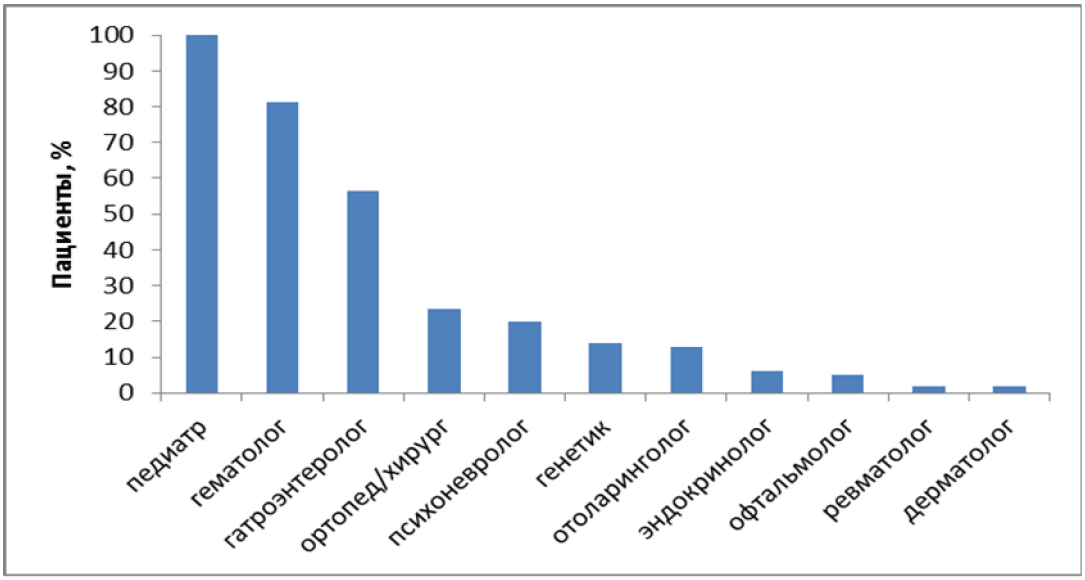


Рисунок 11 - Спектр специлистов, консультирующих детей с болезнью Гоше до постановки диагноза.

В ходе дифференциально-диагностического поиска у большинства детей с БГ первоначально были установлены ошибочные диагнозы и назначена неверная терапия.

Наиболее часто детям устанавливали диагноз гемобластоза, железодефицитной анемии или болезни печени неясной этиологии. Также перечень предполагаемых диагнозов у детей с БГ включал инфекционные, метаболические, гематологические и аутоиммунные заболевания (Таблица 21).

Таблица 21 - Наиболее частые ошибочные диагнозы у детей с болезнью Гоше

Диагноз	**Абс. (%)**
Гемобластоз	82 (71,3)
Железодефицитная анемия	30 (26,1)
Болезнь накопления неясной этиологии	24 (20,9)
Вирусный гепатит неуточненный	23 (20,0)
Цирроз печени с портальной гипертензией	15 (13,0)
Рецидивирующие носовые кровотечения	11 (9,6)
Инфекционный мононуклеоз Остеомиелит	7 (6,1)
Перинатальное поражение ЦНС	6 (5,2)
Болезнь Ниманна-Пика	5 (4,3)
Инфекционный мононуклеоз Спленомегалия вирусной этиологии Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность Костные боли, связанные с ростом	4 (3,5)
Врожденный фиброз печени Синдром гиперспленизма Болезнь Вильсона Паразитарная инвазия Реактивный артрит Ревматоидный артрит	3 (2,6)
Иммунная тромбоцитопения Гистиоцитоз из клеток Лангерганса Наследственная тромбоцитопатия Синдром Фишера-Эванса Гликогеноз	2 (1,7)
Талассемия Миелодиспластический синдром Аутоиммуный гепатит Гемохроматоз Фруктоземия Муковисцидоз Анкилозирующий спондилоартрит Синдром Кавасаки Болезнь Пертеса Рахит	1 (0,9)

Постановка «ошибочного диагноза» привела к назначению неэффективного, а в некоторых случаях и «противопоказанного» лечения. Выявлено, что 30 обследованным детям (26,1%), для лечения анемии были назначены препараты железа, на фоне приема которых не выявлено положительной динамики. У 6 детей (5,2%) проведена СЭ в возрасте от 3 до 10 лет. Оперативное лечение костных кризов, ошибочно принятых за проявление

остеомиелита, было проведено 4 детям, лечение глюкокортикостероидами 2 пациентам и антибактериальная терапия 7 пациентам. В результате ошибочной интерпретации морфологической картины аспирата костного мозга одному ребенку была проведена химиотерапия. В связи с неустановленной причиной цитопении 3 детям были проведены переливания компонентов крови.

Несмотря на то, что энзимодиагностика доступна с начала 1970 года пункция костного мозга у 74 (64,3%) пациентов была ведущим первичным диагностическим тестом, причем в 12 (10,4%) случаях проводилась повторно. Как отражено на Рисунке 12, с 2000 по 2015 гг. данный диагностический метод являлся превалирующим при первичном обследовании в связи с тем, что в дифференциально-диагностическом поиске на первом месте стояло исключение онкогематологической патологии.

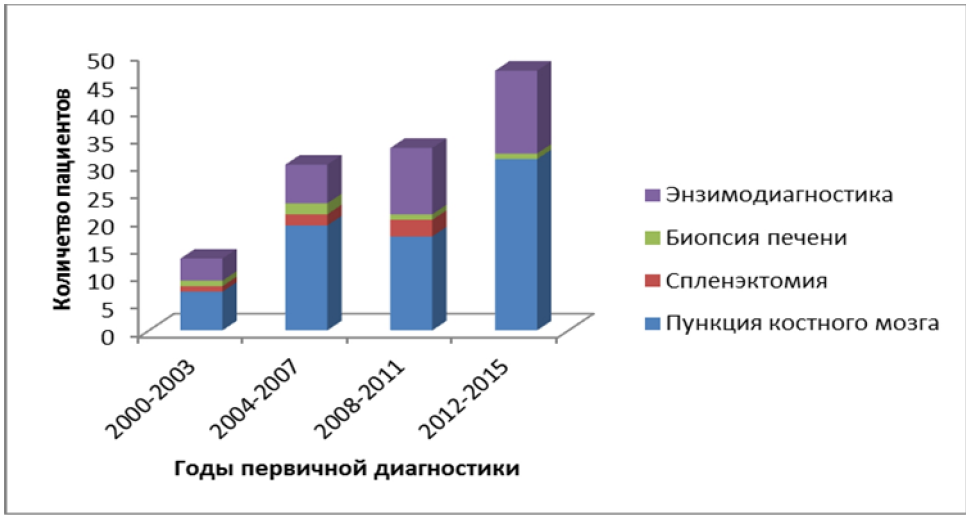


Рисунок 12 - Способы первичной диагностики болезни Гоше за период с 2000 по 2015 гг.

В более редких случаях предварительный диагноз основывался на описании морфологического материала биоптатов печени или удаленной селезенки. Энзимодиагностика в большинстве случаев применялась в качестве первичной диагностики только у пациентов с отягощенной наследственностью по БГ.

4.4. Клинико-лабораторные признаки болезни Гоше у детей на этапе постановки диагноза

Наиболее часто клиническая картина БГ проявлялась увеличением селезенки и печени, астеническим и геморрагическим синдромом и задержкой физического развития (Рисунок 13). Среди неврологической симптоматики превалировало наличие окуломоторной

апраксии и страбизма. Костная симптоматика была чаще всего представлена в виде хронической костной боли в нижних конечностях и костных кризов. Превалирующей рентгенологической находкой при исследовании костной системы было утолщение дистальных метафизов бедренных костей, в виде так называемых “колб Эйленмейера”. Установлены характерные для БГ изменения биохимических показателей в виде снижения концентраций холестерина, липопротеидов высокой плотности и железа; повышения уровней ХТ, ферритина и АСТ. В коагулограмме выявлено удлинение ПВ и АЧТВ (Рисунок 15).

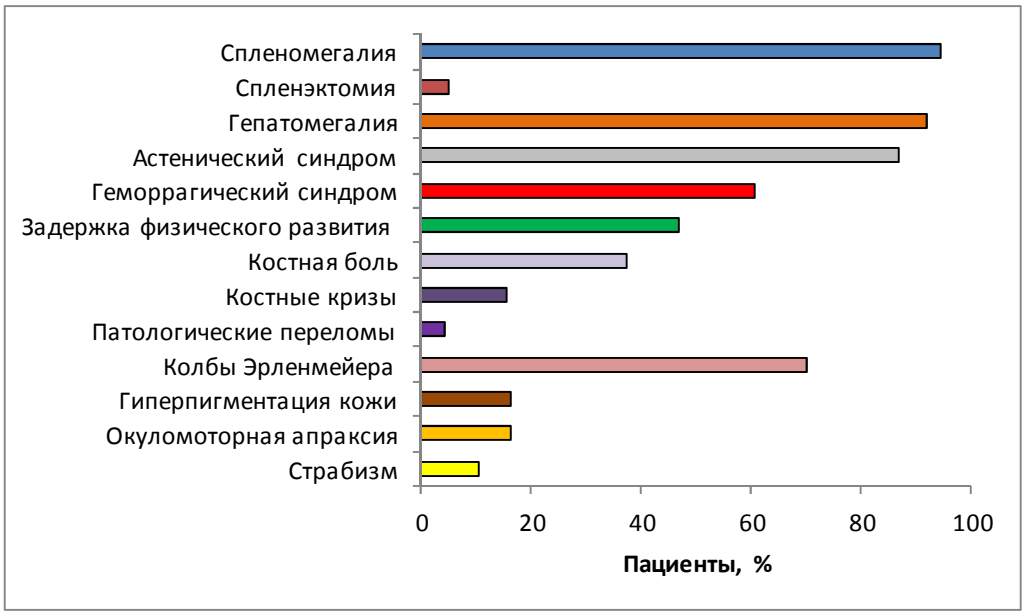


Рисунок 13 - Клинические признаки болезни Гоше у детей на этапе постановки диагноза

Среди лабораторных маркеров в клиническом анализе крови наиболее отмечены тромбоцитопения и анемия (Рисунок 14).

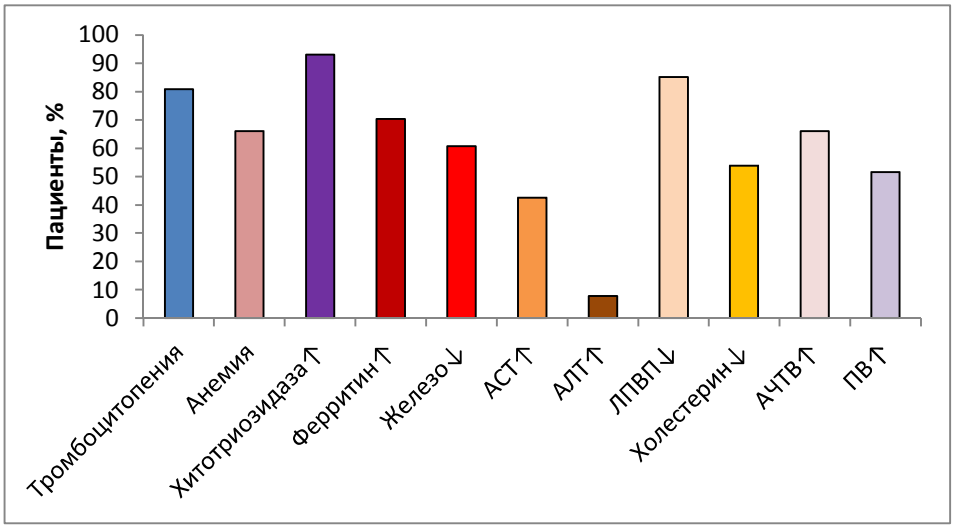


Рисунок 14 - Лабораторные признаки болезни Гоше у детей на этапе постановки диагноза

Примечание. ↑/↓ — повышенное/пониженное значение лабораторного маркера

4.5. Анализ спектра мутаций гена, кодирующего глюкоцереброзидазу и генофенотипических корреляций у детей с болезнью Гоше в РФ

Молекулярно-генетическое исследование проведено у 91 (79,0%) из 115 пациентов с БГ. Идентифицировано 182 мутантных аллеля, из них у 10 (11%) детей 7 новых (ранее не описанных), которые пополняют базу данных HGMD почти на 2%. Всего в гене *GBA* идентифицировано 28 различных мутаций с преобладающей частотой встречаемости в экзонах 7, 10, 11 и наибольшим молекулярным разнообразием в экзонах 7, 9 и 10 (Рисунок 15, 16). Большую часть выявленных патогенных вариантов составили миссенс мутации (89%), так же по одной делеции, нонсенс-мутации и сплайсинг-мутации с суммарной частотой встречаемости 11%. У 12 (13%) пациентов выявлены структурные перестройки гена *GBA*.

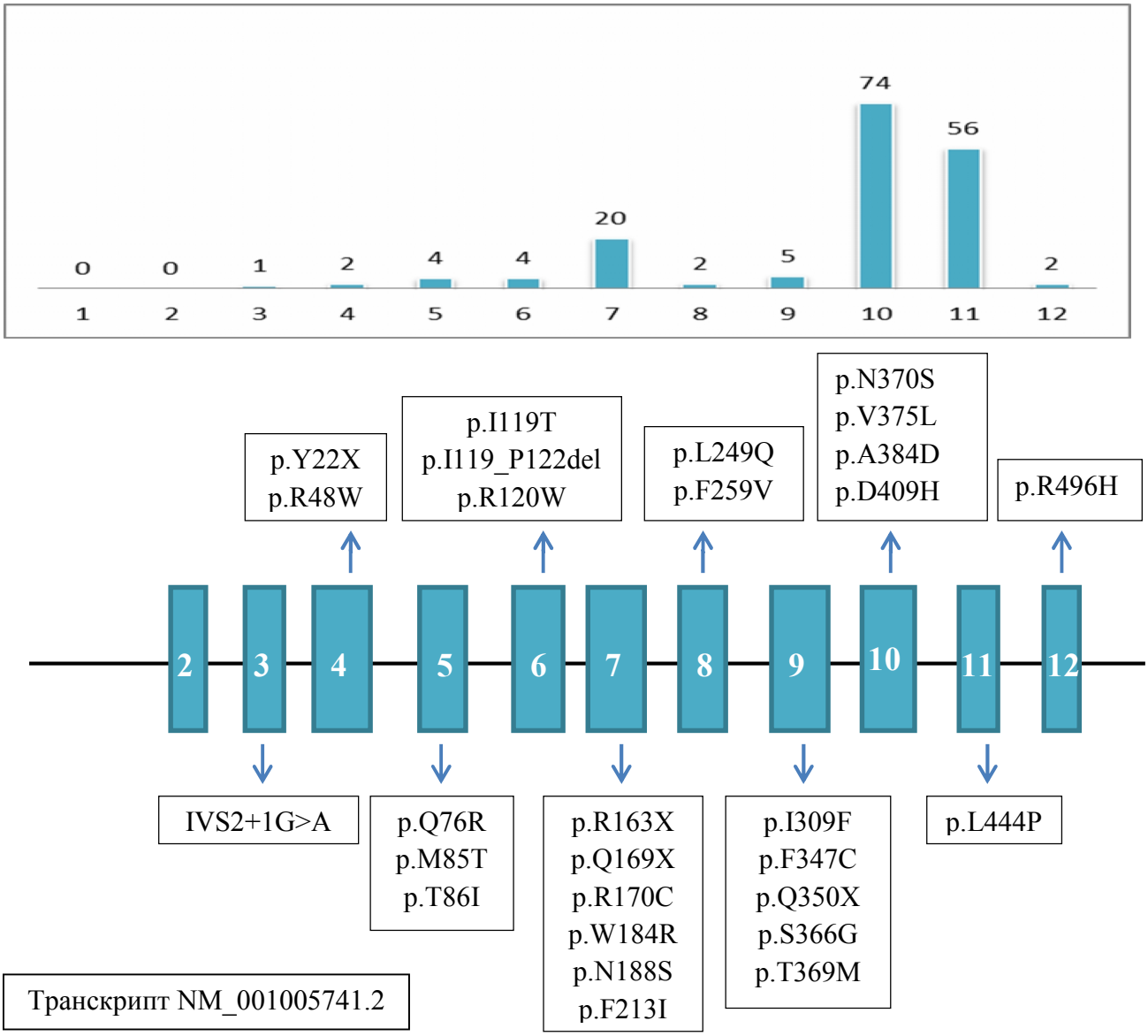


Рисунок 15 - Частота встречаемости и молекулярное разнообразие найденных мутаций в экзонах гена *GBA*

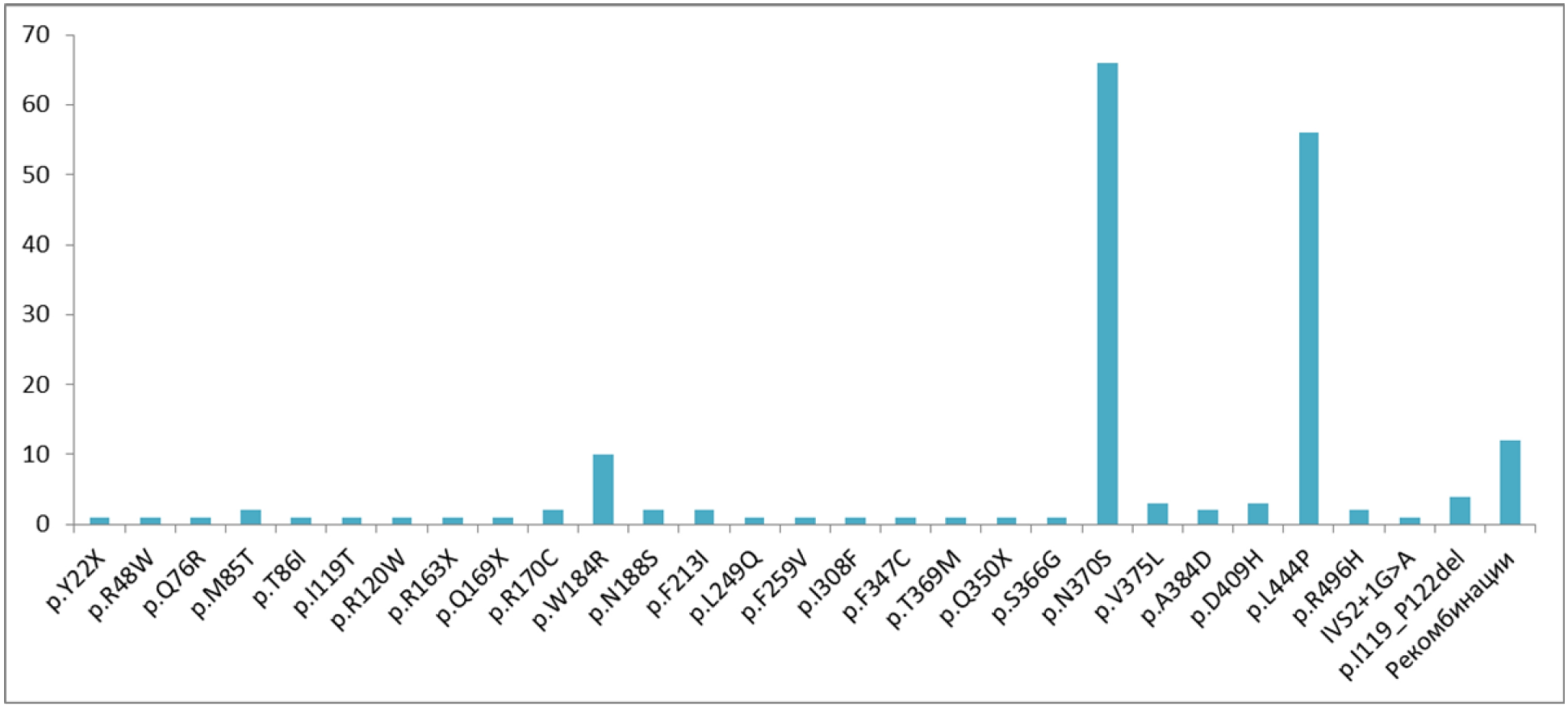


Рисунок 16 - Спектр и частота выявленных мутаций гена *GBA*

Наиболее распространенными мутациями были *p.N370S* и *p.L444P*, третьей по частоте встречаемости оказалась мутация *p.W184R*, обнаруженная у 10 (11,0%) детей (Таблица 22). Мутация *IVS+1G>A,* несмотря на статистически высокую частоту встречаемости в общемировой популяции пациентов с БГ, была представлена только в одном случае.

Таблица 22 - Частота встречаемости мутаций гена *GBA* у детей с различными типами болезни Гоше в РФ

Мутация	**Частота встречаемости аллеля (N аллелей = 182), абс. (%)**	**Тип болезни Гоше**
p.N370S	66 (36,3)	1
p.L444P	56 (30,8)	1, 2, 3
p.W184R	10 (5,5)	1
p.V375L	3 (1,7)	1
p.D409H	3 (1,7)	3
p.IVS+1G>A	1 (0,5)	1
Редкие мутации	20 (10,9)	1
Новые мутации*	10 (5,5)	1, 3
Рекомбинации	12 (6,6)	1, 3
Комплексные аллели	1 (0,5)	1

Примечание. * — мутации, ранее не описанные в научной литературе.

Распределение мутаций среди экзонов гена *GBA* и их частота в выборке пациентов представлена в Таблице 23. Редкие мутации были представлены у 18 пациентов из них патогенные аллели *p.M85T, p.R170C, p.N188S*, *p.F213I, p.A384D, p.R496H* выявлены в двух случаях, мутации*, p.R48W, p.I119T, p.R120W, p.R163X, p.Q169X, p.R170C, p.F298V, p.Q350X, p.S366G* определялись по одному разу, причем мутации *p.R120W* и *p.T369M* обнаружены однократно в составе комплексного аллеля. В числе новых патогенных аллелей **—** 5 миссенс-мутаций: *p.Q76R*, *p.T86I*, *p.F259V*, *p.F347C*, *p.I308F, p.L249Q*; одна нонсенс-мутация **—** *p.Y22X* и одна делеция **—** *p.I119_P122del,* представленная у 4 детей.

Таблица 23 - Распределение обнаруженных мутаций среди экзонов гена *GBA* и частота патогенных аллелей в выборке пациентов.

№	Изменение аминокислотной последовательности		Изменение в нуклеотидной последовательности	Частота патогенных аллелей в выборке пациентов	Экзон
	Традиционная номенклатура	Номенклатура, рекомендуемая HGVS*			
1	IVS2+1G>A	-	c.115+1G>A	1	3
2	p.Y22X	p.Y61X	c.183C>A	1	4
3	p.R48W	p.R87W	c.259C>T	1	4
4	p.Q76R	p.Q115R	c.344A>G	1	5
5	p.M85T	p.M124T	c.371T>C	2	5
6	p.T86I	p.T125I	c.374C>T	1	5
7	p.I119T	p.I158T	c.473T>C	1	6
8	p.I119_P122del	p.I158_P161del	c.474_485del	4	6
9	p.R120W	p.R159W	c.475C>T	1	6
10	p.R163X	p.R202X	c.604C>T	1	7
11	p.Q169X	p.Q208X	c.622C>T	1	7
12	p.R170C	p.R209C	c.625C>T	2	7
13	p.W184R	p.W223R	c.667T>C	10	7
14	p.N188S	p.N227S	c.680A>G	2	7
15	p.F213I	p.F252I	c.754T>A	2	7
16	p.L249Q	p.L288Q	c.863T>A	1	8
17	p.F259V	p.F298V	c.892T>G	1	8
18	p.I308F	p.I347F	c.1039A>T	1	9
19	p.F347C	p.F386C	c.1157T>G	1	9
20	p.Q350X	p.Q389X	c.1165C>T	1	9
21	p.S366G	p.S405G	c.1213A>G	1	9
22	p.T369M	p.T408M	c.1223C>T	1	9
23	p.N370S	p.N409S	c.1226A>G	64	10
24	p.V375L	p.V414L	c.1240G>T	3	10
25	p.A384D	p.A423D	c.1268C>A	2	10
26	p.D409H	p.D448H	c.1342G>C	3	10
27	p.L444P	p.L483P	c.1448T>C	23	11
28	p.R496H	p.R535H	c.1604G>A	2	12

Примечание. *— номенклатура, рекомендуемая Обществом по изучению вариаций человеческого генома (Human Genome Variation Society, HGVS) и рядом высокорейтинговых журналов.

Наиболее частыми генотипами в обследованной выборке оказались *p.N370S/p.L444P, p.N370S/*другая мутация*, p.L444P/p.L444P, p.N370S/p.W184R p.N370S/*рекомбинация*,* остальные генотипы встретились реже. Генотип *p.N370S/p.N370S*, встречающийся в общей популяции пациентов с частотой до 31% у детей с БГ в РФ был выявлен только в 2,2% случаев (Таблица 24).

Таблица 24 - Распределение генотипов у детей с разными типами БГ в РФ по сравнению с данными Международного регистра пациентов

Генотип	**n = 91, абс.**	**%**	**Данные регистра, % (n=4093)**	**Тип болезни Гоше**
p.N370S/p.L444P	21	23,1	16,0	1
*p.N370S/*другая мутация*	21	45,0	27,0	1
p.N370S/p.W184R	10			1
*p.N370S/*рекомбинация	10			1
p.N370S/p.N370S	2	2,2	31,0	1
p.L444P/p.L444P	12	25,3	7,0	1,2,3
*p.L444P/*другая мутация	8			1
p.L444P/p.D409H	3			3
Другие генотипы	4	4,4	19	1, 3

Примечание. * — редкие и новые мутации.

Анализ спектра мутаций при различных типах БГ позволил установить, что наиболее часто при 1 типе регистрировали мутации *p.N370S, p.L444P, p.W184R,* а при нейронопатических формах - *p.L444P* и *p.D409H*.

Мутация *p.N370S* даже в гетерозиготном состоянии характерна для ненейронопатической формы БГ; мутация *p.L444P* в гомозиготном состоянии связана с поражением ЦНС и характерна для нейронопатических форм БГ; мутация *p.D409H* обнаружена только у детей с БГ 3 типа, мутация *p.W184R* выявлена только при БГ 1 типа.

При анализе спектра генотипов у детей с БГ в РФ установлено, что наиболее часто при БГ 1 типа встречались варианты *p.N370S/p.L444P, p.N370S/*другая мутация*, p.N370S/p.W184R,* а при нейронопатических формах БГ - *p.L444P/p.L444P* и *p.L444P/p.D409H.* Следует отметить, что генотип *p.L444P/p.L444P* встречался у трех пациентов с БГ 1 типа, однако учитывая, что данное сочетание мутаций характерно для нейронопатических типов БГ не исключен пересмотр клинической формы заболевания при дебюте неврологической симптоматики.

Проведен анализ основных генотип-эпидемиологических, клинических, фенотипических, лабораторных и инструментальных корреляций. Полученные результаты представлены в Таблицах 25-28.

I При анализе генотип-эпидемиологических и клинических корреляций получены следующие результаты (Таблица 25):

1. Наибольшая частота детей с самыми распространенными генотипами для БГ 1 типа отмечена в Приволжском и Центральном федеральных округах с преобладанием в структуре славянской национальности.

2. Наибольшая частота детей с самыми распространенными генотипами для БГ 2 и 3 типов отмечена в Северо-Кавказском федеральном округе с преобладанием кавказских и закавказских этносов.

3. Генотипы, содержащие хотя бы одну мутацию *p.N370S* всегда характеризовались ненейронопатической клинической формой БГ.

4. Мутация *p.L444P* в сочетании с мутацией *p.N370S* была отмечена только при 1 типе БГ, в гомозиготном состоянии выявлена при БГ 2 и 3 типов, в комбинации с мутацией *p.D409H* - при БГ 3 типа.

5. При сравнительном анализе генотипов, содержащих мутацию *p.N370S*, установлено, что ее сочетание с рекомбинантной мутацией обуславливает наиболее ранний дебют клинических проявлений и постановки диагноза. Генотип *p.N370S/p.W184R* характеризовался ранним дебютом, однако не исключается, что особенности диагностики БГ в РФ или легкая тяжесть клинических проявлений предопределили более позднюю постановку диагноза в данной группе пациентов по сравнению с другими генотипами. Наиболее распространенный по данным международного регистра БГ генотип *p.N370S/p.N370S* был выявлен только в двух случаях и характеризовался варьирующим возрастом дебюта, диагностики заболевания и тяжестью клинических проявлений.

6. При сравнительном анализе генотипов *p.L444P/p.L444P* и *p.L444P/p.D409H* установлено, что первый встречался как при 2, так и при 3 типах БГ, характеризовался более ранним дебютом основных клинических проявлений, включая неврологическую симптоматику, и постановкой диагноза. Сочетания редких и рекомбинатных аллелей и наличие мутации *p.L444P* в гомозиготном состоянии по сравнению со всеми другими генотипами характеризовалось более ранним возрастом дебюта и постановки диагноза БГ.

7. При анализе гендерного распределения установлено, что генотипы, содержащие, мутации *p.N370S* и *p.L444P* не различались по половому признаку, однако отмечено превалирование генотипа *p.L444P/p.L444P* у мальчиков, а генотипы *p.L444P/*другая мутация и *p.L444P/p.D409H* чаще выявлялись в группе девочек.

II При анализе генотип-фенотипических корреляций установлено (Таблица 26):

1. Отсутствие достоверных различий по частоте встречаемости цитопении и органомегалии при различных генотипах, однако тяжелая костная симптоматика в сочетании с удаленной селезенкой в анамнезе выявлена только при генотипах, содержащих мутацию *p.N370S*, причем у 3-х неродственных пациентов при сочетании с мутацией *p.W184R*, характерной для российской популяции больных.

2. Неврологическая симптоматика отмечена только при генотипах, содержащих мутации *p.L444P* в гомозиготном или компаунд гетерозиготном состоянии в сочетании с мутациями *p.D409H* и генотипами с редкой и рекомбинантной аллелью.

3. Задержка физического развития чаще выявлялась при генотипах, содержащих мутацию *p.L444P*, редкие и рекомбинантные патогенные варианты.

III При анализе генотип-лабораторных корреляций выявлено (Таблица 27):

1. Наименьшая медиана количества тромбоцитов отмечена при генотипах, включающих мутацию *p.L444P* в сочетании с другим редким или рекомбинантным аллелем. Генотипы, включающие мутацию *p.N370S*, характеризовались относительно более высокими значениями числа тромбоцитов. Напротив, наиболее низкие значения концентрации гемоглобина отмечены при генотипе *p.N370S/p.L444P* и генотипах, сочетающих редкие и рекомбинантные патогенные аллели.

2. Наиболее высокие значения активности ХТ отмечались при *p.L444P/p.L444P* и генотипах, включающих комбинацию редких и рекомбинантных вариантов.

3. Активность ГЦБ достоверно не отличалась при различных генотипах и не коррелировала с тяжестью течения и типом БГ.

4. Повышение активности печеночных аминотрансфераз (причем, преимущественно АСТ) отмечено чаще при генотипах, включающих сочетание мутации *p.N370S* с редким или рекомбинантным аллелем, и при генотипах, сочетающих в себе мутацию *p.L444P*, редкие и рекомбинантные варианты.

5. Отклонения значений липидного спектра, обмена железа, коагуляционного гемостаза и гуморального статуса отмечались при различных генотипах в равной степени.

IV При анализе генотип-инструментальных корреляций обнаружено (Таблица 28):

1. Спленомегалия и гепатомегалия в наибольшей степени были выражены у пациентов с генотипами *p.L444P/p.L444P, p.L444P/*другая мутация, и генотипах, сочетающих комбинацию редких и рекомбинантных аллелей. Наименьшая степень увеличения печени и селезенки отмечена при генотипах *p.N370S/p.W184R* и *p.L444P/p.D409H*.

2. Снижение МПКТ преимущественно выявлено при генотипах *p.N370S/p.L444P, p.N370S/*другая мутация*, p.L444P/*другая мутация и представлено только у детей с БГ 1 типа.

3. Тяжелая задержка физического развития чаще регистрировалась при генотипах, включающих мутацию *p.L444P*, и преимущественно выявлялась у детей с нейронопатическими формами БГ.

4. Рентгенологические проявления в виде колб Эрленмейера определялись при различных генотипах с примерно одинаковой частотой.

Таблица 25 - Генотип-эпидемиологические и клинические корреляции при болезни Гоше у детей в РФ

Генотип	ФО	1 тип	2 тип	3 тип	Н	ББ	ОСА	ВМ	ВД	ДНС	М	Д
p.N370S/p.N370S (n=2)	Сибирский – 1 Уральский – 1	2	0	0	Русские - 2	-	1	32 и 53	71 и 77	-	1	1
p.N370S /p.L444P (n=21)	Центральный – 3 Сибирский - 3 Уральский - 4 Приволжский - 6 Южный - 3 Северо-Кавказский - 1 Крымский – 1	21	0	0	Русские - 19 Дагестанцы - 1 Буряты - 1	-	2	35 (20; 85)	88 (61;131)	-	12	9
*p.N370S/*другая мутация *(n=21)*	Центральный – 6 Северо-Западный - 2 Сибирский - 5 Приволжский - 4 Уральский - 1 Южный - 2 Северо-Кавказский - 1	12	0	0	Русские - 16 Смешанные этносы - 3 Украинцы - 1 Чеченцы - 1	-	6	23 (12; 36)	46 (35; 83)	-	10	11
p.N370S/p.W184R (n=10)	Сибирский – 2 Уральский - 2 Приволжский - 5 Южный – 1	10	0	0	Русские - 7 Татары - 3	-	4	26 (6; 38)	103 (42; 129)	-	5	5
p.N370S/ рекомбинация *(n=10)*	Центральный- 3 Сибирский - 4 Приволжский – 3	9	0	0	Русские - 8 Татары - 1 Украинцы - 1	-	-	22 (16; 49)	39 (28; 66)	-	5	5

Окончание Таблицы 25

Генотип	ФО	1 тип	2 тип	3 тип	Н	ББ	ОСА	ВМ	ВД	ДНС	М	Д
p.L444P/p.L444P (n=12)	Центральный - 2 Северо-Западный - 2 Дальне-Восточный - 1 Северо-Кавказский - 7	3	2	7	Азербайджанцы -1 Армяне - 1 Дагестанцы - 2 Ингуши - 3 Русские - 2 Смешанные этносы - 1 Турки - 1 Чеченцы – 1	4	5	7 (4; 14)	12 (17; 24)	25 (8; 84)	8	4
*p.L444P/*другая мутация *(n=8)*	Центральный - 4 Северо-Западный - 1 Сибирский - 1 Приволжский – 2	8	0	0	Русские – 7 Татары – 1	-	2	44 (12; 121)	71 (26; 126)	-	2	6
p.L444P/p.D409H (n=3)	Северо-Кавказский - 2 Уральский – 1	0	0	3	Чеченцы – 2 Русские – 1	-	2	48 (12; 84)	55 (22; 114)	128 (34; 180)	0	3
Другие генотипы (n=4)	Центральный - 1 Уральский - 2 Приволжский – 1	3	0	1	Русские – 4	-	-	18 (11; 49)	22 (14; 56)	12	3	1

Примечание. ФО – федеральный округ, Н - национальность, ББ – близкородственный брак, ОСА – отягощенный семейный анамнез, ВМ – возраст манифестации, ВД – возраст диагностики, ДНС – дебют неврологической симптоматики, М – мальчики, Д – девочки.

Таблица 26 - Генотип-фенотипические корреляции при болезни Гоше у детей в РФ

Генотип	**Клинические признаки, абс.**													
	Т	**А**	**С**	**Г**	**КБ**	**КК**	**АВН**	**ПП**	**КГС**	**НК**	**ОМА/ страбизм**	**ЗФР**	**АС**	**СЭ**
p.N370S/p.N370S (n=2)	1	2	2	2	0	0	-	0	2	2	-	2		-
p.N370S/p.L444P (n=21)	16	15	21	20	12	4	-	2	16	11	-	10	20	0
*p.N370S/*другая мутация *(n=21)*	21	15	21	21	11	3	1	1	16	12	-	7	19	2
p.N370S/p.W184R (N=10)	9	7	10	9	3	3	-	-	8	4	-	3	9	3
p.N370S/ рекомбинация *(n=9)*	7	6	9	9	4	1	-	-	6	3	-	4	5	-
p.L444P/p.L444P (n=12)	12	10	12	12	1	0	-	0	5	1	9/5	12	12	0
*p.L444P/*другая мутация *(n=8)*	7	4	8	6	4	1	-	0	6	2	-	3	6	-
p.L444P/p.D409H (n=3)	1	1	2	2	2	-	-	-	-	-	3/1	2	3	-
Другие генотипы *(n=4)*	4	2	4	4	0	0	-	-	3	1	1/0	3	4	-

Примечание. Т – тромбоцитопения, А-анемия, С – спленомегалия, Г – гепатомегалия, КБ – костные боли, КК – костные кризы, АВН - аваскулярный некроз, ПП - патологические переломы, КГС – кожный геморрагический синдром, НК – носовые кровотечения, ОМА – окуломоторная апраксия, ЗФР – задержка физического развития, АС – астенический синдром, СЭ – спленэктомия

Таблица 27 - Генотип-лабораторные корреляции при болезни Гоше у детей в РФ

Генотип	**Значения лабораторных параметров**				**Частота изменения биохимических параметров, абс.**										
	Т ($x10^9$/л)	**Hb (г/л)**	**ХТ (нмоль/мл/ч)**	**ГЦБ (нмоль/мг/ч)**	**↑АЛТ**	**↑АСТ**	**↓Х**	**↓ЛПВП**	**↑Ф**	**↓Ж**	**↑АЧТВ**	**↑ПВ**	**↑IgA**	**↑IgM**	**↑IgG**
p.N370S/p.N370S (n=2)	40 и 117	89 и 104	15500 и 4872	0,2 и 0,8	0	1	2	2	2	2	2	1	1	1	2
p.N370S/p.L444P (n=21)	108 (99;113)	82 (64;113)	11664 (6456; 13899)	1,1 (0,6;2,1)	-	3	7	12	7	10	12	10	4	6	5
*p.N370S/*другая мутация *(n=21)*	100 (73; 108)	102 (89; 113)	11016 (4824; 18404)	1,2 (0,4; 2,8)	0	13	7	11	8	10	7	4	3	4	3
p.N370S/p.W184R (n=10)	94 (61; 135)	98 (91;109)	7064 (6173; 11415)	0,6 (0,2; 1,2)	2	5	3	6	2	2	2	1	1	1	1
p.N370S/ рекомбинация *(n=9)*	94 (72; 141)	90 (72; 113)	11530 (6647; 17678)	1,2 (1,1; 1,5)	1	5	4	4	4	4	4	2	3	4	1
p.L444P/p.L444P (n=12)	87 (55; 124)	91 (87; 124)	14736 (10818; 22672)	1,2 (0,9; 1,8)	3	9	9	9	8	8	4	4	4	3	3
*p.L444P/*другая мутация *(n=8)*	53 (65;121)	100 (81;115)	9190 (1983; 19626)	2,2 (1,4; 2,8)	0	4	5	5	5	4	4	2	1	1	0
p.L444P/p.D409H (n=3)	166 (110;292)	125 (106; 138)	5218 (2426; 11664)	1,1 (0,1; 1,7)	1	3	0	0	1	0	2	2	1	1	1
Другие генотипы *(n=4)*	87 (55; 124)	90 (87; 99)	14736 (10818; 22672)	1,2 (0,9; 1,8)	2	0	2	2	2	2	2	2	1	1	2

Примечание. Т – тромбоциты, Hb – гемоглобин, ХТ – хитотриозидаза, ГЦБ – глюкоцереброзидаза, АЛТ – аланинаминотраснфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, Х – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, Ф – ферритин, Ж – железо, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ - протромбиновое время.

Таблица 28 - Генотип-инструментальные корреляции при болезни Гоше у детей в РФ

Генотип	**Спленомегалия Длина/ширина селезенки**	**Гепатомегалия Правая/левая доли печени**	**Z-score МПКТ <2**	**Z-score длины тела <2**	**Z-score массы тела <2**	**Колбы Эрленмейера**
p.N370S/p.N370S (N=2)	96; 92 224; 195	27; 0 37; 15	-	1	1	2
p.N370S/p.L444P (N=21)	82 (52; 97) 57 (26; 89)	23 (12; 31) 0 (0; 0)	3	2	3	17
*p.N370S/*другая мутация *(N=21)*	76 (57; 117) 61 (35; 92)	20 (15; 32) 0 (0; 3)	1	2	2	16
p.N370S/p.W184R (N=10)	61 (48; 94) 50 (36; 62)	22 (18; 42) 0 (0; 18)	-	1	1	8
*p.N370S/*рекомбинация *(N=11)*	86 (59; 107) 58 (47; 86)	18 (8; 37) 0 (0; 15)	-	2	3	6
p.L444P/p.L444P (N=12)	118 (105; 151) 93 (55; 115)	38 (34; 47) 18 (4; 32)	-	6	6	6
*p.L444P/*другая мутация *(N=8)*	113 (36; 137) 85 (13; 138)	31 (6; 49) 10 (0; 36)	1	3	2	8
p.L444P/p.D409H (N=3)	67 (55;72) 24 (21; 73)	19 (2; 24) 0 (0; 0)	-	2	1	1
Другие генотипы *(N=4)*	118 (104; 151) 92 (55; 114)	37 (34; 46) 17 (4; 32)	-	-	-	2

Примечание. МПКТ – минеральная плотность костной ткани.

4.6. Демографическая, молекулярно-генетическая, клинико-лабораторная и инструментальная сравнительная характеристика 1-3 типов болезни Гоше у детей.

За период с 2006 г. по 2016 г. зарегистрировано 115 детей с диагнозом «Болезнь Гоше», установленным на основании характерной клинической картины, данных лабораторно-инструментального обследования, подтвержденных результатами энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования, из них, как показано в Таблице 29, с 1 типом БГ — 95 (82,6%) детей, со 2 типом — 6 (5,2%), с 3 типом — 14 (12,2%). Возраст пациентов колебался от 3 мес. до 17 лет 11 мес. (медиана возраста диагностики составила 5 лет), мальчиков было 53 (46,1%), девочек — 62 (53,9%). Семейный анамнез был отягощен в 24 (20,9%) случаях.

Таблица 29 - Демографическая, молекулярно-генетическая, клинико-лабораторная и инструментальная характеристика 1-3 типов болезни Гоше у детей

Показатели	**Типы болезни Гоше**			**$p^{1/2/3*}$**
	1-й n = 95	**2-й n = 6**	**3-й n = 14**	
Эпидемиологические показатели				
Девочки абс. (%)	47 (49)	5 (83)	10 (71)	0,100
Возраст дебюта болезни (Me), мес	32,0 (13,0; 62,0)	1,0 (0,8; 4,0)	12,0 (8,0; 28,5)	**0,001**
Возраст постановки диагноза (Me), мес	72 (39; 120)	7,0 (5,3; 8,5)	21,5 (15,5; 35,0)	**0,001**
Возраст начала терапии (Me), мес	89 (52; 131)	-	23 (18; 47)	-
Возраст смерти (Me), мес	-	9 (3; 10)	-	-
Возраст дебюта неврологической симптоматики (Me), мес	-	2,0 (0,8; 3,3)	38 (21; 113)	-
Федеральный округ с максимальной распространенностью	Центральный и Приволжский	Дальне-восточный	Северо-Кавказский	-
Молекулярно-генетические показатели**				
Генотипированы, n (%)	78/95 (82)	2/6 (33)	11/14 (79)	
p.N370S/p.L444P	21/78 (27,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	**0,023**
p.N370S/p.W184R	10/78 (12,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,192
p.N370S/p.N370S	2/78 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,731
p.L444P/p.L444P	3/78 (3,8)	2/2 (100,0)	7/11 (64,0)	**0,010**
p.L444P/p.D409H	0/78 (0,0)	0 (0,0)	3/11 (27,0)	**0,002**
*p.N370S/*другая мутация	31/78 (39,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	**0,002**
*p.L444P/*другая мутация	8/78 (10,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,271
Другие генотипы	3/78 (3,8)	0(0,0)	1/11 (9,0)	0,470

Окончание Таблицы 29

Показатели	Типы болезни Гоше			$p^{1/2/3*}$
	1-й n = 95	**2-й n = 6**	**3-й n = 14**	
Клинико-лабораторные и инструментальные показатели на момент постановки диагноза				
Анемия, абс. (%) Гемоглобин (Me), г/л	82/95 (86) 104 (93; 113)	5/6 (83) 105 (99; 114)	12/14 (86) 91 (80; 102)	0,975 0,097
Тромбоцитопения, абс.(%) Тромбоциты (Me), 10^9/л	86/95 (91) 93 (65; 123)	6/6 (100) 97 (56; 120)	13/14 (93) 96 (75; 129)	0,750 0,867
β-D-глюкозидаза (Me), нМ/мг/ч	1,20 (0,60; 1,90)	0,98 (0,47; 2,74)	1,35 (1,00; 1,93)	0,869
Хитотриозидаза (Me), нМ/мл/ч (n = 90/6/10)	9386 (5113; 14 011)	15 540 (11 850; 22620)	8262 (5077; 13314)	0,150
Задержка физического развития, абс. (%)	30/73 (41)	6/6 (100)	10/14 (71)	**0,010**
Спленомегалия, абс. (%)Увеличение от нормы (Me): • длина • ширина	95/95 (100) 79 (53; 113) 55 (32; 92)	6/6 (100) 97 (73; 107) 78 (51; 101)	14/14 (100) 115 (73; 147) 73 (35; 117)	- 0,073 0,298
Спленэктомия, абс. (%)	6 (6)	0 (0)	0 (0)	0,500
Гепатомегалия, абс. (%) Увеличение от нормы (Me): • правая доля • левая доля	89/95 (94) 22 (12; 31) 0 (0; 3)	6/6 (100) 33 (17; 45) 35 (23; 54)	14/14 (100) 38 (28; 46) 8 (0; 22)	0,500 **0,008** **< 0,001**
Костная боль, абс. (%)	41 (43)	0 (0)	3 (21)	**0,038**
Костные кризы, абс. (%)	17 (18)	0 (0)	0 (0)	0,100
Минеральная плотность костной ткани (Z-score, Me)	-0,9 (-1,7; -0,3)	-	-0,9 (-1,3; -0,6)	-
Специфические симптомы поражения ЦНС, абс.(%)	0 (0)	6 (100)	14 (100)	**0,01**

Примечание. *— оценка различий проведена одномоментно в трех группах: для количественных признаков с использованием непараметрического аналога дисперсионного анализа — рангового дисперсионного критерия Краскела−Уоллиса; для качественных (дискретных) признаков — с помощью критерия хи-квадрат (при df = 2). ** — статистический анализ включал сравнение двух групп: 1-го типа со 2/3-м типами болезни Гоше. ЦНС — центральная нервная система.

Анализ распределения детей в группах по полу показал более высокую долю девочек среди больных с нейронопатическими формами БГ по сравнению с ненейропатическим 1-м типом (p = 0,038). При анализе особенностей географического распределения основных клинических форм БГ установлено, что максимальное число пациентов с 1 типом заболевания зарегистрировано в Центральном и Приволжском ФО, 2 типом – в Дальневосточном ФО и 3 типом – в Северо-Кавказском ФО.

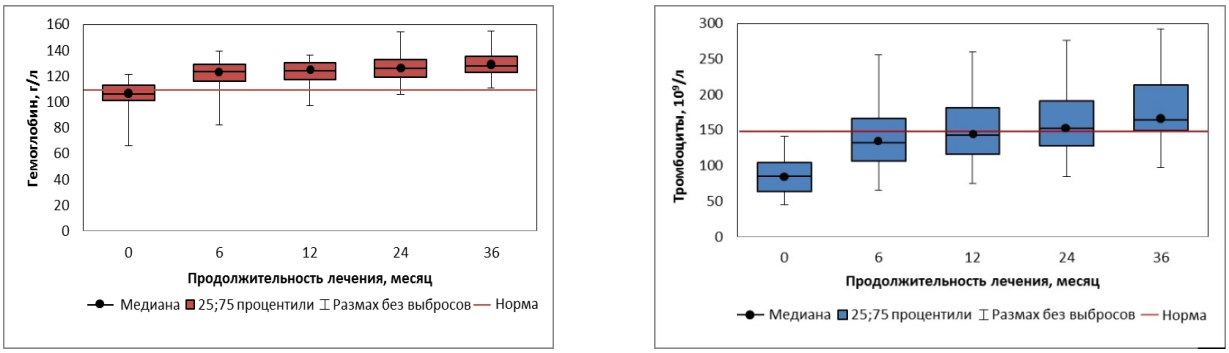
В клинической картине БГ 1 типа (ненейропатическая форма болезни) превалирует гематологическая и висцеральная симптоматика в сочетании с костными проявлениями ($p^{1/2}$=0,040), определяющими тяжесть течения заболевания, в отличие от нейронопатических форм БГ (2 и 3 типы болезни), при которых тяжесть заболевания обусловлена поражением ЦНС ($p^{1/2}$ и $p^{1/3}$=0,010). Более поздний дебют ($p^{1/2}$<0,001; $p^{1/3}$=0,012) и максимальный период наблюдения от момента манифестации до постановки диагноза отмечен при 1 типе БГ ($p^{1/2}$ и $p^{1/3}$< 0,001) — 40 мес. (26; 58), в связи с чем назначение терапии было отсрочено по сравнению с 3 типом БГ (p=0,001). При БГ 2 типа отмечены ранние дебют ($p^{2/3}$<0,001) и постановка диагноза ($p^{2/3}$<0,001) вследствие тяжелой неврологической симптоматики, отмечаемой с первых месяцев жизни. Наличие аспирационного синдрома предопределило смерть пациентов от дыхательной недостаточности в возрасте до 1 года. Для БГ 3 типа характерно сочетание признаков 1 и 2 типа с более поздним дебютом неврологической симптоматики ($p^{2/3}$=0,001). Ранним и наиболее характерным проявлением поражения ЦНС при данном типе была окуломоторная апраксия (у 14; 100%), дебют которой отмечен в возрасте 38 (21; 113) мес.

Активность энзимных маркеров (глюкоцереброзидазы и хитотриозидазы) при одномоментном групповом анализе не отличалась, однако получено достоверно более высокое значение хитотриозидазы при сравнении между 2 и 3 типами БГ (p=0,020). Значения медианы концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов между группами пациентов не различались. Установлены некоторые особенности поражения паренхиматозных органов: выраженное увеличение длины и ширины селезенки было одинаковым для различных типов БГ, однако отмечено, что при нейронопатических формах степень увеличения правой ($p^{1/3}$=0,003) и левой ($p^{1/2}$=0,002; $p^{1/3}$=0,006) долей печени выражена в большей степени в отличие от ненейронопатической формы, причем при 2 типе БГ увеличение левой доли печени даже несколько превалирует над степенью увеличения правой доли. Спленэктомия в анамнезе была проведена только у пациентов с БГ 1 типа с медианой возраста оперативного вмешательства 93 (67; 111) мес. Задержка физического развития чаще отмечалась при нейронопатических формах (2 и 3 тип) БГ по сравнению с 1 типом ($p^{1/2}$=0,007; $p^{1/3}$=0,036). Показатель Z-score МПКТ между 1 и 3 типами БГ не отличался (p=0,931)

4.7. Оценка эффективности применения имиглюцеразы для долгосрочной ферментной заместительной терапии болезни Гоше 1 типа у детей в РФ

Через три года от начала ФЗТ у 35 пациентов с БГ 1 типа отмечено существенное улучшение ключевых параметров оценки эффективности лечения.

Как показано на Рисунке 17, на фоне ФЗТ отмечено достоверное повышение медиан концентрации гемоглобина с 106 (101; 113) до 128 (123; 135) г/л и количества тромбоцитов с 85 (59; 105) до 165 (148; 214) x10^9/л, (p<0,001).



А. Концентрация гемоглобина **Б.** Количество тромбоцитов

Рисунок 17 - Динамика гематологических показателей (А. Концентрация гемоглобина; Б. Количество тромбоцитов) у детей с БГ 1 типа на фоне ФЗТ.

К третьему году лечения значение гемоглобина и тромбоцитов находилось в пределах нормы у 100% и 80% пациентов, соответственно. Следует отметить, что наиболее выраженная динамика повышения обоих показателей отмечена в первые 6 месяцев лечения (p<0,001), в дальнейшем прирост значения по сравнению с предшествующим на точках 12, 24 и 36 месяцев достоверно не различался для уровня гемоглобина (p=0,423; 0,548; 0,620), и достоверно повышался для количества тромбоцитов (p=0,005; 0,003; 0,017).

При анализе активности хитотриозидазы на фоне патогенетической терапии установлено выраженное снижение медианы показателя с 8303 (4224; 12240) до 1680 (692; 2772) нМ/мл/час (p=0,003), наиболее значимое уменьшение отмечено в первые 6 месяцев от начала лечения (p=0,002). Необходимо подчеркнуть, что значение показателя через 3 года от начала ФЗТ не достигло значения нормы ни у одного из пациентов (Рисунок 18).

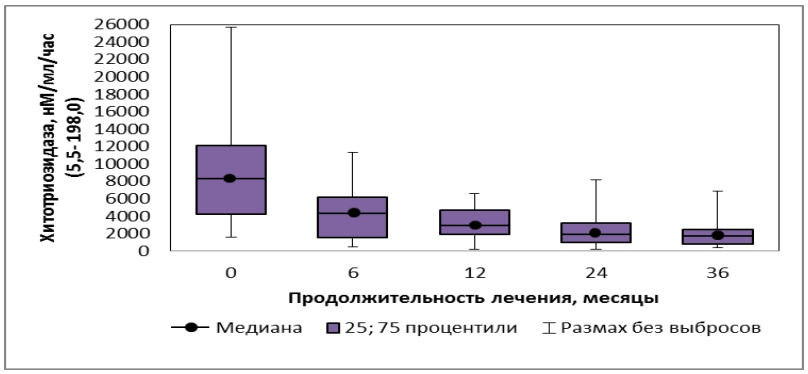


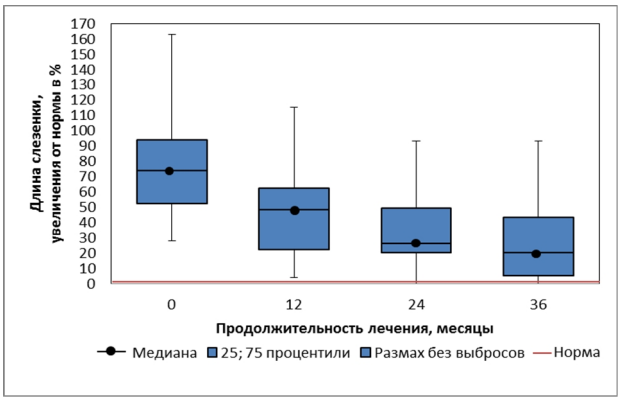
Рисунок 18 - Динамика активности хитотриозидазы у детей с болезнью Гоше 1 типа на фоне ФЗТ

Как показано в Таблице 30, на фоне трехлетней ФЗТ отмечена достоверная нормализация значений АЛТ, АСТ, железа, ферритина, ЛПВП, IgM, АЧТВ, ПВ.

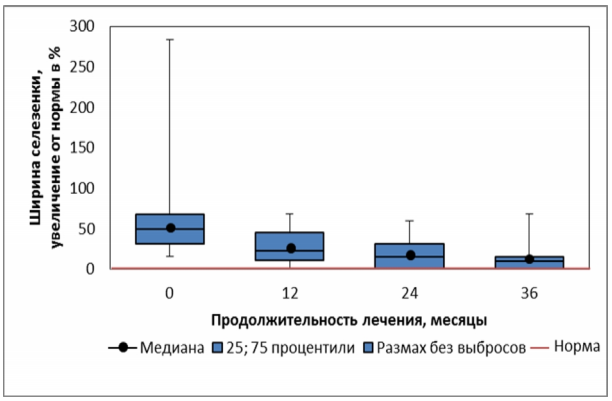
Таблица 30 - Динамика биохимических параметров на фоне ФЗТ болезни Гоше у детей

Биохимический параметр	**До начала ФЗТ Me (Q25; Q75)**	**Через 36 мес ФЗТ Me (Q25; Q75)**	**p**
АЛТ, Ед/л	21 (16; 28)	15 (13; 18)	**0,001**
АСТ, Ед/л	42 (35; 56)	25 (18; 28)	**<0.001**
Общий билирубин, мкмоль/л	16 (11; 27)	14 (8,6; 20)	0.356
Железо, мкмоль/л	10,5 (6,8; 12,4)	12,9 (10,4; 14,2)	**0,061**
Ферритин, нг/мл	156 (124; 234)	55 (46; 112)	**0,043**
Холестерин, ммоль/л	3,1 (2,6; 3,4)	3,4 (3,2; 3,7)	**0,004**
ЛПВП, ммоль/л	0,57 (0,54; 0,60)	0,85 (0,71; 0,91)	**0,012**
IgA, г/л	2,4 (1,6; 2,9)	2,2 (1,2; 2,8)	0.463
IgM, г/л	2,3 (1,6; 2,9)	1,5 (1,0; 2,1)	**0,005**
IgG, г/л	14,0 (10,6; 15,7)	11,7 (10,5; 15,7)	0,110
АЧТВ, сек	40 (35; 46)	36 (31; 40)	**0,039**
ПВ, сек	14,6 (14,0; 15,0)	13,7 (12,8; 14,0)	**0,019**

При оценке ответа на лечение паренхиматозных органов на фоне трехлетней ФЗТ выявлено статистически достоверное (p<0,001) сокращение линейных размеров длины и ширины селезенки на 54 (47; 51) % и 40 (32; 52) %, соответственно (Рисунок 19 А, Б); уменьшение размеров правой доли печени на 15,0% (9; 13%), (Рисунок 20).



А. Динамика длины селезенки



Б. Динамика ширины селезенки

Рисунок 19 - Динамика длины (А) и ширины (Б) селезенки в % к нормальным значениям у детей с болезнью Гоше 1 типа на фоне ФЗТ.

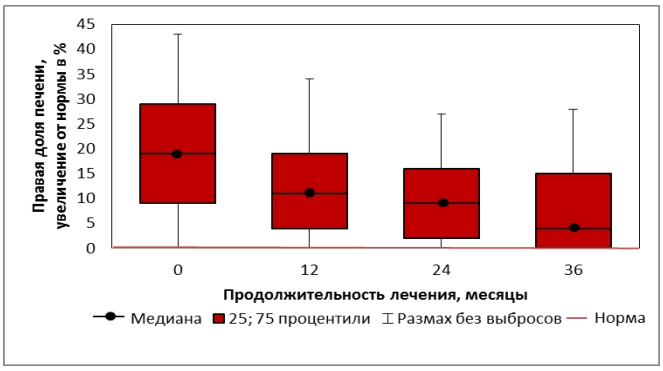
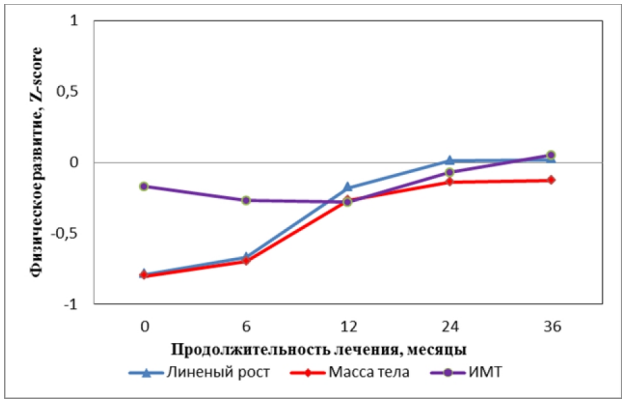


Рисунок 20 - Динамика линейного размера правой доли печени в % к нормальным значениям у детей с болезнью Гоше 1 типа на фоне ФЗТ

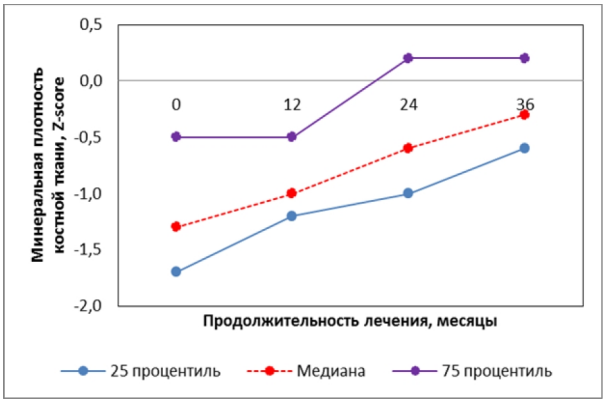
При оценке динамики параметров физического развития отмечено достоверное улучшение медианы Z-score показателей (p=0,004; 0,005): линейного роста -0,79 (-1,4; 0,29) до 0,02 (0,71; 0,66), массы тела с -0,8 (-1,37; -0,09) до -0,13 (-0,65; 0,71); значение медианы ИМТ достоверно не изменилось (p=0, 064). Физическое развитие пациентов исходно было ниже 25 перцентиля у 12 (34%) пациентов, к третьему году лечения только у двух пациентов (6%), (Рисунок 21А).

Через три года терапии имиглюцеразой выявлено увеличение медианы Z-score минеральной плотности костной ткани (p<0,001) с -1,3 (-1,7;-0,5) до -0,3 (-0,6; 0,2);

сниженная на фоне лечения минеральная плотность костной ткани (Z-score ≤ -2) отмечена только у двух пациентов (6%), (Рисунок 21Б).



А. Динамика показателей физического развития



Б. Динамика МПКТ

Рисунок 21 - Динамика медианы Z-score показателей физического развития (А) и МПКТ (Б) у детей с болезнью Гоше 1 типа на фоне ФЗТ**.**

В ходе исследования ни у одного из ее участников не зарегистрировано нежелательных явлений на фоне проведения лечения.

Проведена оценка качества жизни у 50 пациентов с БГ, из них у 25 пациентов, не получавших ранее лечение, до и через 1 год после начала ФЗТ. Как видно из Таблицы 31 у детей с БГ, достигших целей ФЗТ показатели качества жизни достоверно выше по сравнению с детьми, не получавшими лечение. Оценка качества жизни по ответам родителей была ниже по сравнению с ответами у детей.

По данным анкетирования с помощью вопросника PedsQL через год от начала патогенетической терапии у 17 пациентов в возрасте 5-18 лет по ответам детей и родителей отмечено достоверное улучшение параметров физического (p=0,001; 0,002), эмоционального (p=0,01; 0,042), социального (p=0,035; 0,001) функционирования и повышение общего балла качества жизни (p=0,002; 0,002). У 8 пациентов в возрасте 2-4 лет по ответам родителей отмечено статистически достоверное улучшение параметра физического функционирования (p=0,028) и общего балла качества жизни (p=0,027). Показатель функционирования ребенка в детском саду и школе до и после лечения достоверно не различался во всех возрастных группах (p=0,625; 0,928; 0,140).

Таблица 31 - Оценка качества жизни детей с болезнью Гоше 1 типа по опроснику PedsQL

Параметр	**Пациенты с болезнью Гоше без ФЗТ (n=25)**		**p**	**Пациенты с болезнью Гоше, достигшие целей ФЗТ (n=25)**		**p**
	Дети	Родители		Дети	Родители	
Физическое функционирование	62,0 (53,0; 82,5)	59,0 (47,0; 80,8)		75,0* (65,0; 90,0)	71,0** (65,0; 90,0)	
Эмоциональное функционирование	70,0 (60,0; 82,5)	50,0 (50,0; 68,8)	0,022	80,0* (70,0; 90,0)	60,0 (50,0; 85,0)	
Социальное функционирование	80,0 (72,5; 95,0)	70,0 (60,0; 90,0)		90,0 (80,0; 100,0)	85,0 (70,0; 95,0)	
Ролевое функционирование	70,0 (57,5; 75,0)	50,0 (47,5; 75,0)		70,0 (55,0; 85,0)	55,0 (45,0; 70,0)	0,019
Общий балл	75,0 (62,0; 78,0)	61,5 (51,4; 74,0)		76,0* (71,0; 88,0)	68,0 (63,0; 79,0)	0,049

Примечание.*p – 0,030; 0,026; 0,038, **p – 0,038; ФФ – физическое функционирование, ЭФ – эмоциональное функционирование, СФ – социальное функционирование, ФШ/ФДС – функционирование в школе и детском саду, ОБ – общий балл.

4.8. Разработка шкалы для интерпретации значений плотности селезенки по данным фиброэластометрии, как дополнительного способа оценки эффективности патогенетической терапии болезни Гоше у детей

При разработке шкалы оценки плотности селезенки по данным ФЭМ проведено определение значений эластичности печени и селезенки у 60 детей с БГ (из них у 30 не получавших ранее лечение и у 30 достигших целей ФЗТ) и у 30 практически здоровых детей, проходивших диспансеризацию в консультативно-диагностическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

При получении результатов обследования перед сопоставлением данных плотности печени и селезенки проведен корреляционный анализ показателей эластичности органов. По полученным данным в группе детей с БГ без ФЗТ отмечена прямая связь между медианами плотности печени и селезенки (коэффициент корреляции Пирсона=0,581, p=0,001); степенью увеличения размеров селезенки и изменением ее плотности (коэффициент корреляции Пирсона=0,795, p<0,001), (Рисунок 22).

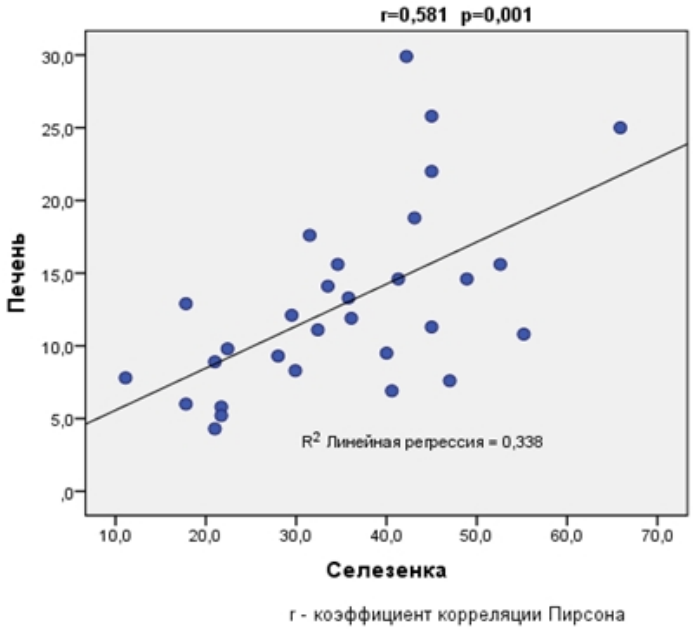


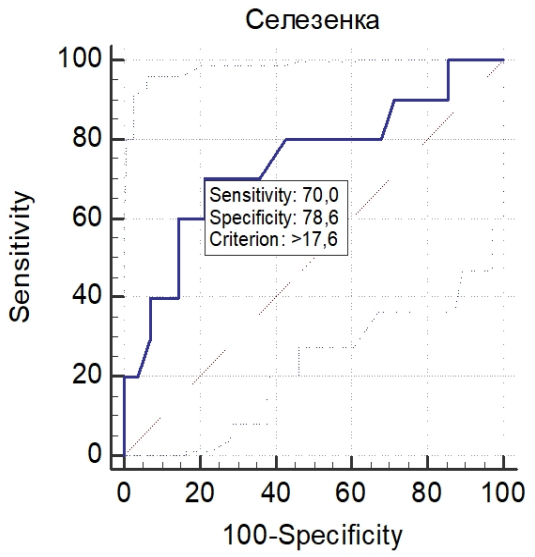
Рисунок 22 - График линейной корреляции между медианами плотности печени и селезенки у 30 детей с БГ, не получавших ФЗТ

Следующим этапом показатели эластичности печени и селезенки по данным ФЭМ у детей с БГ сопоставлены со стадиями фиброза печени по шкале METAVIR (Таблица 32).

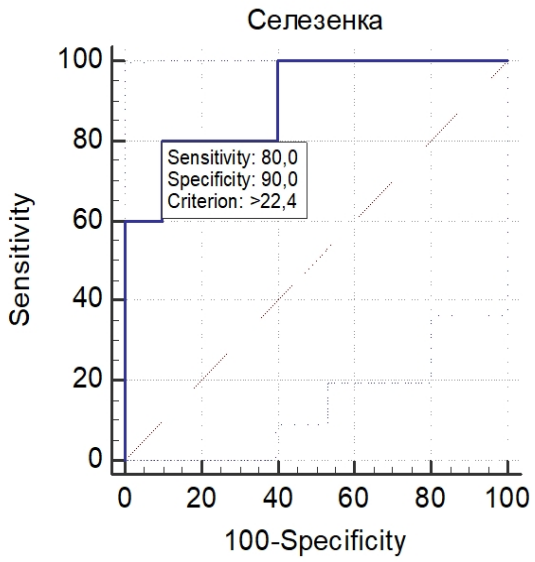
Таблица 32 - Плотность печени и селезенки по данным фиброэластометрии у детей с болезнью Гоше в сопоставлении со стадиями фиброза печени по шкале METAVIR

Стадия фиброза печени по METAVIR, (n=60)	**Печень Me (Q25; Q75), кПа**	**Селезенка Me (Q25; Q75), кПа**
F0 (n=27)	4,6 (3,9; 5,1)	15,7 (13.3; 17,4)
F1 (n=10)	5,9 (5,9; 7,0)	20,1 (15.4; 21,9)
F2 (n=5)	8,9 (8,0; 9,4)	29,9 (24.5; 33,5)
F3 (n=5)	11,3 (11,0; 12,0)	36,1 (31.0; 45,1)
F4 (n=13)	15,6 (14,4; 23,5)	43,1 (35.2; 50,6)

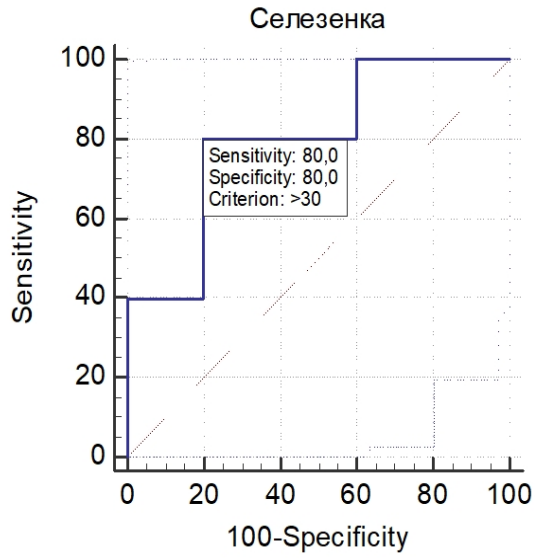
Далее проведен ROC-анализ с выявлением наиболее чувствительных и специфичных пороговых значений эластичности селезенки в сопоставлении со стадиями фиброза печени (Рисунок 23).



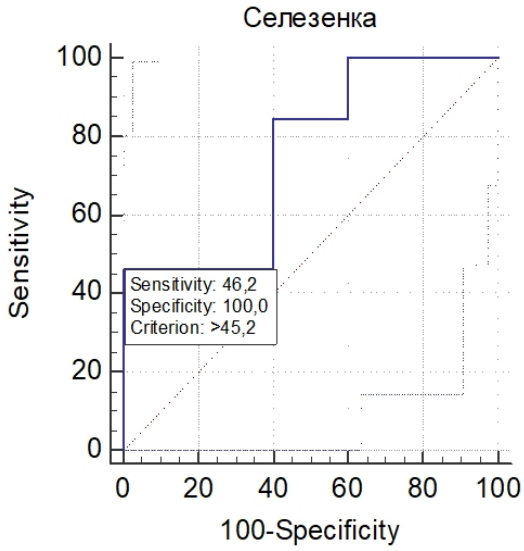
А. Пороговое значение плотности селезенки для F1 по шкале METAVIR



Б. Пороговое значение плотности селезенки для F2 по шкале METAVIR



В. Пороговое значение плотности селезенки для F3 по шкале METAVIR



Г. Пороговое значение плотности селезенки для F4 по шкале METAVIR

Рисунок 23 - ROC-анализ чувствительности и специфичности пороговых значений плотности селезенки в сопоставлении со стадиями фиброза печени по шкале METAVIR.

По результатам ROC-анализа, при хорошей и отличной диагностической точности оптимальные соотношения чувствительности и специфичности для медианы плотности селезенки в сопоставлении с плотностью печени по METAVIR, были получены при значениях для F1>17,6 кПа, для F2>22,4 кПа для F3>30,0 кПа для F4>45,2 кПа. По аналогии с общепринятой шкалой METAVIR выделено 4 степени повышения эластической плотности печени (выражена буквой L - от liver) и селезенки (выражена буквой S - от spleen). Пороговые значения плотности селезенки в сопоставлении со стадиями фиброза печени по шкале METAVIR приведены в Таблице 33.

Таблица 33 - Пороговые значения плотности селезенки в сопоставлении со стадиями фиброза печени по шкале METAVIR у детей с болезнью Гоше.

Печень, кПа Шкала METAVIR		**Селезенка, кПа**	**Чувствительность, %**	**Специфичность, %**
F0	<5,9	<17,6	70,00	78,57
F1	5,9-7,2	≥17,6	70,00	78,57
F2	7,2-9,5	>22,4	80,00	90,00
F3	9,5-12,5	>30,0	80,00	80,00
F4	≥12,5	>45,2	46,15	100,00

В заключение проведена валидация разработанной шкалы с применением статистических формул для определения значимости полученных показателей. Полученный нами коэффициент валидности составил 0,7, что говорит о высокой силе связи полученных данных плотности селезенки со стадиями шкалы METAVIR.

Разработанная шкала значений эластичности селезенки у детей с БГ представлена в Таблице 34.

Таблица 34 - Шкала интерпретации плотности селезенки при болезни Гоше

Стадия фиброза S (spleen)	**Интервал средних значений, кПа**
S0	<17,6
S1	17,6-22,4
S2	22,5-30,0
S3	30,1-45,2
S4	>45,2

Показатели плотности печени и селезенки в исследуемых подгруппах детей достоверно отличались, что говорит об изменении структуры органа вследствие накопления патологического субстрата в его макрофагах и улучшении показателей на фоне длительной патогенетической терапии. Сопоставление показателей эластичности селезенки со значениями эластичности печени и стадиями фиброза печени по шкале METAVIR позволили с высокой чувствительностью и специфичностью определить пороговые значения плотности селезенки для детей с БГ.

По результатам ФЭМ у 20 первичных пациентов с БГ 1 типа до и через 6-12 мес. от начала ФЗТ отмечено достоверное снижение медианы эластической плотности печени с 13,3кПа (5,2; 29,9) до 6,4кПа (4,8; 17,4), ($p<0,001$) и селезенки с 41,3кПа (21,0; 55,2) до 21,5кПа (9,9; 37,7, ($p<0,001$). (Рисунок 24). Полученные результаты коррелировали с изменением общепринятых показателей оценки эффективности терапии БГ: на фоне патогенетической терапии у детей с БГ 1 типа отмечено повышение уровня гемоглобина и количества тромбоцитов в клиническом анализе крови, сокращение линейных размеров печени и селезенки при УЗИ органов брюшной полости и снижение активности ХТ.

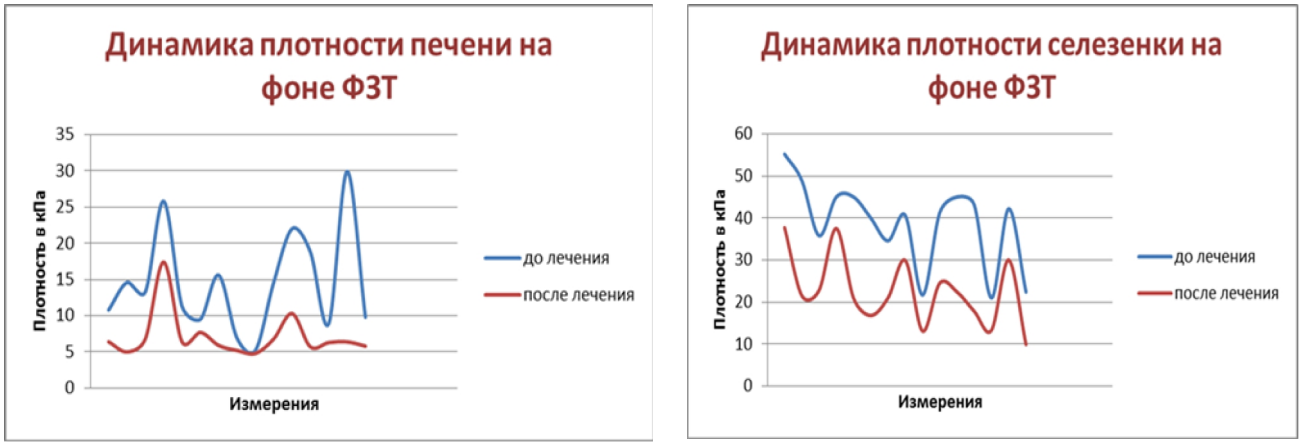


Рисунок 24 - Динамика плотности печени (А) и селезенки (Б) у детей с болезнью Гоше до и через 6-12 мес. от начала ФЗТ

При сравнении медиан плотности между детьми с БГ, получающими многолетнюю ФЗТ, и контрольной группой значения для печени составили 4,6 кПа (4,0; 5,9) и 4,7 кПа [3,0; 5,5] и для селезенки 15,4 кПа (9,3; 21,8) и 12,7 кПа [10,1; 14,1) соответственно, таким образом статистически значимой разницы получено не было ($p>0,05$).

Использование предложенного способа показало, что ФЗТ в адекватно подобранной дозе позволяет улучшить не только размеры органов, но и уменьшить их плотность. Полученные результаты коррелировали с изменением общепринятых показателей оценки

эффективности терапии БГ: на фоне патогенетической терапии у детей с БГ 1 типа отмечено повышение уровня гемоглобина и количества тромбоцитов в клиническом анализе крови, сокращение линейных размеров печени и селезенки по данным УЗИ органов брюшной полости и снижение активности хитотриозидазы, фермента избыточно вырабатываемого клетками Гоше.

При сравнении 2-ой подгруппы исследуемых пациентов и контрольной группы достоверной разницы медиан плотности печени и селезенки не получено. Данное положение служит основанием для определения параметров эластической плотности, отражающих достижение целей специфической терапии менее 5,9 кПа для печени и менее 17,6 кПа для селезенки.

Клинические примеры осуществления заявляемого способа.

Клинический пример 1. Пациентка Л. 16 лет, получала ФЗТ в течение 12 месяцев в дозе 32,5 ЕД/кг. В Таблице 35 представлена динамика размеров и плотности печени до и после начала лечения по данным пальпации, УЗИ органов брюшной полости и ФЭМ.

Таблица 35 - Клинический пример 1, динамика гепатолиенального синдрома.

Размеры	**Органы**			
	Печень		**Селезенка**	
	До ФЗТ	На фоне ФЗТ	До ФЗТ	На фоне ФЗТ
Пальпация, см	+5	по краю правой реберной дуги	+13	+6
УЗИ органов брюшной полости, мм	163x89	147x60	234x86	180x88
Фиброэластометрия, Средняя плотность (Stiffness)±Интерквартильный размах (IQR), (Min-Max), кПа	13,3±5,4 (6,7-18,1)	6,8±1,5 (6,0-10,1)	35,8±7,2 (38,4-69,1)	22,8±5,8 (17,3-27,0)

Таким образом, на фоне ФЗТ у ребенка помимо сокращения размеров органов при УЗИ органов брюшной полости отмечено уменьшение их плотности по данным ФЭМ: для печени с F4 до F1 (по шкале METAVIR) и для селезенки с S2 до S1 (по разработанной авторами шкале).

Клинический пример 2. Пациент Р. 4 лет, получал ФЗТ в течение 12 месяцев в дозе 50 ЕД/кг. В Таблице 36 представлена динамика размеров и плотности печени до и после начала лечения по данным пальпации, УЗИ органов брюшной полости и данным ФЭМ.

Таблица 36 - Клинический пример 2, динамика гепатолиенального синдрома.

Размеры	**Органы**			
	Печень		**Селезенка**	
	До ФЗТ	**На фоне ФЗТ**	**До ФЗТ**	**На фоне ФЗТ**
Пальпация, см	+5	+1,5	+13	+4
УЗИ органов брюшной полости, мм	123x66	107x55	147x59	110x44
Фиброэластометрия Средняя плотность (Stiffness)±Интерквартильный размах (IQR), (Min-Max), кПа	8,9±1,4 (5,6-12,0)	6,3±1,0 (5,5-8,0)	21,0±4,9 (12,3-38,9)	13,3±4,6 (8,5-18,0)

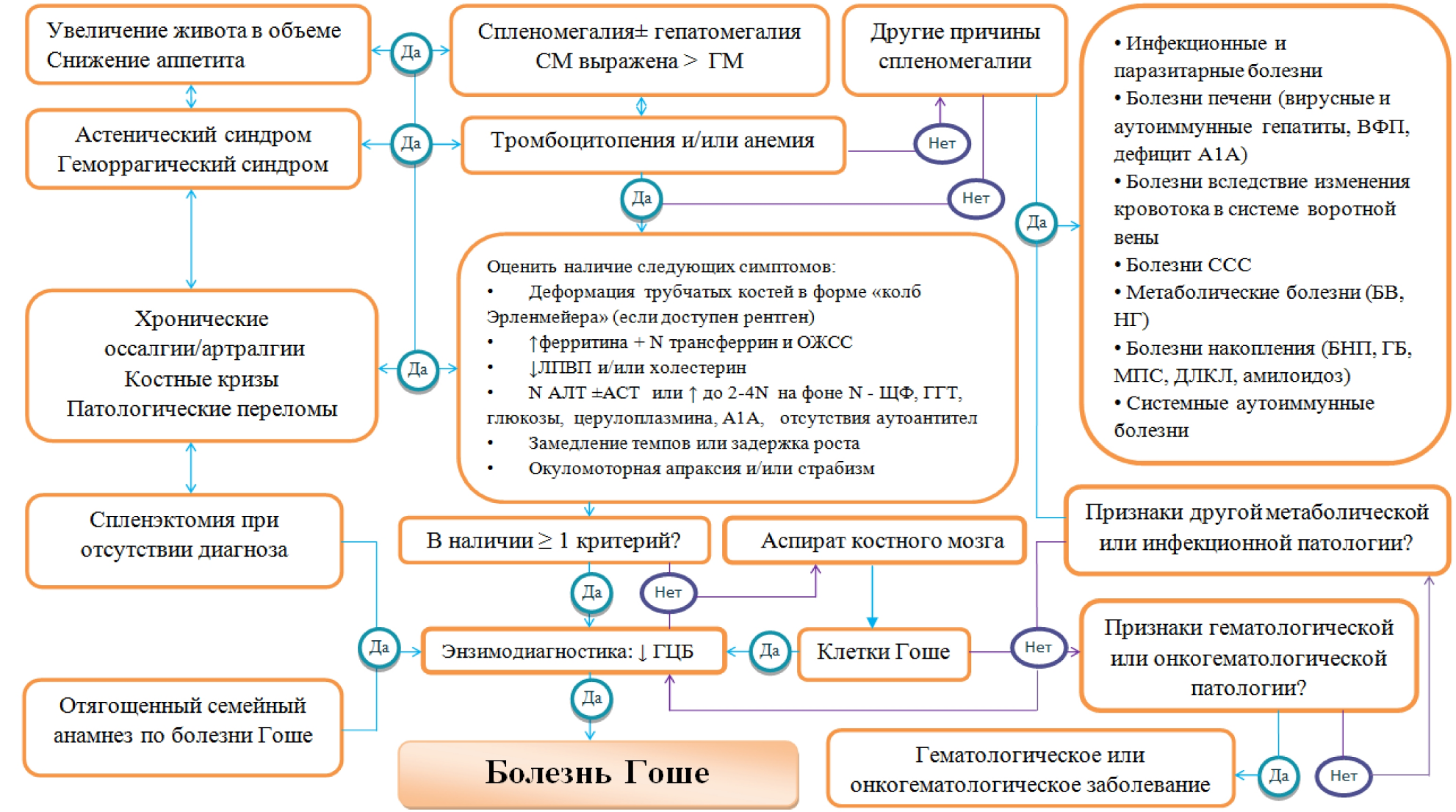
У ребенка на фоне ФЗТ зарегистрировано не только сокращения размеров органов при УЗИ органов брюшной полости, но также отмечено уменьшение их плотности по данным ФЭМ**:** для печени с F2 до F1 (по шкале METAVIR) и для селезенки с S1 до S0 (по разработанной нами шкале).

Представленные клинические примеры отражают положительное влияние патогенетической терапии не только на размеры органов, но и на их структуру.

4.9. Усовершенствование алгоритмов диагностики и мониторинга болезни Гоше у детей

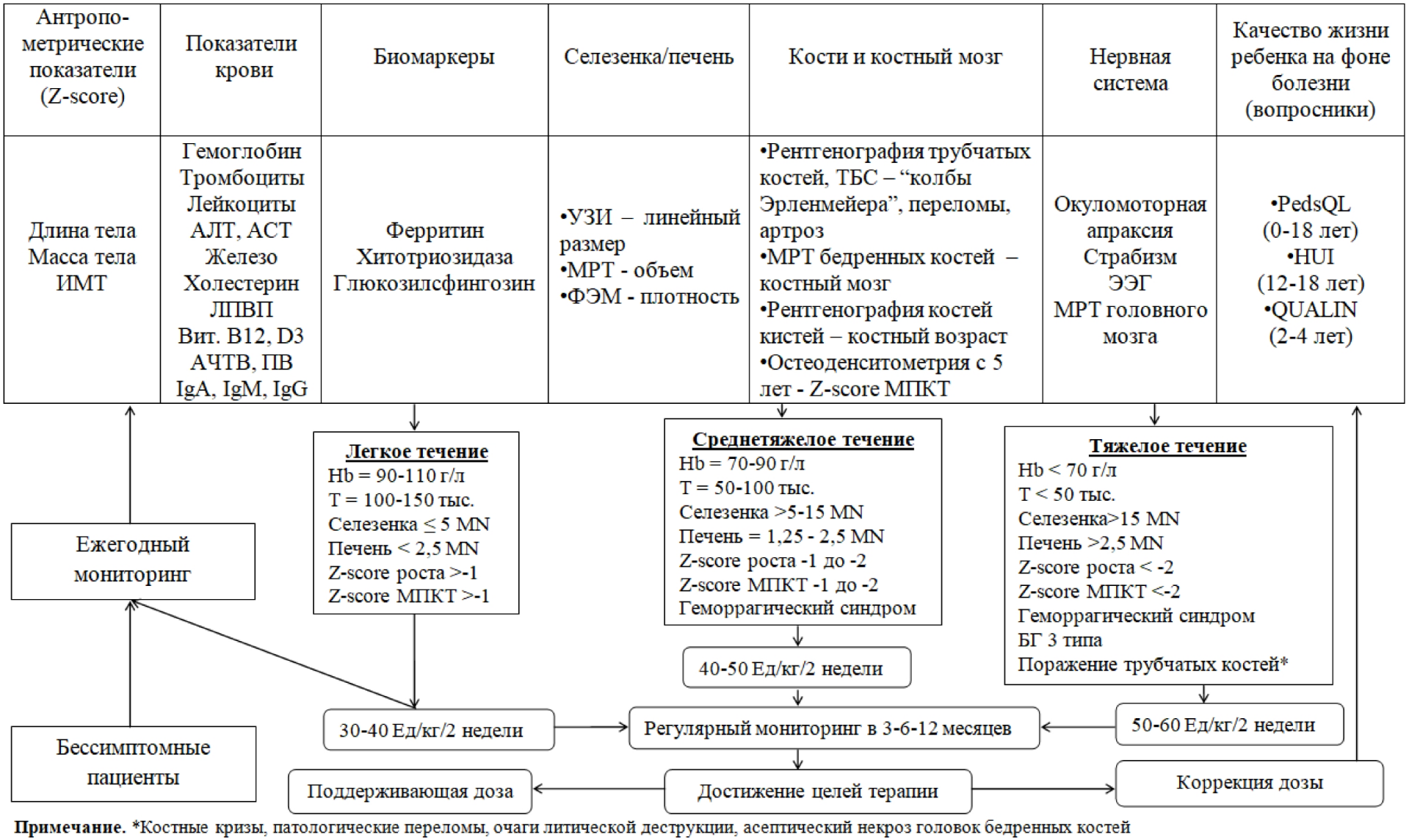
Для оптимизации ранней диагностики БГ у детей нами были проанализированы анамнестические данные пациентов, включающие информацию о перинатальном анамнезе, наследственности, причинах обследования, сроках дебюта и постановки диагноза, обращаемости к врачам различных специальностей, диагностических и лечебных ошибках. Перечень специфичных симптомов составлен на основании анализа отечественных и иностранных литературных источников и собственного опыта работы с детьми,

страдающими БГ. Проведена оценка результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов при постановке диагноза с выявлением наиболее ключевых признаков исследуемой патологии в сопоставлении с данными международных исследований, на основании чего оптимизированы алгоритмы диагностики и мониторинга БГ у детей, представленные на Рисунках 25 и 26.



Примечание: А1А – альфа-1 антитрипсин, БВ - болезнь Вильсона, БНП - болезнь Нимана-Пика, ВПФ – врожденный фиброз печени, ГБ – гликогеновая болезнь, ГЦБ – глюкоцереброзидаза, ДКДЛ – дефицит лизосомной кислой липазы, МПС – мукополисахаридоз, НГ – наследственный гемохроматоз, ССС – сердечно-сосудистая система.

Рисунок 25 - Алгоритм диагностики болезни Гоше у детей



Примечание. *Костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей

Рисунок 26 - Базовый алгоритм мониторинга болезни Гоше у детей после установления диагноза

Глава 5. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ

Для иллюстрации многообразия клинических проявлений БГ, трудностей диагностики, ошибок лечения и отражения эффективности своевременно назначенной патогенетической терапии - приводим описания клинических наблюдений из практики ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России.

Клинический пример 1.

Больная Д., 1993 года рождения, наблюдается в ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России с 2001 г. с диагнозом "Болезнь Гоше, 1 тип. Состояние после спленэктомии".

Из анамнеза известно, что в возрасте 2-х лет (1995 г.) по месту жительства выявлено снижение концентрации Hb до 82 г/л. Дальнейшего обследования не проводили. Девочка получала курсами препараты железа – без эффекта. В возрасте 6 лет ребенок был направлен на госпитализацию в гематологическое отделение ДОБ г. Калуги, где впервые было выявлено увеличение печени (+4,5 см из-под края правой реберной дуги) и селезенки (занимала всю левую половину живота). В клиническом анализе крови: анемия, лейкопения, тромбоцитопения.

В возрасте 8 лет девочка была впервые госпитализирована в ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России для обследования и уточнения диагноза. Объективно: печень до +6 см из-под края правой реберной дуги, селезенка – нижний полюс у входа в малый таз. ***В клиническом анализе крови***: Hb - 103 г/л, тромбоциты - 74 х10^9/л. В миелограмме выявлены клетки Гоше. Было проведено ***исследование активности лизосомных ферментов:*** выявлено снижение ГЦБ до 1,6 нМ/мг/час (норма 4,7-19) и повышение активности ХТ до 14575 нМ/мл/час (норма 4,5-198), что подтвердило диагноз "болезнь Гоше" у ребенка.

В возрасте 8 лет (2001 г.) девочка выехала на постоянное место жительства в республику Азербайджан, где находилась до 2008 г. В 9 лет по месту жительства девочке проведена СЭ. В дальнейшем ребенок наблюдался гематологом, однако ФЗТ не получала.

Вторая госпитализация ребенка в "НМИЦ здоровья детей" в возрасте 15 лет (2008 г.). При поступлении: состояние средней тяжести по основному заболеванию. Жалобы: активно не предъявляет. При осмотре: печень до +6 см из-под правой реберной дуги, плотной консистенции; селезенка удалена. ***В клиническом анализе крови:*** Hb - 124 г/л, тромбоциты - 446 х10^9/л. ***По данным УЗИ органов брюшной полости:*** эхо-признаки гепатомегалии (левая доля - 92 мм; правая доля - 135 мм), паренхима мелкоочагово диффузно неоднородная, повышенной эхогенности, диффузно уплотнена; селезенка удалена. ***Денситометрия поясничного отдела позвоночника:*** снижение МПКТ (Z-score в L2-L4 до -2,9, в области L2 до -4.0; BMD 0.840 г/см/2). Было рекомендовано начало ФЗТ в дозе 60 ЕД/кг (2400 ЕД)

каждые 2 недели, однако по месту жительства имиглюцеразу девочка не получала. Проводилась симптоматическая терапия: препараты кальция карбоната и холекальциферола.

В течение 6 месяцев после выписки появились жалобы на боли в бедренных костях, с апреля 2009 г. - повторные костные кризы, боли и скованность в левом тазобедренном суставе, нарушение походки. ФЗТ препаратом имиглюцеразы девочка начала получать только с июля 2009 г. (в возрасте 16 лет).

При контрольной госпитализации в клинику в сентябре 2009 г. проведена ***компьютерная томография (КТ) левого тазобедренного сустава:*** головка левой бедренной кости уплощена, визуализируется линия импрессионного перелома с деформацией контура по передним отделам; визуализируются локальные участки разряжения костной ткани вдоль передних и наружных отделов зоны роста; в шейке левой бедренной кости преобладают явления склероза, однако в нижней трети визуализируются кистовидные участки разряжения структуры, расширения костномозгового канала бедренной кости; в полости сустава определяется умеренное количество дополнительно жидкостного содержимого. Девочка консультирована ортопедом в консультативно-диагностическом центре. Заключение: асептический некроз головки бедренной кости слева, остеопороз. Рекомендовано: динамическое наблюдение, контроль КТ тазобедренных суставов через 6 месяцев. В связи с прибавкой массы тела было рекомендовано повышение дозы имиглюцеразы до 2800 ЕД 1 раз в 14 дней (60 ЕД/кг). Препарат в указанной дозе девочка получала по месту жительства регулярно.

При обследовании в клинике в августе 2010 г. (17 лет) отмечено, что на фоне проводимой ФЗТ девочка выросла на 5 см, прибавила в весе 6 кг, купировались костные кризы, улучшилась УЗ-картина (нормализовались размеры печени), по результатам денситометрии поясничного отдела позвоночника выявлено увеличение МПКТ (Z-score в L2-L4 до -1.9; BMD 1.013 г/см/2). Однако сохранялось стойкое ограничение подвижности в левом тазобедренном суставе и нарушение походки. ***На серии КТ-томограмм тазобедренных суставов*** от сентября 2010 г. по сравнению с сентябрем 2009 г. отмечалось нарастание уменьшения головки левой бедренной кости с уплощением, деформацией ее контуров; увеличение локальных участков разряжения костной ткани вдоль передних и наружных отделов зоны роста с поражением аналогичных участков в проекции большого вертела и шейки бедренной кости. Сохранялось расширение костномозгового канала левой бедренной кости и наличие умеренного количества дополнительного жидкостного содержимого в полости сустава слева. Вертлужная впадина сохраняла достаточно ровные, четкие контуры. Суставные поверхности правого тазобедренного сустава были конгруэнтны, суставная щель не изменена (Рисунок 27).



Рисунок 27 - Компьютерная томограмма тазобедренных суставов ребенка с болезнью Гоше 1 типа с 3D реконструкцией.

Девочка консультирована ортопедом. Ортопедический статус: Ребенок правильного телосложения. Отмечается асимметрия стояния лопаток, надплечий, треугольника талии. Ось позвоночника отклонена влево в поясничном отделе позвоночника. Верхние конечности сформированы правильно, движение в суставах рук в полном объеме. Больная ходит без дополнительной опоры. Движения в голеностопных, коленных суставах в полном объеме. Укорочение левой нижней конечности на 2 см. Движения в тазобедренных суставах: с правой стороны сгибание 110 гр., разгибание 180 гр., внутренняя ротация 40 гр., наружная 60 гр., отведение 40 гр., приведение 20 гр.; с левой стороны сгибание 30 гр., разгибание полное, внутренняя ротация 10 гр., наружная 10 гр., отведение 15 гр., приведение 5 гр. Нейроциркуляторных нарушений нет. Заключение**:** У ребенка с БГ деформирующий левосторонний коксартроз III ст. Ограничение сгибания, разгибания, наружной и внутренней ротации, связанное с болевым синдромом (Рисунок 28). На компьютерной томограмме тазобедренных суставов вальгусная деформация шейки правого бедра, асептический некроз и седловидная деформация головки левого бедра. Было рекомендовано тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава.



Рисунок 28 - Внешний вид пациентки с болезнью Гоше 1 типа до операции: максимальное отведение нижних конечностей и их сгибание при приседании.

Учитывая нарушения структурно-анатомических соотношений в левом тазобедренном суставе 6 октября 2010 г. в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России впервые ребенку с БГ в РФ выполнена операция по тотальному эндопротезированию левого тазобедренного сустава (протез системы Bicontact-Plasmacup).

Проведенное морфологическое исследование подтвердило клинический диагноз асептического некроза головки бедренной кости (Рисунок 29).

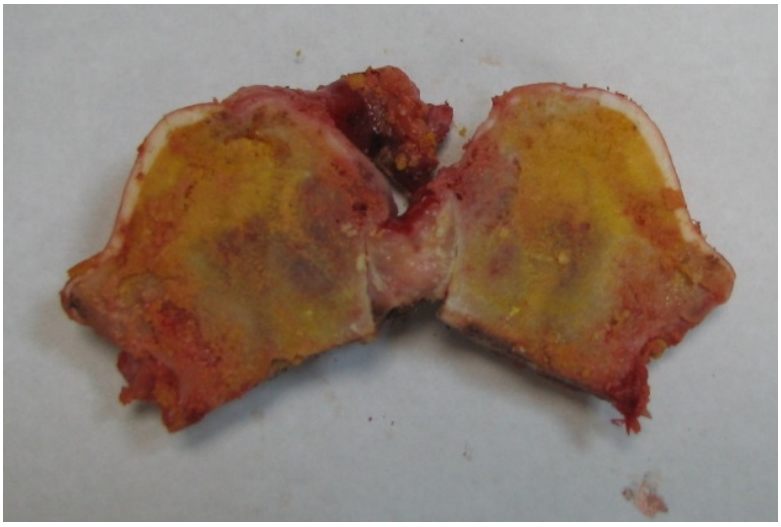


Рисунок 29 - Макропрепарат головки бедренной кости пациентки с болезнью Гоше 1 типа

Период реабилитации прошел без осложнений. По месту жительства была продолжена ФЗТ (имиглюцераза в дозе 60 ЕД/кг 1 раз в 14 дней). Двигательная активность начиналась с костылей (в течение 1 месяца), затем ходьба с тростью. Девочка выполняла все необходимые физические упражнения, направленные на укрепление мышц обеих нижних конечностей. Она быстро освоила спуск и подъем по лестнице, у нее восстановился правильный стереотип ходьбы. Проведенная операция позволила устранить боль, значительно восстановить устойчивость в тазобедренном суставе благодаря натяжению мышц, выровнять осанку путем устранения контрактуры и удлинения ноги (Рисунок 30).

В июле 2011 г. девочка повторно проконсультирована ортопедом в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России. При осмотре: объем движений в левом тазобедренном суставе полный; движения безболезненные. Пациентка активно ходит, в том числе по лестнице, не хромает. На рентгенографии левого тазобедренного сустава в прямой проекции с захватом бедренного компонента от 26 июля 2011г.: состояние после тотального эндопротезирования левого тазобедренного сустава; отмечалось хорошее позиционирование и стабилизация компонентов эндопротеза (Рисунок 31). Было рекомендовано продолжить выполнение индивидуального комплекса по реабилитации.



Рисунок 30 - Внешний вид больной Д. через 2 месяца после операции (декабрь 2010 г.).



Рисунок 31 - Рентгенограмма тазобедренных суставов пациентки с болезнью Гоше 1 типа после эндопротезирования (июль 2011 г.).

Обсуждение.

Костно-суставная патология при неадекватном мониторинге БГ зачастую приводит к инвалидизации, снижая качество жизни пациента. Задача клинициста не допустить развития необратимых скелетных повреждений. Для этого все пациенты, страдающие БГ, должны регулярно проходить обследование костной системы (рентгенография, МРТ, КТ, денситометрия) и при выявлении изменений необходимо наблюдать таких больных совместно с ортопедами. В настоящее время недопустимо при наличии ФЗТ проводить СЭ пациентам с БГ, т.к. эта операция повышает риск развития остеонекроза головки бедренной кости. Доза заместительной терапии у больных с высоким риском скелетных осложнений после СЭ должна составлять 60 ЕД/кг 1 раз в 14 дней. Необходимо, как можно раньше после установления диагноза инициировать патогенетическую терапию, которая приводит к нормализации клинико-лабораторных показателей, значительному уменьшению проявлений гепатоспленомегалии, улучшению показателей физического развития, предотвращает появление тяжелых необратимых костных осложнений и определяет благоприятный прогноз заболевания.

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует естественное течение БГ 1 типа у ребенка при непрофессиональном его ведении клиницистами по месту жительства и длительном отсутствии ФЗТ с момента постановки диагноза. Показано, что несвоевременное начало патогенетической терапии, несмотря на его эффективность в отношении цитопении и органомегалии, и необоснованная СЭ повышают риск развития необратимых поражений костно-суставной системы, коррекция которых возможна только с применением хирургических методов лечения. Единственная в настоящее время в РФ операция по эндопротезированию левого тазобедренного сустава у ребенка с БГ 1 типа и формированием коксартроза позволила устранить боль и полностью восстановить двигательную функцию нижней конечности. Совместные усилия педиатров, хирургов-ортопедов, специалистов по лечебной физкультуре и помощь родителей ребенка явились звеном в осуществлении главной задачи: вернуть больного в социальную и бытовую среду.

Клинический пример 2.

Больной Ф., 2002 года рождения, наблюдается в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России с 2012 г. с диагнозом “Болезнь Гоше, 1 тип”.

Из анамнеза известно, что с 3-х летнего возраста у ребенка периодически возникали боли в коленных суставах с лихорадкой до 38,5°С, что расценивалось педиатром по месту жительства как проявление артрита. В лечении получал нестероидные противовоспалительные и антибактериальные препараты без выраженного эффекта.

В 5 лет появились жалобы на хромоту. При обследовании по данным рентгенограммы тазобедренных суставов выявлен очаг деструкции костной ткани в области шейки правой бедренной кости. Проведена биопсия из очага поражения, по данным которой установлен диагноз: “Гистиоцитоз из клеток Лангерганса”. От предложенной врачами по месту жительства лучевой терапии родители ребенка отказались. В дальнейшем в течение 5 лет наблюдался без специфической терапии у хирурга и ортопеда по месту жительства.

В 9 лет появились боли в бедренных костях, сопровождающиеся снижением двигательной активности, повышением температуры тела до 37,5°С. Получал нестероидные противовоспалительные препараты внутрь и местно с кратковременным положительным эффектом.

При контрольном обследовании через 9 месяцев диагностированы: патологический перелом шейки правого бедра, гепатоспленомегалия (печень +4 см, селезенка +6 см), анемия (Hb 109 г/л), тромбоцитопения до $96x10^9$/л. Проведен металлоостеосинтез с повторной биопсией кости. По данным описания гистологической картины вновь установлен диагноз: “Гистиоцитоз из клеток Лангерганса”.

Через 1 месяц появились жалоб на слабость, утомляемость, повышенную потливость, появление спонтанных гематом и рецидивирующих носовых кровотечений, в связи с чем госпитализирован по мету жительства в гематологическое отделение. По данным физикального осмотра выявлена гепатоспленомгалия, по результатам компьютерной томографии – очаги перестройки костной ткани в костях таза и шейки левого бедра. Проведена пункция правой и левой подвздошных костей. По данным миелограммы: бластные клетки 2,3-2,7 %, гиперплазия эритроидного ростка, большое количество ксантомных клеток. Данные лабораторных исследований: в клиническом анализе крови Hb - 109г/л, тромбоциты - $146x10^9$/л; биохимический анализ крови без патологии; маркеры вирусных гепатитов В и С – отрицательные. Состояние расценено как прогрессирование основного заболевания. Ребенку проведено 2 курса химиотерапии по протоколу LCH 3, интенсификация 1 (винбластин, преднизолон); положительной динамики не было.

По результатам обследования в мае 2012 г. гепатоспленомегалия в прежнем объеме. В июле 2012 г. в связи с неэффективностью проводимой терапии проведен пересмотр гистологических препаратов в Национальном медицинском исследовательском центре детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Заключение: данных, свидетельствующих о гистиоцитозе, нет, картина соответствует болезни накопления. ***Данные клинической картины (гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, костные кризы и патологические переломы), результаты***

гистологического заключения дают основания предположить наличие у ребенка болезни Гоше.

В июле 2012 г. было ***проведено исследование активности лизосомных ферментов:*** выявлено снижение активности ГЦБ до 0,3 нМ/мг/ч и повышение активности ХТ до 13710 нМ/мл/ч. Диагноз “болезнь Гоше” подтвержден.

В октябре 2012 г. в результате незначительной травмы ребенок получил закрытый патологический перелом нижней трети левой бедренной кости со смещением. В стационаре по месту жительства проведены скелетное вытяжение, остеосинтез левого бедра пластиной.

Для дальнейшего обследования и назначения ФЗТ в декабре 2012 г. (10 лет) ребенок был впервые госпитализирован в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России. При поступлении: состояние ребенка средней тяжести по основному заболеванию. Жалобы: костные кризы в бедренных костях (последний эпизод в июне 2012 г.), носовые кровотечения, слабость, утомляемость, передвигается с опорой на костыли. Физическое развитие по возрасту. Кожные покровы бледные, периорбитальный цианоз, на голенях – множественные экхимозы. Живот увеличен в объеме, печень на 2,3–3 см ниже правой реберной дуги, плотной консистенции, селезенка выступает из-под края левой реберной дуги на 7 см, плотной консистенции (Рисунок 32 и 33)**.**



Рисунок 32 - Гепатоспленомегалия у больного Ф. в возрасте 10 лет при поступлении в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России



Рисунок 33 - Внешний вид больного Ф. при поступлении
в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России (10 лет 7 мес)

В клиническом анализе крови: Hb - 113г/л, тромбоциты - 108х10^9/л. По данным ***УЗИ органов брюшной полости:*** печень увеличена (левая доля - 70 мм; правая доля - 140 мм; 1-й сегмент - 23 мм), паренхима неоднородная, повышенной эхогенности, воротная вена 12 мм; селезенка увеличена: 171х100 мм, паренхима неоднородная, повышенной эхогенности, селезеночная вена расширена до 13 мм. ***Рентгенография костей нижних конечностей:*** состояние после перелома нижней трети левой бедренной кости с фиксацией пластиной. Ось кости правильная. Параоссальная костная мозоль сформирована. Костные отломки удовлетворительные. Прозрачность костных структур повышена, с участками разряжения в метафизах бедренной кости. Отмечается поперечная исчерченность в метадиафизах большеберцовых костей. Корковый слой истончен (Рисунок 34).

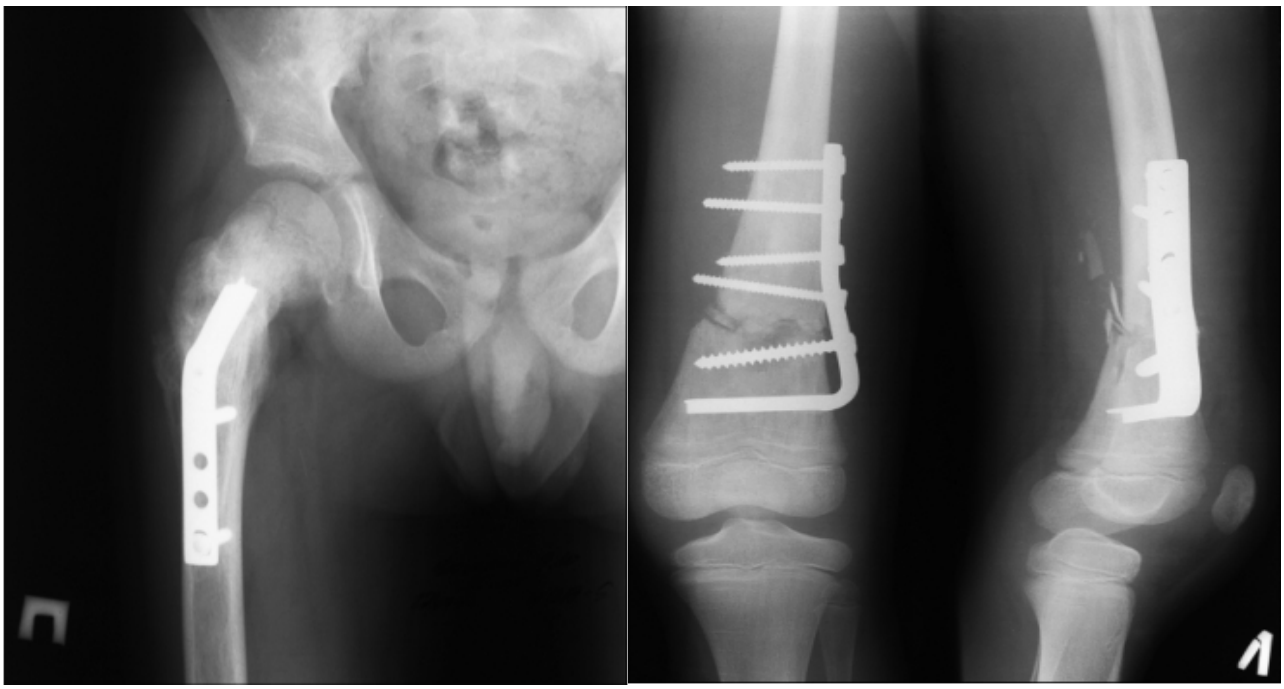


Рисунок 34 - Рентгенограммы правой и левой бедренных костей больного Ф. после проведения операции металлоостеосинтеза

КТ тазобедренных суставов: состояние после оперативного лечения: картина coxa vara справа, ротационная дисплазия слева, вероятно за счет металлоконструкции в нижней трети диафиза. Свежих трещин и переломов не выявлено (Рисунок 35). Рекомендовано проведение ФЗТ препаратом Имиглюцераза в дозе 60 ЕД/кг (1800 ЕД) 1 раз в 14 дней, которую ребенок начал получать с февраля 2013 г., т.е. через 7 лет от манифестации заболевания. Побочных реакций на введение препарата не отмечено.



Рисунок 35 - Компьютерная томограмма тазобедренных суставов больного Ф. (патологический перелом шейки правой бедренной кости).

За межгоспитальный период удалена металлоконструкция с правого бедра, с марта 2013 г. ребенок передвигается без костылей, отмечено удовлетворительное срастание перелома (Рисунок 36). На фоне проведения ФЗТ в течение 1,5 года мальчик прибавил в массе 4 кг, вырос на 10 см; носовые кровотечения стали реже; нормализовались размеры печени, селезенки; уровень гемоглобина и количество тромбоцитов в клиническом анализе крови в пределах нормы; костных кризов, патологических переломов нет.

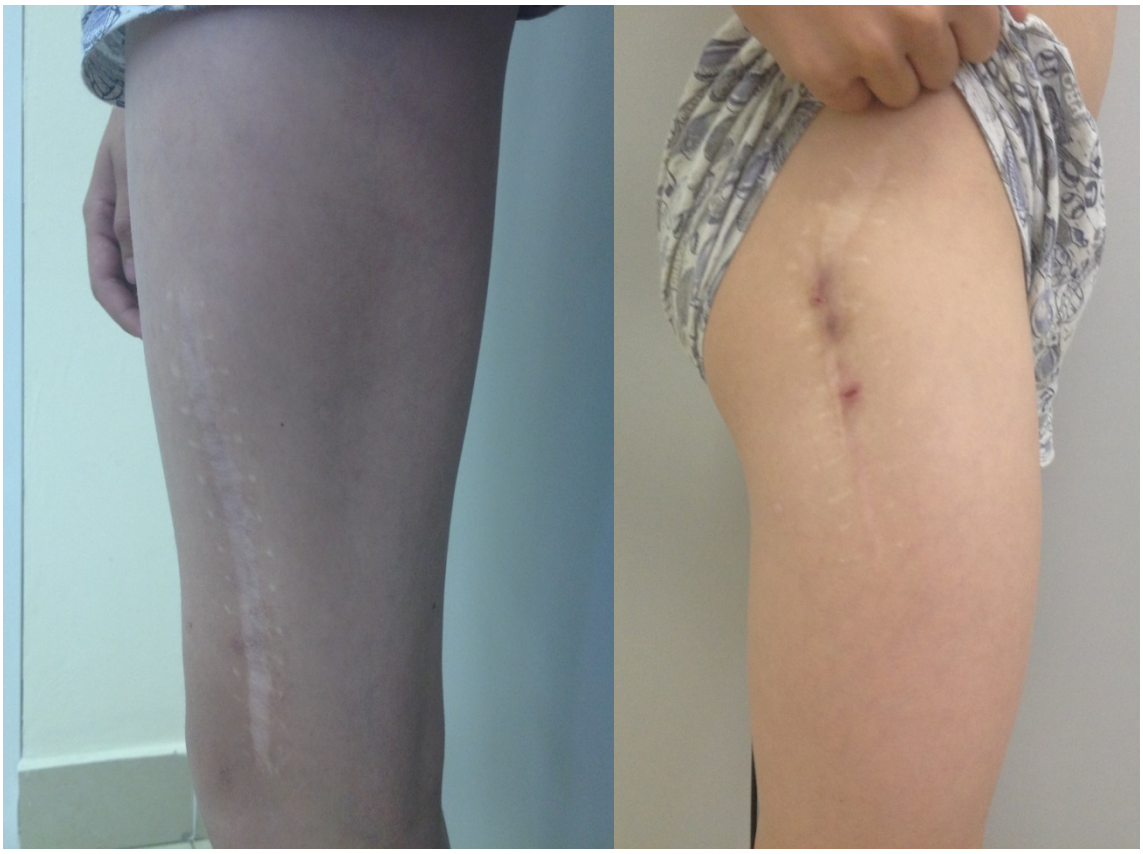


Рисунок 36 - Внешний вид больного Ф. после оперативных вмешательств.

Обсуждение.

В представленном клиническом случае показан дебют БГ 1 типа с костного синдрома, который не типичен для ранних проявлений заболевания у детей. Как известно, БГ 1 типа преимущественно манифестирует изменениями в клиническом анализе крови (анемия, тромбоцитопения) и гепатоспленомегалией. Костные нарушения появляются преимущественно в подростковом периоде при прогрессировании болезни, а также у пациентов после СЭ. Наиболее значимым для прогноза у детей с БГ 1 типа является характер поражения костно-суставной системы, а своевременное назначение ФЗТ способствует снижению риска стойкой инвалидности и восстановлению двигательной способности ребенка. При дебюте БГ с костных проявлений дифференциальную

диагностику следует проводить с заболеваниями, сопровождающимися острыми болями в костях (ревматоидный артрит, остеомиелит, туберкулез, гистиоцитоз).

Следует отметить, что костный синдром у нашего больного был представлен патологическими переломами и костными кризами, которые рассматривались как проявления артрита. Одной из причин несвоевременной постановки диагноза в данном случае явилась неверная трактовка гистологом ксантомных клеток в миелограмме, которые были расценены как клетки Лангерганса, поэтому был установлен диагноз "Гистиоцитоз". Ошибочное гистологическое заключение привело к постановке неправильного диагноза и назначению неэффективной, а в данном случае и противопоказанной терапии с последующим значительным ухудшением состояния ребенка.

Отсутствие эффекта от назначенных курсов химиотерапии и прогрессирование гематологического и гепатолиенального синдромов, позволили предположить болезнь накопления, провести энзимодиагностику и установить окончательный диагноз – "Болезнь Гоше, 1 тип".

Необходимо отметить, что прогрессирование костных изменений ограничивает нормальную двигательную и социальную активность ребенка. В связи с этим раннее своевременное начало терапии позволяет купировать проявления костного синдрома и предотвращает инвалидизацию пациента.

Особенностью ФЗТ при БГ 1 типа с костными нарушениями является назначение более высокой дозы препарата – 60 ЕД/кг внутривенно капельно 1 раз в 2 недели.

Таким образом, несмотря на преобладание цитопении и органомегалии в дебюте БГ 1 типа, наличие костного синдрома, не характерного для манифестации заболевания в раннем детском возрасте, не исключает данного диагноза на этапах дифференциально-диагностического поиска. В интерпретации морфологической картины БГ сохраняются объективные трудности, направляющие диагностический и лечебный процесс в ошибочную сторону. Правильно и своевременно установленный диагноз позволяет назначить адекватную терапию и получить хороший ответ на лечение в виде купирования костных, органных и гематологических проявлений заболевания.

Клинический пример 3.

Больная С., в возрасте 8 месяцев поступила впервые в ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России.

Из анамнеза известно, что ребенок с первых дней жизни срыгивал после каждого кормления, объемом до 1 столовой ложки. С 3,5 месяцев родители стали отмечать повышение мышечного тонуса в ногах и запрокидывание головы. Неврологом по месту жительства был сформулирован диагноз «Перинатальное поражение ЦНС. Синдром

двигательных нарушений. Цервикальная недостаточность». С 5 месяцев у девочки отмечалось двустороннее содружественное косоглазие. В 7 месяцев, во время госпитализации в неврологическое отделение по месту жительства, выявлена выраженная гепатоспленомегалия. В биохимическом анализе крови: АЛТ - 45 ЕД/л, АСТ - 147 ЕД/л. По данным миелограммы: в мазках обнаружено большое количество клеток Гоше. По результатам энзимодиагностики выявлено снижение активности ГЦБ до 0,32 нМ/мг/час, и повышение активности ХТ в плазме крови до 5100 нМ/мл/час.

В марте 2014 г. ребенок направлен в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России для дообследования и назначения терапии. Состояние при поступлении тяжелое, положение вынужденное, в позе «легавой собаки». Пациентка отставала в физическом развитии (вес 6,6 кг, рост 63 см). Отмечалась мраморность кожных покровов, выраженность венозного рисунка. Мышечный тонус был повышен в мышцах спины, конечностей, движения в суставах ограничены за счет спастического компонента. Срыгивала после каждого кормления. Живот был увеличен в объеме за счет выраженной гепатоспленомегалии - край печени и селезенки в области малого таза (Рисунок 37).

В неврологическом статусе: спастичность мышц шеи, спины с ретракцией головы, повышенный тонус мышц-разгибателей верхних и нижних конечностей. Задержка моторного и психоречевого развития. Сходящееся двустороннее содружественное косоглазие, глазодвигательная апраксия. Патологический рефлекс Бабинского с двух сторон, высокие сухожильные рефлексы.

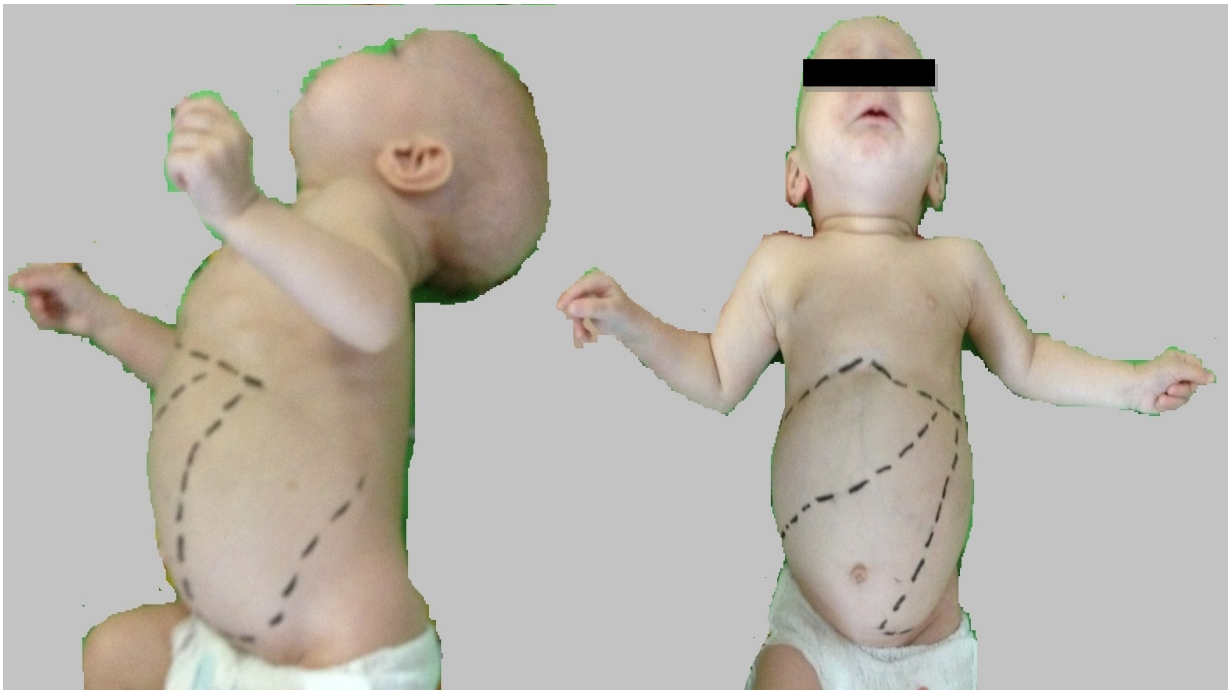


Рисунок 37 - Внешний вид ребенка с болезнью Гоше 2 типа

(задержка физического развития, ретрофлексия шеи, гипертонус, гепатоспленомегалия)

При лабораторном исследовании: Hb - 98 г/л, тромбоциты - 124х10^9/л, АСТ - 82 ЕД/л, сывороточное железо - 4,9 мкмоль/л, ЛПВП - 0,66 ммоль/л.

По результатам повторной энзимодиагностики: снижение активности ГЦБ до 0,8 нМ/мг/ч, повышение ХТ до 24656 нМ/мл/ч. В результате молекулярно-генетического анализа выявлена мутация p.L444P в гомозиготном положении.

С учетом анамнеза, жалоб при поступлении, результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования девочке был выставлен заключительный диагноз: “болезнь Гоше, 2 тип”.

В связи с отсутствием патогенетического лечения и быстропрогрессирующим течением заболевания, родителям были даны рекомендации по уходу за ребенком и назначена симптоматическая терапия.

В возрасте 9 месяцев отмечен летальный исход заболевания в результате присоединения дыхательной недостаточности.

Клинический пример 4.

Больная Д., впервые поступила в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России в возрасте 10 месяцев.

Из анамнеза жизни: ребенок от 3 беременности, (1 - замерзшая, 2 - мальчик, 4 года, относительно здоров), протекавшей на фоне угрозы прерывания в 4 мес., стационарное лечение в 31 неделю, получала антибактериальную терапию (хроническая фетоплацентарная недостаточность, внутриутробная инфекция, субклинический гипотиреоз). Роды вторые срочные, самостоятельные на 40 неделе, на фоне разрыва промежности 1 ст. у матери. Околоплодные воды зеленые, прозрачные. Закричала сразу. При рождении: масса тела - 3340г, длина тела - 54 см, окружность головы - 35 см, окружность груди - 34 см, оценка по шкале APGAR 9/10 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Со слов родителей, до 4 мес. ребенок развивался по возрасту - девочка удерживала голову, переворачивалась. Дополнительный анамнез жизни: Отец - 25 лет, относительно здоров, мать - 26 лет, относительно здорова, старший брат - 4 года, относительно здоров. Брак близкородственный - родители двоюродные брат и сестра по материнской линии. Ближайшие родственники здоровы. Национальность родителей относится к закавказской этнической группе.

Из анамнеза болезни по данным предоставленной документации ребенок болен с рождения, когда по данным клинического анализа крови в возрасте 1 месяца наблюдалась тромбоцитопения до 102х10^9/л.

Через 18 часов с момента рождения отмечалось появление желтушного синдрома 2-3 ст. по шкале Крамера, расцененного как проявление конфликта по группе крови (мать - 1 группа, резус положительный, ребенок - 3 группа, резус отрицательный), купирована на 4 сутки. Получала стационарное лечение в течение 8 дней с диагнозом – "Гемолитическая болезнь новорожденных по АВО системе, желтушная форма, средней степени тяжести. Перинатальное поражение ЦНС, смешанная форма". При обследовании: по данным УЗИ органов брюшной полости патологии не выявлено, по данным нейросонографии на 7 сутки - без патологии. Выписана с улучшением.

С рождения ребенок наблюдается неврологом в связи с перинатальным поражением ЦНС, синдром двигательных нарушений. При контрольном осмотре в 4 месяца неврологом по месту жительства впервые отмечена мышечная дистония, по словам матери, отмечалось поперхивание при кормлении, с этого момента ребенок ежемесячно переносил бронхиты. При обследовании в 4 месяца: в клиническом анализе крови Hb - 116 г/л, тромбоциты – $131x10^9$/л; при УЗИ органов брюшной полости печень незначительно увеличена (правая доля - 74 мм; левая доля - 37 мм), контуры, структура и эхогенность не изменены, сосудистый рисунок не изменен; селезенка увеличена (77х32 мм), структура и однородность не изменены. Получала массаж, физиолечение, ноотропную терапию без положительного эффекта.

В возрасте 7 мес. после вакцинации АКДС у ребенка отмечался эпизод фебрильной лихорадки продолжительностью до 4-х дней. С этого момента девочка перестала прибавлять в весе и росте (динамика антропометрических показателей в 0-3-6 мес.: масса тела 3340-5710-6830г, длина тела 54-57-66см, окружность головы 35-39-41см, окружность груди 34-38-43см).

С 8 мес. родители стали отмечать значительное нарастание мышечного тонуса, появление сходящегося косоглазия, нарушение глотания, а так же отказ от белковой пищи (мясо, творог), в связи с чем повторно консультирована неврологом, рекомендована госпитализация.

В возрасте 8 месяцев ребенок находился на госпитализации по месту жительства с жалобами на отставание в физическом развитии (не сидит, не ползает***). По данным осмотра в неврологическом статусе*** выявлено повышение тонуса мышц спины, шеи, диффузное снижение мышечного тонуса в конечностях. При обследовании ***в клиническом анализе крови*** выявлена анемия (Hb до 103 г/л), тромбоцитопения до $78x10^9$/л; в биохимическом анализе крови - железо снижено до 2,4 мкмоль/л. ***При УЗИ органов брюшной полости*** в 8 мес.: печень увеличена (+3.5 см из-под края правой реберной дуги; правая доля - 76 мм; левая доля - 65 мм), структура однородная, эхогенность не изменена. Сосудистый рисунок

сохранен, не деформирован; селезенка значительно увеличена (102х35 мм), однородная, нормоэхогенная, вены портальной системы не расширены. По данным ***КТ головного мозга*** структурных изменений головного мозга не выявлено, двусторонний синусит, мезотемпанит, мастоидит. При УЗИ глазных яблок - органической патологии не выявлено. ***Проведена видео-ЭЭГ:*** эпилептиформной активности не выявлено. Консультирована офтальмологом: Миопия слабой степени OU, сходящееся содружественное альтернирующее косоглазие. Получала лечение: метаболическую, бронхолитическую, гормональную терапию, препараты железа и курсами - массаж, ЛФК, физиотерапию. Выписана с диагнозом: "Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, восстановительный период. Синдром двигательных нарушений. Гипотрофия 1-2 ст. Обструктивный бронхит, средней степени тяжести. Анемия. Миопия слабой степени OU".

По личной инициативе родители ребенка обратились за консультацией в КДЦ ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России. В возрасте 10 месяцев ребенок осмотрен неврологом и в связи с подозрением на синдромальное состояние, для диагностического обследования и определения тактики лечения рекомендована госпитализация в “НМИЦ здоровья детей”.

При поступлении отмечались жалобы на задержку психомоторного развития, вынужденное положение тела, обусловленное выраженным гипертонусом, задержку физического развития (масса тела 6900 г, длина тела 64 см, отсутствие прибавки массы тела с 6 мес.), увеличенный в размере живот, сниженный аппетит, нарушение глотания, хриплое дыхание, беспокойный сон. ***В неврологическом статусе:*** Окружность головы – 43 см, большой родничок 1 х 1 см, не напряжен. Швы сомкнуты. Общемозговой и менингеальной симптоматики не было. Во время осмотра наблюдались эпизоды замирания, остановки деятельности, симметричные и ассиметричные тонические пароксизмы. Психоречевая сфера: в сознании, на осмотр реагировала негативно, успокаивалась на руках у матери. Произвольно внимание привлекалось. Улыбалась, лепетала. Игровая деятельность была затруднена двигательными нарушениями. Интересовалась игрушками, тянула в рот, перекладывала из руки в руку. Черепные нервы: Глазные щели симметричны, птоза нет. Взгляд фиксировала, кратковременно прослеживала, ориентировочно парез взора вверх. Эпизодически, при возбуждении проявлялся симптом "кукольных глаз". Нистагма не было. Страбизм сходящийся альтернирующий OU. Лицо симметричное, мимика живая. На звуковые стимулы реагировала. Точки выхода тройничного нерва при пальпации предположительно были безболезненные. Глоточные рефлексы снижены, отмечалось постоянное поперхивание слюной, пищей. Голос звонкий. Язык по средней линии. Двигательная сфера: Сгибательно-пронаторная установка предплечья, кисть сжата в кулак.

Объем активных и пассивных движений был снижен за счет тонусных нарушений: в верхних конечностях мышечный тонус повышен в проксимальных отделах, в дистальных - снижен; в нижних конечностях - повышен в абдукторах, в остальных снижен, больше в дистальных отделах. При возбуждении отмечалось повышение тонуса мышц спины и шеи. Сухожильные рефлексы с рук и ног были высокие, с расширением рефлексогенных зон. Клонусы обеих стоп. Рефлекс Бабинского с двух сторон, другие патологические рефлексы не вызывались. Спонтанный рефлекс Моро. Врожденные автоматизмы не вызывались. Брюшные рефлексы не вызывались. Навыки: в положении лёжа на животе голову удерживала, переворачивалась, не сидела. Тянулась за игрушкой, брала в руки, тянула в рот. Чувствительность: ориентировочно не была нарушена. Координаторная сфера: спонтанные движения с элементами дисметрии. Вегетативная нервная система: розовый дермографизм. Тазовые функции не нарушены, навыки опрятности не сформированы. ***По данным физикального осмотра:*** общее состояние ребенка было тяжелое по основному заболеванию. Температура 37.0°С. Масса тела - 6900г, длина тела - 64 см. Окружность головы - 43 см. Окружность груди - 44 см. Окружность живота - 45 см. Положение вынужденное, при тактильном контакте ребенок беспокоен, плачет. Пониженного питания. Кожные покровы смуглые, множественные монголоидные пятна на коже туловища преимущественно в поясничной области и коже конечностей, петехии на щеках, шее. Слизистые оболочки розовые, влажные, чистые. Зев не гиперемирован, миндалины 1 ст., чистые. Подкожная клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно, отеков нет. Лимфатические узлы не увеличены. Костная система: без видимых деформаций. Мышцы, суставы: гипертонус мышц спины, шеи, верхних конечностей, в нижних конечностях - мышечная дистония. Островоспалительных изменений в суставах, контрактур не выявлено. Органы дыхания: Носовое дыхание затруднено за счет обильного слизистого отделяемого, дистанционные хрипы за счет скопления слизи в верхних дыхательных путях. В легких выслушивается жесткое дыхания, обилие проводных хрипов с обеих сторон, справа в нижних отделах определяется ослабление дыхания, выслушиваются влажные хрипы. Частота дыхания 34-38 в минуту. SpO2 98%. Органы кровообращения: область сердца визуально не изменена, тоны сердца ясные, ритмичные, патологические шумы не выслушиваются, ЧСС 138-144 ударов в минуту, АД= 98-100/70 мм рт. ст. Органы пищеварения: аппетит снижен - ребенок отказывается от белковой пищи. Частое срыгивание и поперхивание небольшим количеством пищи. Язык чистый. Зубы - 2 нижних центральных резца. Живот увеличен в объеме за счет гепатоспленомегалии и метеоризма. Печень +6 см из-под правой реберной дуги, каменистой плотности, при пальпации болезненная. Селезенка выраженно увеличена, доходит гребня подвздошной кости, при пальпации каменистой плотности, болезненная. Стул регулярный,

оформленный, до 3-х раз в сутки. Мочеполовая система: развита правильно по женскому типу, тазовые функции контролирует, дизурических явлений нет. Органы чувств: зрение снижено, косоглазие сходящееся, постоянное, на звуки реагирует ответной реакцией. Эндокринная система: без видимой патологии (Рисунок 38).



Рисунок 38 - Внешний вид ребенка с болезнью Гоше 2 типа
(окуломоторная апраксия, косоглазие, микроаспирационный синдром, гепатоспленомегалия)

По данным клинического анализа крови: Hb до 98 г/л, тромбоциты до 87x10^9/л; в биохимическом анализе крови: АЛТ – 41 ЕД/л, АСТ - 63 ЕД/л, ферритин 170 нг/мл (норма для возраста до 60 нг/мл). ***При УЗИ органов брюшной полости***: печень увеличена (левая доля - 50мм; первый сегмент - 19 мм; правая доля – 95 мм), контур ровный, угол 60 град, край закруглен; паренхима диффузно повышенной эхогенности, мелкоочаговая неоднородность, сосудистый рисунок умеренно обеднен, незначительно уплотнены стенки сосудов; воротная вена 6 мм; печеночные вены не изменены; селезенка резко увеличена (121x45 мм), смещает желудок и поджелудочную железу вправо, нижним полюсом доходит до гребня подвздошной кости; паренхима диффузно повышенной эхогенности, мелкоочаговая неоднородность, сосудистый рисунок умеренно обеднен; селезеночная вена не расширена, 4,3 мм. ***По данным рентгенографии органов грудной клетки*** - рентгенологические признаки правосторонней нижнедолевой полисегментарной пневмонии**.** ***Зрительные вызванные потенциалы:*** проведение зрительной афферентации на кору не замедлено с обеих сторон. **ЭЭГ** – без специфических изменений. Не исключено снижение остроты зрения справа. По данным энзимодиагностики в сухих пятнах крови методом ТМС

данных за аминоацидопатии и органические аминоацидурии, дефекты митохондриального окисления не получено. ***При определении активности лизосомных ферментов выявлено снижение ГЦБ до 1,06 нМ/мг/час (норма 4,7-18,7) и повышение ХТ до 16512 нМ/мл/час (норма 5,5-198); по данным молекулярно-генетического исследования установлен генотип p.L444P/p.L444P.*** Диагноз "болезнь Гоше" подтвержден. Учитывая тяжесть состояния ребенка, проведен консилиум в составе психоневрологов, гастроэнтерологов, педиатров. На основании представленных данных анамнеза, клинико-лабораторного обследования (анемия, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия), учитывая раннюю манифестацию заболевания, прогрессирование неврологической симптоматики, речь идет о наличии у ребенка болезни Гоше 2 типа (острый нейронопатический тип). В связи с наличием хронического аспирационного синдрома, картины правосторонней нижнедолевой пневмонии, ребенок нуждается в правильном уходе (санация носоглотки, аспирация слизи, контроль кормления), переводе на зондовое питание, антибактериальной терапии и динамическом наблюдении в условиях круглосуточного стационара.

Обсуждение клинических примеров 3 и 4.

В выше представленных случаях отражено естественное течение БГ 2 типа. Учитывая ранние неврологические проявления острой нейронопатической формы заболевания (мышечная гипотония, задержка психомоторного развития), обе пациентки довольно длительное время наблюдались по месту жительства с ложным диагнозом перинатального поражения ЦНС. В обоих случаях выявление сопутствующих гематологических изменений, органомегалии и нарастание неврологических нарушений (спастичность с характерной ретракцией мышц шеи и сгибанием конечностей; глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия; ларингоспазм и дисфагия), несмотря на проводимую терапию, послужили основанием для консультации гематолога и генетика. Проведение специализированного обследования позволило подтвердить ребенку диагноз БГ. Следует отметить, что у обоих детей выявлен наиболее распространенный для нейронопатических форм БГ генотип p.L444P/p.L444P, что дополнительно подтверждает наличие определенных корреляций между мутацией и фенотипом заболевания.

Согласно клиническим рекомендациям патогенетическое лечение детям с БГ 2 типа не было показано, терапия ограничивалась лишь паллиативными методами помощи.

БГ 2 типа, несмотря на все проводимые мероприятия, к сожалению, характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом на 1-2 году жизни ребенка. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящими к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или к дисфункции дыхательного центра головного мозга. У обеих

пациенток летальный исход наступил до возраста 12 месяцев и был связан с асфиксией на фоне аспирационной пневмонии, возникшей в результате бульбарных нарушений.

Клинический пример 5.

Больной Г., 2004 года рождения, наблюдается в ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России с 2009 г. с диагнозом "Болезнь Гоше, 3 тип".

Из анамнеза болезни известно, что с рождения ребенок наблюдался невропатологом по месту жительства по поводу перинатальной энцефалопатии. В возрасте 2 месяцев у ребенка впервые отмечено снижение концентрации Hb до 106 г/л. По данным УЗИ органов брюшной полости, проведенного по месту жительства, выявлена спленомегалия. Дальнейшего обследования не проводили. Получил 2 курса препаратов железа (мальтофер, феррум-лек) без существенного эффекта.

В 1 г. 3 мес. в клиническом анализе крови снижение концентрации Hb до 99 г/л.

В 1,5 года ребенок был госпитализирован по поводу ОРВИ по месту жительства. Учитывая наличие анемии, гепатоспленомегалии и в связи с подозрением на гемобластоз, проведена стернальная пункция, в пунктате обнаружены клетки Гоше.

В возрасте 1,5 лет впервые обследован в ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздравам России. ***При поступлении в клинику*** состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Физическое развитие низкое: масса тела 10,0 кг при длине тела 79 см. Отмечалась выраженная слабость, носовые кровотечения, влажный кашель, гепатоспленомегалия: печень выступала из-под правого ребра максимально на +4,5 см, плотная при пальпации; селезенка выступала на +20 см из-под края левой реберной дуги, доходя до левой подвздошной области, плотной консистенции. В неврологическом статусе: задержка темпов моторного развития, экспрессивная речь отсутствует, симптом Грефе, учащенное моргание, ограничение движения глазных яблок, альтернирующее сходящееся косоглазие; миатонический синдром, более выраженный в нижних конечностях; снижение сухожильных рефлексов (Рисунок 39).

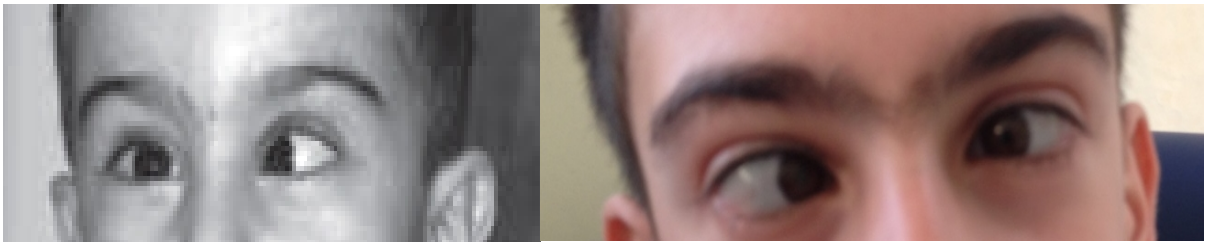


Рисунок 39 - Альтернирующее сходящееся косоглазие у ребенка с болезнью Гоше 3 типа

При обследовании ***в клиническом анализе крови*** выявлено снижение концентрации Hb до 90 г/л и количества тромбоцитов до $114x10^9$/л, ***в биохимическом анализе крови*** повышение уровня АСТ до 48 ЕД/л, остальные показатели в норме. ***По данным УЗИ органов брюшной полости*** (рис. 3, 4): печень увеличена: левая доля – 69 мм, I сегмент 25 мм (более 25% от левой доли); правая доля – 100 мм, контур ровный, край несколько закруглен; паренхима – повышенной эхогенности, диффузная неоднородность за счет мелких гиперэхогенных включений, сосудистый рисунок умеренно обеднен; диаметр ствола воротной вены – 7 мм; селезенка: резко увеличена до 180х90мм, верхний полюс оттесняет поджелудочную железу вправо, паренхима – значительно повышенной эхогенности, мелкоочаговая диффузная неоднородность; ствол селезеночной вены – до 8 мм (расширен), кровоток при цветном доплеровском картировании и импульсной допплерометрии в правильном направлении, скорость кровотока до 25–27 см/сек (ускорена). На ***рентгенограмме бедренных костей:*** колбовидное расширение дистальных метафизов бедренных костей с истончением коркового слоя. Расширение и уплотнение зон препараторного обызвествления. Костных деструктивных изменений не выявлено. ***Рентгенография органов грудной полости*** в прямой проекции: рентгенологические признаки диффузных интерстициальных изменений. ***Заключение пульмонолога:*** диффузные интерстициальные изменения в легких связаны с основным заболеванием. ***Консультация офтальмолога:*** косоглазие сходящееся альтернирующее частично-паретическое (парез отводящих глазодвигательных нервов на OU); ангиопатия сетчатки OU с дистонусом сосудов. В связи с наличием неврологической симптоматики, ребенок консультирован психоневрологом. Заключение: Синдром ликвородинамических нарушений на резидуально-органическом фоне. Болезнь Гоше, 3 тип.

При исследовании активности лизосомных ферментов отмечено снижение ГЦБ до 1,8 нМ/мг/час (норма 4,7–19) и повышение ХТ до 9516 нМ/мл/час (норма 4,5–198). По данным молекулярно-генетического исследования выявлена мутация p.L444P в гомозиготном состоянии. В результате проведенного обследования мальчику подтвержден диагноз: “Болезнь Гоше, 3 тип”.

С 1,5 лет ребенку проводилась ФЗТ препаратом имиглюцеразы.

При контрольном обследовании в возрасте 3 лет 4 мес. объективно: состояние средней степени тяжести по основному заболеванию. Масса тела - 15,0 кг. Длина тела - 95 см. Килевидная деформация грудной клетки и кифоз грудного отдела позвоночника. Живот не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень +1,5+2,0 см, уплотнена. Селезенка умеренно увеличена до +3,5+4,0 см из подреберья, плотной консистенции. Стул –

регулярный, оформленный. В неврологическом статусе: улучшение координаторных и двигательных навыков, нарастание мышечного тонуса (Рисунок 40).

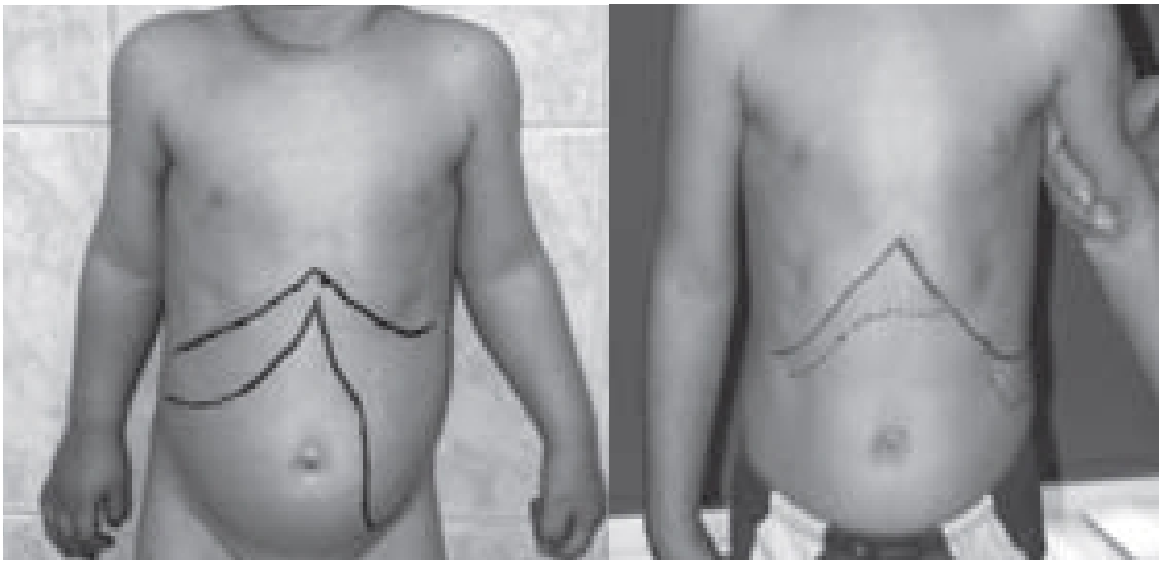


Рисунок 40 - Динамика гепатоспленомегалии на фоне ФЗТ у ребенка с болезнью Гоше 3 типа

В клиническом анализе крови: Hb – 122 г/л, тромбоциты 234x10^9/л. ***Анализ крови на ХТ:*** 527.50 нМ/мл/час. ***По данным УЗИ органов брюшной полости***: печень: левая доля - 60 мм, I сегмент 14 мм, правая доля - 94 мм, контур ровный, край острый; паренхима повышенной эхогенности, мелкоочаговая диффузная неоднородность, сосудистый рисунок незначительно обеднен; ствол воротной вены 7 мм; печеночные вены не изменены; селезенка 118x41 мм, паренхима повышенной эхогенности, мелкоочаговая диффузная неоднородность, ствол селезеночной вены 6 мм, скорость кровотока при ИД до 12–13 см/сек (норма).

Рентгенография грудного отдела позвоночника: на рентгенограмме отклонение оси позвоночника влево на уровне S1 (=7 гр.), кифоз грудного отдела позвоночника = 34 гр. (при норме до 30 гр.), Т5 клиновидной формы, высота межпозвонковых пространств не снижена. Заключение: дисплазия позвоночника, кифосколиоз.

Таким образом, за время наблюдения у пациента с БГ 3 типа, получающего ФЗТ в высоких дозах (120 ЕД/кг 1 раз в 14 дней) характер клинической картины был следующим: ребенок вырос на 16 см, прибавил в весе 5 кг, при пальпации живот уменьшился в объеме, значительно сократились размеры селезенки и печени, нормализовались гематологические показатели, резко снизился уровень ХТ до 527,5 нМ/мл/ час, значительно улучшилась УЗ картина (сократились линейные размеры селезенки и печени, восстановилось соотношение I сегмента и левой доли печени, нормализовались допплерографические показатели портального кровотока, характер сосудистого рисунка печени стал более выраженным).

Однако с 4,5 лет у ребенка отмечено появление приступов повышенной сонливости с нарушением дыхания, цианозом носогубного треугольника, судорожными движениями рук, гиперсаливацией, повторяющимися до 5-7 раз в течение дня, с периодичностью 1 раз в 7-14 дней. Консультирован неврологом: Судорожный синдром гипоксического типа. Назначена противосудорожная терапия (депакин хроносфера, кеппра, топамакс). Несмотря на патогенетическое лечение и противосудорожную терапию, у ребенка сохранялись обострения симптоматической лобно-височной эпилепсии.

При очередном обследовании в возрасте 10 лет состояние ребенка средней тяжести по основному заболеванию. Физическое развитие снижено (масса тела - 25,2 кг, длина тела - 132,5 см. По данным физикального осмотра отмечена килевидная деформация грудной клетки, кифоз грудного отдела позвоночника, диффузное снижение мышечного тонуса. Печень и селезенка не пальпировались (Рисунок 41).

В неврологическом статусе: задержка психоречевого развития, дистанция снижена. Целенаправленное внимание неустойчивое, познавательный интерес снижен. Сходящееся содружественное косоглазие, парез отводящих нервов, ОМА, дисфагия, дизартрия. Сухожильные рефлексы с рук и с ног высокие. Рефлекс Оппенгейма и Гордона с 2-х сторон. Атаксия при ходьбе. Показатели клинического и биохимического анализов крови в норме. При УЗИ органов брюшной полости минимальное увеличение селезенки. Таким образом, у ребенка с БГ 3 типа полностью достигнуты цели ФЗТ на фоне сохраняющегося ухудшения симптомов поражения ЦНС.



Рисунок 41 - Деформация грудной клетки и позвоночника у ребенка с болезнью Гоше 3 типа

Обсуждение.

В данном клиническом примере отражено естественное течение одного из наиболее тяжелых вариантов БГ 3 типа, характеризующегося прогрессирующим ухудшением неврологической симптоматики, не поддающейся антиконвульсантной терапии, и формированием характерных ортопедических изменений в виде килевидной деформации грудной клетки и гиббуса (кифосколиоза грудного отдела позвоночника). Показано, что на фоне регулярной ФЗТ при БГ 3 типа отмечаются: нормализация гематологических параметров; регресс патологических изменений пораженных органов и восстановление их функции; значительное улучшение показателей физического развития, снижение количества интеркуррентных заболеваний на фоне отсутствия положительной динамики со стороны неврологических проявлений. В настоящее время коррекция симптомов поражения ЦНС при нейронопатических формах БГ невозможна в связи с неспособностью прохождения препарата для ФЗТ через гемато-энцефалический барьер.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Болезнь Гоше является наиболее распространенной лизосомной патологией, характеризующейся тенденцией к хронизации и высокой частотой инвалидизации в связи с поздней диагностикой. Это обусловливает необходимость своевременного выявления и лечения заболевания. На основании ранее проведенных международных и отечественных исследований в РФ сохраняется недодиагностированность заболевания, неадекватный учет данных о его течении, особенно в педиатрической когорте пациентов, и высокая частота необоснованных диагностических и лечебных вмешательств. Создание эффективного инструмента по мониторингу эпидемиологических, демографических, генофенотипических и клинических данных о пациентах с болезнью Гоше в РФ поможет решить данные вопросы.

Существующие в настоящее время методы патогенетического лечения болезни Гоше являются достаточно эффективными, обладают минимальными побочными эффектами, способствуют восстановлению функции органов, вызывают долгосрочный ответ. Имеются лишь единичные ретроспективные и проспективные исследования по применению имиглюцеразы в детской практике, большая часть из которых проведена либо на небольшом объеме выборки, либо без оценки влияния препарата на значимые клинические и параклинические параметры.

Применяемые в настоящее время алгоритмы диагностики и мониторинга пациентов с болезнью Гоше ориентированы преимущественно на взрослых пациентов и не учитывают особенности течения заболевания в педиатрической когорте пациентов, что предопределяет актуальность их доработки и оптимизации в соответствии с условиями оказания медицинской помощи детям в РФ.

Таким образом, целью настоящего работы было систематизировать данные о клинико-демографических, эпидемиологических, молекулярно-генетических и лабораторно-инструментальных особенностях болезни Гоше у детей для оптимизации ее мониторинга в РФ.

Перед нами были поставлены следующие задачи:

1. Создать регистр детей с болезнью Гоше для повышения эффективности мониторинга заболевания в РФ.
2. Определить особенности эпидемиологии болезни Гоше у детей в РФ на современном этапе.
3. Выявить принципы диагностики болезни Гоше у детей в РФ.
4. Установить спектр мутаций гена, кодирующего глюкоцереброзидазу.
5. Определить демографические, генофенотипические, клинико-лабораторные и инструментальные отличия клинических форм болезни Гоше.

6. Оценить динамику клинического течения, изменение лабораторно-инструментальных показателей и качества жизни детей с болезнью Гоше на фоне патогенетической терапии.

7. Усовершенствовать алгоритмы диагностики и мониторинга болезни Гоше в педиатрической практике.

Для решения поставленных задач был разработан дизайн трехэтапного исследования.

На I этапе исследования проведен сбор данных за период с 2006 по 2016 гг. с описанием особенностей течения различных клинических типов БГ у детей на основании ретроспективного анализа анамнестических, клинических и лабораторно-инструментальных данных 115 пациентов.

Традиционная классификация БГ, предложенная в 1962г. Kundson A. и Kaplan W., основана на наличии или отсутствии специфической неврологической симптоматики и темпах ее прогрессирования [131]. Таким образом, все пациенты были разделены на три группы в соответствии с основными клиническими типами БГ: 1 тип — ненейронопатический (95; 82,6%), 2 тип — острый нейронопатический (6; 5,2%), 3 тип — хронический нейронопатический 14 (12,2%). Полученные данные соответствуют международным статистическим показателям, согласно которым наиболее распространенным является 1 тип БГ — около 80−90% от общего числа случаев заболевания, 2 тип занимает около 1−5%, 3 тип — 5−10% [159, 172].

Как известно, БГ характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, однако, несмотря на это, при анализе анамнестических данных установлено, что у каждого пятого пациента (24 из 115, 20,9 %) была отягощена наследственность по данному заболеванию, из них у 23 пациентов — среди членов семьи 1-й линии родства (включая 22 сибсов и 2-х родителей) и у 1 ребенка — среди родственников 2-й линии. Рождение детей с БГ от близкородственного брака по материнской линии было отмечено в 5 (4,3%) случаях.

По данным исследования Kaplan P. основными проявлениями БГ 1 типа в педиатрической когорте пациентов являются: спленомегалия (95%), гепатомегалия (87%), радиологические признаки патологии костей (81%), тромбоцитопения (50%), анемия (40%), задержка роста (34%), костная боль (27%) и костные кризы (9%) [127]. При естественном течении БГ 1 типа в группе наших пациентов установлены следующие закономерности: средний возраст манифестации клинических проявлений у детей приходится на возраст до 3-х лет; самыми частыми жалобами в дебюте заболевания являются увеличение в размере живота, геморрагический синдром, задержка физического развития, поражение костно-суставной системы и астенический синдром; лабораторные изменения характеризуются выявлением анемии легкой степени на фоне тромбоцитопении средней степени тяжести,

причем трехростковая цитопения отмечена у каждого четвертого пациента; у пациентов с удаленной селезенкой поражение костной ткани в клинической симптоматике отмечено чаще и представлено в виде хронической костной боли, костных кризов, патологических переломов, коксартроза и снижения МПКТ и в большей степени выражены гепатомегалия и синдром цитолиза. Среди сопутствующих состояний у пациентов с БГ 1 типа превалирует ортопедическая патология и изменения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Согласно обзору литературы, представленному Gupta N., БГ 2 типа характеризуется быстропрогрессирующим течением тяжелой неврологической симптоматики и развитием летального исхода ко 2-4 году жизни пациентов [108]. По результатам нашего исследования выявлены некоторые особенности течения БГ 2 типа у детей: средний возраст манифестации основных клинических проявлений приходится на первое полугодие жизни; при дебюте заболевания на первый план выходят неврологические симптомы с первых месяцев жизни ребенка (задержка психомоторного развития, мышечная гипотония, прогрессирующая спастичность с ретракцией шеи, гиперрефлексия, положительные патологические рефлексы, ларингоспазм, дисфагия, апноэ, окуломоторная апраксия, сходящееся содружественное косоглазие); признаки поражения ЦНС сочетаются с умеренной или выраженной гепатоспленомегалией преимущественно на фоне легкой анемии и тромбоцитопении средней степени тяжести; раннее начало заболевания, тяжелое поражение ЦНС и быстропрогрессирующее течение приводят к летальному исходу пациентов преимущественно в возрасте до 1 года.

По данным собственных наблюдений в работах Tylki-Szymanska A. показано, что БГ 3 типа проявляется симптомами, характерными для БГ 1 типа в сочетании с медленно прогрессирующей неврологической симптоматикой [202-204]. По полученным нами данным установлены следующие закономерности, характерные для данной группы пациентов: средний возраст манифестации основных клинических проявлений у детей приходится на первые 1,5 года жизни с дебютом неврологической симптоматики через 2 года от момента появления ключевых признаков заболевания; при дебюте неврологических проявлений на первый план выходят глазодвигательные нарушения в виде окуломоторной апраксии и страбизма; симптомы поражения ЦНС сочетаются с гепатомегалией от легкой до выраженной степени, преимущественно на фоне легкой анемии и тромбоцитопении средней степени тяжести; поражение костной системы преимущественно представлено в виде деформаций грудной клетки и позвоночника различной степени выраженности.

Учитывая редкость БГ и многообразие ее клинических проявлений, предпринимались попытки по обобщению данных об особенностях ее течения и исходах. До создания первого международного регистра представление о БГ строилось на основании отдельных

клинических случаев или групп наблюдений в США, Израиле и ряде стран Европы. Целями создания международного регистра БГ стали: изучение особенностей течения заболевания для определения объемов оказания медицинской помощи и долгосрочных эффектов ФЗТ; разработка клинических рекомендаций для оптимизации мониторинга и лечения пациентов, улучшения качества их жизни [61, 212].

К настоящему времени известно два основных регистра БГ: международный регистр пациентов с БГ (ICGG, International Collaborative Gaucher Group, основан в 1991 г.) и «Мониторинг исходов болезни Гоше (GOS)» (The Gaucher Outcome Survey, основан в 2010 г.). Базы данных включают эпидемиологические, демографические, генетические, клинические, лабораторно-инструментальные и терапевтические параметры пациентов с БГ вне зависимости от применяемого лечения, типа и тяжести заболевания. На данный момент международный регистр пациентов с БГ включает информацию о вариабельности, тяжести, характере прогрессирования и естественном течении заболевания, клиническом спектре, возрасте дебюта, генетическом профиле, исходных, промежуточных и долгосрочных эффектах ФЗТ более чем 6000 пациентов из 62 стран, включая взрослую когорту пациентов из России [61, 107, 172, 212, 217].

Учитывая успешный опыт использования базы данных, как важного инструмента для мониторинга редкой патологии на II этапе нашего исследования был сформирован регистр детей с БГ в РФ, по данным которого проанализированы эпидемиологические, диагностические, клинико-демографические, генофенотипические и лабораторно-инструментальные данных всех пациентов и проведена оценка эффективности ФЗТ.

Анализ динамики диагностики БГ за период с 2010 по 2016 гг. показал положительную тенденцию в более ранней выявляемости патологии, что наиболее вероятно обусловлено увеличением числа и доступности лабораторных служб и повышением информированности о заболевании среди медицинских работников, имевших опыт ведения пациентов с БГ.

С учетом численности детского населения (до 17 лет 11 мес 29 дней) в каждом федеральном округе на 1 января 2016 г., рассчитанной Федеральной службой государственной статистики РФ, были определены показатели заболеваемости и распространенности БГ как в целом в РФ, так и раздельно по ФО. Наиболее высокие показатели распространенности БГ у детей зарегистрированы в Южном и Уральском федеральных округах, составляя – 0,16 и 0,68 на 100000 детского населения, соответственно, а наименьшие значения получены в Дальневосточном ФО – составляя 0,31 на 100000 детского населения. Средние показатели заболеваемости и распространенности БГ у детей на территории РФ составили 0,08 и 0,47 на 100000 детского населения, соответственно.

Нельзя не отметить тот факт, что наравне с такими странами как Германия, Китай, Индия, Индонезия, общая частота пациентов с БГ остается неустановленной в РФ. По данным анализа Nalysnyk L. в 2017г. эпидемиологические исследования, проведенные в отдельных странах за период с 1999 по 2010 гг. показали, что распространенность БГ составляет 1,16 – 1,75 на 1000000 населения. Наряду с этим в ряде стран (Австралия, Нидерланды, Тайвань) для решения проблем гиподиагностики патологии с 2012 по 2014 гг. внедрены пилотные программы неонатального скрининга, которые показали, что распространенность БГ в 5-80 раз выше ранее опубликованных данных [129, 160].

Основываясь на данные сборника статистических материалов по заболеваемости всего населения РФ в 2016г. общая численность пациентов с БГ составила 350 человек (из них 136 детей), а показатель распространенности составил 0,47 на 100 000 населения. Несмотря на то, что расчет эпидемиологических показателей проводился нами только с учетом детей, принимая во внимание данные о диагностике БГ у 84% пациентов в возрасте до 12 лет, полученные результаты могут быть сопоставимы с международными показателями. Учитывая данные по оценке распространенности БГ в Италии, Франции, Швеции, Австрии, которые составили 2,48 (2002г.), 2,00 (2012г.), 2,11 (2014г.), 5,8 (2012г.) на 100000 населения соответственно, и что население РФ по оценке Росстата на 1 января 2017 г. составляет 146,8 млн. человек, в России общая частота встречаемости БГ должна достигать в среднем от 3000 до 8500 случаев в год [129, 160].

Рассчитанный нами показатель распространенности БГ у российских детей не соответствует международным данным в связи с определенными ограничениями исследования. Полученный результат отражает в большей мере численность детей с БГ в различных федеральных округах и в целом по РФ, а не истинную распространенность заболевания. На низкую выявляемость орфанной патологии, возможно, влияют сложность получения специфической лабораторной верификации заболевания в отдаленных административных округах, недостаточная информированность врачей и населения в отношении редких наследственных болезней обмена веществ и зачастую низкая квалификация гистологов, что приводит к недооценке клинических симптомов и лабораторно-инструментальных показателей.

При оценке демографических данных среди детей с ненейронопатической формой БГ (1-й тип) не было отличий по гендерному признаку. Среди пациентов с нейронопатической формой (2-й и 3-й тип) отмечено превалирование лиц женского пола. Возможно, это было связано с особенностями распределения детей по половому признаку в федеральных округах с наибольшей их выявляемостью — Дальневосточном и Северо-Кавказском, среди которых преобладали северокавказские (народы Дагестана, чеченцы, ингуши) и тюркские (турки,

башкиры, азербайджанцы) этносы. Полученный результат предположительно обусловлен особенностями географической миграции БГ, накопительным эффектом генофонда и высокой частотой близкородственных браков в указанных популяциях.

В связи с высоким клиническим разнообразием проявлений БГ ее диагностика требует знания ключевых клинических симптомов. По данным анализа Kaplan. P показано, что наиболее часто пациенты направляются на консультацию к специалистам первичного звена и гематологам, что возможно связано с преимущественной манифестацией заболевания в виде гепатоспленомегалии и цитопении [127]. В нашем исследовании фенотипическая неоднородность проявлений в дебюте заболевания предопределила первичную обращаемость пациента к специалистам не менее трех разных профилей: педиатру (115, 100%), гематологу (88, 76,5%), гастроэнтерологу (79, 68,7%), хирургу (27, 23,5%), генетику (25, 21,7%), психоневрологу (23, 20,0%), отоларингологу (15, 13,0%), эндокринологу (11, 9,6%), ревматологу (2, 1,7%), дерматологу (2, 1,7%).

Следует отметить, что из-за неспецифичности симптомов БГ и отсутствия настороженности врачей диагностический поиск длится порой до 10 лет, что приводит к развитию у пациентов тяжелых и даже фатальных осложнений. В работах Motta I. и Thomas A. опрос 406 онкогематологов в США, Аргентине, Бразилии, Канаде, Японии, Испании и Австралии показал, что лишь 20% врачей включали БГ в программу диагностического поиска у пациентов с анемией, тромбоцитопенией, болях в костях, гепатоспленомегалией. При этом лишь 47% опрошенных врачей назвали оценку активности фермента ГЦБ наиболее адекватным диагностическим тестом для выявления БГ. Ретроспективный анализ данных одноцентровой когорты из 86 пациентов продемонстрировал, что проблема поздней диагностики БГ существует до сих пор. Следует отметить, что большинству пациентов в этом исследовании диагноз БГ был поставлен на основании данных биопсии костного мозга несмотря на существование более точного и менее инвазивного диагностического метода – энзимодиагностики [158, 198].

Несмотря на то, что энзимодиагностика доступна с начала 1970 г. в нашем исследовании пункция костного мозга была превалирующим первичным диагностическим тестом у 74 (64,3%) пациентов, в связи с тем, что в дифференциально-диагностическом поиске на первом месте стояло исключение онкогематологической патологии, причем в 12 (10,4%) случаях процедура была проведена повторно. В более редких случаях предварительный диагноз основывался на описании морфологического материала биоптатов печени или удаленной селезенки. Энзимодиагностика применялась в качестве первичной диагностики в большинстве случаев только у пациентов, которые были на обследовании в связи с отягощенной наследственностью по БГ.

Своевременная диагностика БГ позволяет раньше начать доступную, безопасную и эффективную ферментную заместительную терапию, способствующую уменьшению выраженности или предотвращению развития спленомегалии, инфильтрации костного мозга, цитопении и поражения скелета.

По данным исследования Thomas A. при наличии всех типичных симптомов БГ (анемия, тромбоцитопения, гепатомегалия, спленомегалия и боли в костях) клиницисты наиболее склонны рассматривать диагнозы лейкоза или множественной миеломы [198].

В ходе дифференциально-диагностического поиска БГ у большинства детей нашего исследования были установлены ошибочные диагнозы и назначена неверная терапия: у 35 (30,4%) детей снижение концентрации гемоглобина было расценено как проявление железодефицитной анемии, в связи с чем для лечения были рекомендованы препараты железа без эффекта; у 11 (9,6%) детей костные кризы трактовали как течение остеомиелита, им проводили оперативное лечение с антибактериальной поддержкой; наличие гепатоспленомегалии и/или панцитопении было воспринято как течение онкогематологического заболевания у 58 (50,4%) пациентов, как проявление цирроза печени с портальной гипертензией - у 15 (13%) больных или гепатита инфекционной этиологии - у 49 (42,6%) детей. Абсолютному большинству пациентов (74, 64,3%) была проведена пункция костного мозга, причем 12 (10,4%) детям повторно. В связи с неустановленной причиной и значительной выраженностью спленомегалии 6 (5,2%) пациентам по месту жительства ошибочно проведена спленэктомия.

По нашему мнению удлинение периода диагностики обусловлено неадекватной настороженностью специалистов в области орфанной патологии, неспецифичностью основных клинических симптомов патологии, в связи с хроническим медленно-прогрессирующим течением заболевания относительное благополучное в самочувствие пациентов в течение длительного времени, приводящее к выявлению основных признаков заболевания при обследовании по поводу интеркуррентной патологии или при диспансеризации.

Одной из возможных причин высокой частоты инвазивных диагностических мероприятий в 90-е и 2000-е годы, являлось то, что энзимодиагностика была возможна лишь в оснащенных необходимым оборудованием лабораториях, зачастую значительно удаленных от стационаров, что приводило к отсрочке назначения адекватной терапии.

Наличие у ряда пациентов с БГ спленэктомии в анамнезе было связано с ошибками диагностики и отсутствием эффективного лечения на момент выявления симптоматики. На современном этапе в связи с наличием эффективного лечения проведение спленэктомии с целью купирования цитопенического синдрома и абдоминального дискомфорта является

неоправданным и может быть применимо лишь в случаях, угрожаемых жизни ребенка [3, 15, 190]. Ранняя постановка диагноза при 2 и 3 типах БГ, возможно, была обусловлена наличием неврологической симптоматики в сочетании с более выраженной, по сравнению с 1 типом БГ, степенью гепатоспленомегалии.

Таким образом, высокая частота постановки ошибочных диагнозов и манипуляций на первичном этапе у специалистов различного профиля требует повышения информированности о данной патологии у врачей.

На основании анализа частоты выявляемых симптомов и признаков БГ у 887 детей по данным международного регистра установлено, что основными проявлениями заболевания в педиатрической когорте пациентов являются: спленомегалия (95%), гепатомегалия (87%), радиологические признаки патологии костей (81%), тромбоцитопения (50%), анемия (40%), задержка роста (34%), костная боль (27%) и костные кризы (9%). Спленомегалия, гепатомегалия и костная патология выявляются у более 80% детей при постановке диагноза [127].

Основные клинически-лабораторные проявления БГ у детей в РФ, проанализированные в нашем исследовании, соответствовали общеизвестным данным. Оценка частоты клинико-лабораторных и инструментальных симптомов на первичном этапе обследования детей позволила установить ключевые признаки заболевания: поражение паренхиматозных органов в виде спленомегалии у 100% и гепатомегалии у 94,8%; изменение гематологических показателей в виде анемии у 86,1% и тромбоцитопении у 91,3%; патология костной системы в виде хронических костных болей и костных кризов у 43% и 18% соотвественно, деформации конечностей на рентгенограмме по типу “колб Эрленмейера” у 55,6%; вовлечение ЦНС у пациентов с БГ 2 и 3 типами в виде окуломоторной апраксии в 100% случаев.

Установлены особенности изменения биохимических показателей в виде снижения показателей липидного обмена (холестерин и липопротеиды высокой плотности), преимущественного повышения уровня аспартатаминотрансферазы и ферритина, снижение уровня железа. В коагулограмме выявлено удлинение активированного частичного тромбинового и протромбинового времени.

БГ характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, что предопределяет 25% риск рождения больного ребенка у родителей-носителей мутантных аллелей. В связи с открытием гена, кодирующего ГЦБ (*GBA*), с конца 80-х годов XX века начались активные молекулярно-генетические исследования БГ [45, 120, 130]. К настоящему времени в международной базе данных по мутациям (The Human Gene Mutation Database, HGMD Professional 2018.1) описано около 472 аллелей, приводящих к развитию заболевания. Из

общей структуры патогенных вариантов гена *GBA* 77% (362) составляют миссенс и нонсенс-мутации; 13% (63) - делеции и инсерции/дупликации; 5,5% (26) - мутации, оказывающие влияние на сплайсинг, и 4,5% (21) - сложные перестройки [115, 120, 130]. Полученные данные основаны на многообразии методик генотипирования, разработанных за последние 2-3 десятилетия. Разнообразие мутаций и их сочетаний приводит к снижению стабильности и активности фермента ГЦБ, и вносит свой вклад в полиморфизм клинических проявлений заболевания [180, 181].

Частота патогенных аллелей варьирует в разных популяциях. Наиболее частые мутации (*p.N370S, p.L444P, 84GG*, *IVS2+1G>A, p.V394L* и *p.R463C*) составляют до 88-96% патогенных аллелей у больных евреев-ашкенази и 50-75% - у представителей других национальностей [8, 120, 130].

По результатам молекулярно-генетических исследований проведенных в ходе нашего исследования найдено 28 различных патогенных вариантов гена *GBA*, что свидетельствует о несомненнном генетическом разнообразии. Большую часть выявленных патогенных вариантов составили миссенс мутации (89%), так же по одной делеции, нонсенс-мутации и сплайсинг-мутации с суммарной частотой встречаемости 11%. У 12 (13%) пациентов выявлены структурные перестройки гена *GBA*.

Наиболее частыми мутациями являются *p.N409S (p.N370S)* – 70,3% и *p.L483P (p.L444P)* - 48,4%, что соответствует международным данным. Специфичной в отличие от других стран для российской популяции пациентов оказалась мутация *p.W223R (p.W184R)* – 11,0%, которая является третьей по частоте встречаемости и была ассоциирована с 1 типом БГ. У 11% пациентов было выявлено 7 новых мутаций, не описанных ранее, что позволит пополнить международную базу данных человеческого генома почти на 2%.

Среди пациентов с БГ, включенных в базу данных ICGG, 11 и 55% в популяции неевреев и евреев-ашкенази соответственно являются гомозиготами по мутации *p.N370S.* Считается, что этот генотип характеризуется низкой экспрессивностью, и около 2/3 пациентов никогда не обращаются за медицинской помощью. Пациенты с БГ, гомозиготные по мутации *p.N370S,* находятся в группе повышенного риска по развитию инвалидизирующих осложнений вследствие поздней диагностики [82].

Благодаря накоплению знаний о генофенотипических корреляциях по данным многочисленных исследований в настоящее время известно, что сочетание двух рекомбинантных аллелей или одной рекомбинации с мутацией *p.L444P* высоко ассоциировано с БГ 2 типа. Гомозигота по патогенному аллелю *p.L444P* в большинстве случаев коррелирует с БГ 3 типа. Пациенты с БГ, гомозиготные по мутации *p.D409H*.

характеризуются развитием уникального фенотипа, включающего поражение сердечно-сосудистой системы [107, 120, 130].

При изучении генофенотипических корреляций было установлено, что мутация *p.N370S* в гетерозиготном состоянии ассоциируется с ненейронопатической формой БГ; мутация *p.L444P* в гомозиготном состоянии ведет к поражению нервной системы и характерна для 2 и 3 типов БГ; мутация *p.D409H* встречается при 3 типе БГ и, по данным литературы, в гомозиготном состоянии ассоциируется с поражением сердца и сосудов кальцификатами, что не было выявлено у наших пациентов. Специфичной в отличие от других стран для российской популяции пациентов оказалась мутация *p.W184R*, которая являлась третьей по частоте встречаемости и была ассоциирована с 1 типом БГ. Наиболее частыми генотипами при ненейронопатической форме заболевания были *p.N370S/*другая мутация*, p.N370S/p.L444P*, *p.N370S/p.W184R*, при нейронопатических формах – *p.L444P/p.L444P* и *p.L444P/p.D409H*. Обнаружение у троих пациентов с исходно 1 типом БГ генотипа *p.L444P/p.L444P*, с учетом раннего возраста (до 3-х лет), дает возможность предполагать у них хроническую нейронопатическую форму заболевания с не проявившимися еще признаками поражения ЦНС, что требует динамического наблюдения под контролем невролога. При сравнительном анализе генотипов, содержащих мутацию *p.N370S,* установлено, что ее сочетание с рекомбинантной мутацией обуславливает наиболее ранний дебют клинических проявлений и постановки диагноза. Наиболее характерный для российской популяции генотип *p.N370S/p.W184R* характеризовался ранним дебютом, но возможно или особенности диагностики БГ в РФ или легкая тяжесть клинических проявлений предопределили более позднюю постановку диагноза в данной группе пациентов по сравнению с другими генотипами. Генотипы, состоящие из редкой и рекомбинатной мутации, и мутация *p.L444P* в гомозиготном состоянии по сравнению с другими генотипами характеризовались наиболее ранним возрастом дебюта и постановки диагноза БГ.

При анализе генотип-фенотипических корреляций установлено, что достоверных различий по частоте встречаемости цитопении и органомегалии при различных генотипах нет, однако тяжелая костная симптоматика в сочетании со спленэктомией в анамнезе выявлена только при генотипах, содержащих мутацию *p.N370S*, причем удаление селезенки в сочетании с костными кризами отмечено у 3-х неродственных пациентов при сочетании с мутацией *p.W184R*, характерной для российской популяции больных. Наиболее распространенный по данным международного регистра БГ генотип *p.N370S/p.N370S* был выявлен только в двух случаях и характеризовался варьирующим возрастом дебюта, диагностики заболевания и тяжестью клинических проявлений. Неврологическая симптоматика отмечена только при генотипах, содержащих мутации *p.L444P* в гомозиготном

или компаунд гетерозиготном состоянии в сочетании с мутациями *p.D409H* и генотипами с редким и рекомбинантным аллелем. Задержка физического развития преимущественно при генотипах, включающих мутацию *p.L444P,* редкие и рекомбинантные патогенные аллели.

При анализе генотип-лабораторных корреляций выявлено, что наименьшая медиана количества тромбоцитов отмечена при генотипах мутацию *p.L444P* в сочетании другой редкой мутацией или рекомбинантным аллелем. Генотипы, включающие мутацию *p.N370S*, характеризовались относительно более высокими значениями числа тромбоцитов. Напротив, наиболее низкие значения уровня гемоглобина отмечены при генотипе *p.N370S/p.L444P* и генотипах, включающих редкие и рекомбинантные аллели. Наиболее высоким значением активности ХТ характеризовались пациенты с генотипами *p.L444P/p.L444P* и пациенты с генотипами, сочетающими редкие и рекомбинантные аллели. Активность ГЦБ достоверно не отличалась при различных генотипах и не коррелировала с тяжестью течения и типом БГ.

Повышение активности печеночных аминотрансфераз (причем, преимущественно АСТ) отмечено чаще при генотипах, состоящих из мутации *p.N370S* и редкого или рекомбинантного аллеля и при генотипах, состоящих из мутации *p.L444P*, редких и рекомбинантных аллелей.

При анализе генотип-инструментальных корреляций установлено, что спленомегалия и гепатомегалия в наибольшей степени были выражены у пациентов с генотипами *p.L444P/p.L444P*, *p.L444P/*другая мутация, и генотипах сочетающих комбинацию редких и рекомбинантных аллелей. Снижение минеральной плотности костной ткани преимущественно выявлено при генотипах *p.N370S/p.L444P, p.N370S/*другая мутация, *p.L444P/*другая мутация и представлено только у детей с БГ 1 типа. Тяжелая задержка физического развития чаще регистрировалась при генотипах, включающих мутацию *p.L444P*, и преимущественно выявлялась у детей с нейронопатическими формами БГ.

БГ стала первым заболеванием из группы лизосомных болезней накопления, для которого в 1991 г. была разработана ФЗТ, представляющая наиболее эффективный метод лечения, который купирует основные клинические проявления заболевания, улучшая качество жизни пациентов и не оказывая значимых побочных эффектов [40, 41].

С января 2001г. в РФ зарегистрирован препарат для ФЗТ терапии БГ - имиглюцераза — аналог β-D-глюкозидазы, производится с помощью ДНК-рекомбинантной технологии и приводит к регрессу патологических изменений пораженных органов, восстановлению их функций. Имиглюцераза является стандартом лечения БГ 1 типа с опытом клинического применения до 25 лет у более 5500 пациентов [3, 215, 217].

По полученным нами данным дети с БГ получали лечение преимущественно препаратом имиглюцеразы, что было связано с его более ранней регистрацией в РФ,

ограничениями по применению велаглюцеразы альфа у детей младше 2-х лет и пациентов с БГ 3 типа. По международным данным, при использовании в качестве ФЗТ при БГ 1 типа как имиглюцеразы, так и велаглюцеразы альфа в равной степени отмечено достижение ключевых целей терапии — купирование анемии, тромбоцитопении, гепатоспленомегалии, костных кризов и улучшение показателей физического развития, минеральной плотности костной ткани и качества жизни пациентов [200, 232].

В повседневной практике стандартным минимальным критерием оценки эффективности терапии при БГ является оценка изменений гематологических показателей, степени регресса органомегалии и костных изменений. Контроль течения заболевания у детей на фоне терапии проводят в соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по необходимому мониторингу состояния пациентов с БГ [3, 126].

Согласно результатам проведенного нами исследования на фоне трехлетней ФЗТ имиглюцеразой отмечено достоверное улучшение ключевых критериев оценки эффективности лечения, что сопоставимо с первыми международными данными анализа эффективности ФЗТ альглюцеразой/имиглюцеразой у 884 детей с БГ 1-го типа, полученными в 2008г. по данным международного регистра. Исследование Andersson H. и его коллег включало оценку гематологических, висцеральных и костных параметров до и через 8 лет от начала лечения. На фоне ФЗТ было показано улучшение клинических параметров у абсолютного большинства детей: у 100% нормализовалась концентрация гемоглобина, у 95% — количество тромбоцитов, значимо сократились объемы печени и селезенки; через 6,6 лет нормализовались параметры МПКТ (исходная медиана Z-score = -1,4, конечная медиана = -0,34), через 2 года не отмечалось костных проявлений БГ 1 типа в виде костных болей и костных кризов, показатель линейного роста (исходная медиана Z-score = -1,4) достиг средних для популяции значений [36].

В нашем исследовании достижение нормальных значений концентрации гемоглобина отмечено уже к 6 месяцу и количества тромбоцитов — к 24 месяцу от начала ФЗТ. Данная разница ответа гематологических показателей на лечение может быть обусловлена рядом причин, заключающихся в: различной кинетике эритроцитов и тромбоцитов; характере отложения и разрушения форменных элементов крови в селезенке; особенностях регуляции процессов эритро- и тромбоцитопоэза в костном мозгу, хронической активацией тромбоцитов и механизма потребления вследствие костной патологии; различном ответе количества эритроцитов и тромбоцитов на изменения объема плазмы крови; наличие антитромбоцитарных антител у ряда пациентов и различной чувствительности эритроцитов и тромбоцитов на регресс спленомегалии [24].

Хитотриозидаза является одним из основных биомаркеров, используемых как в качестве дополнительного критерия для постановки диагноза, так и для оценки эффективности лечения у пациентов с БГ [32, 117]. Данный фермент является продуктом активации тканевых макрофагов, нагруженных патологическим субстратом, в связи с чем степень снижения его активности также отражает ответ на лечение. В нашем исследовании через три года от начала ФЗТ отмечено снижение активности ХТ в 5 раз от исходных значений, что сопоставимо с результатами зарубежных публикаций.

В клиническом исследовании Shehi B., включавшем 6-летний период наблюдений, у 11 детей с БГ на фоне ФЗТ имиглюцеразой отмечена нормализация концентрации гемоглобина уже через 2 года лечения, у 7 детей регресс тромбоцитопении через 1 год, купирование геморрагического синдрома через 6 месяцев и снижение активности ХТ в 10–20 раз [179].

Динамика сокращения гепатоспленомегалии, полученная в нашем наблюдении сопоставима с результатами оценки эффективности ФЗТ у 1028 пациентов по данным международного регистра БГ, согласно которому через 2-5 лет от начала патогенетического лечения объемы печени сократились на 30–40% (в 1–1,5 раза), селезенки — на 50–60% (в 2–8 раз) [179].

Снижение МПКТ является одним из факторов риска патологических переломов при БГ, в нашем исследовании через 3 года от начала ФЗТ значение медиана Z-score составила -0,3 и была сопоставима с результатами исследования Mistry P., согласно которому через 8 лет лечения у 19 детей было отмечено улучшение Z-score по сравнению с исходными данными от -1,38 до -0,73, аналогичный ответ получен за 10-летний период у 23 подростков с динамикой показателей от -2,16 до -1,13 [151].

Цели ФЗТ в педиатрии имеют свои особенности в связи с тем, что ребенок представляет собой растущий, развивающийся организм [3, 126]. Таким образом, в задачи нашего исследования входила оценка не только гематологических, висцеральных и костных параметров, но и показателей физического развития. Нами получено достоверное улучшение показателей длины и массы тела пациентов, что соотносится с результатами одного из международных исследований, по данным которого ростовые показатели у 25% детей с БГ были ниже ожидаемых параметров, а уже через 4–36 месяцев от начала ФЗТ достигли нормальных значений. Таким образом, на фоне ФЗТ у детей удалось добиться средних для популяции показателей роста.

Одним из основных параметров оценки эффективности лечения на современном этапе является качество жизни пациентов. Согласно международным рекомендациям по мониторингу пациентов с БГ рекомендуется проводить оценку качества жизни с

применением двух вопросников SF-36 Health Survey и PedsQL, первый из которых применяется преимущественно у взрослых и у лиц старше 14 лет, в связи с чем в нашем исследовании был использован валидированный для российской популяции пациентов второй из представленных вопросников. В ретроспективном исследовании Weinreb N. при оценке качества жизни у 212 пациентов с БГ с помощью вопросника SF-36 Health Survey было показано снижение физической активности и общего состояния здоровья у лиц страдающих заболеванием (особенно у лиц с костными проявлениями заболевания) по сравнению с общей популяцией и улучшение этих параметров на фоне ФЗТ [213]. Следует отметить, что аналогичных публикаций по исследованию качества жизни у детей с БГ с помощью вопросика PedsQL как в зарубежной, так и в отечественной литературе нами не найдено. Полученные в нашем исследовании результаты показывают улучшение практически всех параметров функционирования пациентов, изменение которых может быть связано с купированием астенического, анемического и геморрагического синдромов в связи с нормализацией концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов, а так же с регрессом органомегалии, значимо влияющей на изменение внешнего вида ребенка, ограничение его активности и сопровождающейся диспепсическими явлениями.

Статистически значимое улучшение исследуемых параметров на фоне ФЗТ несомненно влияет на естественное течение БГ. Прерывание лечения на длительное время или неадекватное дозирование препарата приводит к реактивации таких проявлений заболевания, как органомегалия, задержка роста и костные поражения, что отражает хронический прогрессирующий характер БГ. Учитывая данную тенденцию, рядом исследователей подчеркивается исключительная важность раннего инициирования и непрерывного характера ФЗТ у детей с БГ для получения адекватного ответа на лечение и поддержания показателей на достигнутом уровне [217, 228].

Представленный в нашей работе разбор клинических случаев БГ у детей в РФ свидетельствует, что заболевание может оставаться не диагностированным в течение многих лет, несмотря на прогрессирующий характер течения и развитие необратимых осложнений. Проведенное исследование подтверждает, что поздняя диагностика, столь характерная для БГ, приводит к неблагоприятным последствиям и значительным осложнениям. Пациенты могут подвергаться ненужным вмешательствам из-за ошибочного диагноза и отсутствия у врачей знаний по стандартам ведения пациентов с БГ. Полученные результаты подтверждают недостаточную информированность медицинского сообщества о БГ, которая указывает на необходимость обучения врачей для улучшения ведения данных пациентов.

В 2011 г. Mistry P. и его коллеги, обобщив опыт международных наблюдений, разработали алгоритмы диагностики и мониторинга взрослой когорты пациентов с БГ, после

чего энзимодиагностика по методу сухой капли крови стала легким и доступным способом скрининга заболевания [152]. Аналогичных алгоритмов мониторинга с учетом тяжести течения БГ в педиатрической практике обнаружено не было.

В 2014 г. Di Rocco M. был предложен алгоритм диагностики БГ у детей, учитывающий данные физикального осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования, однако он имеет ряд недостатков в связи с тем, что в качестве исходного симптома выступает только спленомегалия. Авторы не включали в первичную диагностическую симптоматику другие клинические данные, на основании которых педиатр должен заподозрить БГ и выстроить правильный алгоритм обследования пациента [73].

Результаты, полученные нами в ходе анализа регистра пациентов, свидетельствовали о необходимости оптимизации алгоритмов диагностики и мониторинга БГ в педиатрической практике.

Таким образом, на III этапе исследования проведено усовершенствование алгоритмов диагностики и мониторинга БГ у детей.

С целью облегчения клинической диагностики БГ и выявления пациентов с большей вероятностью наличия данного заболевания на основании собственного опыта работы и анализа литературных данных составлен перечень специфичных симптомов. Для оптимизации мониторинга БГ нами были проанализированы анамнестические данные пациентов, включающие информацию о перинатальном анамнезе; наследственности; причинах обследования; сроках дебюта и постановки диагноза; обращаемости к врачам различных специальностей; диагностических и лечебных ошибках. Дополнительно проведен анализ результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов, на основании чего выявлены наиболее характерные и частые признаки исследуемой патологии, необходимые для контроля лечения.

Внедрение данных алгоритмов позволит значительно повысить точность диагностики орфанного заболевания и оптимизировать мониторинг и лечение патологии на разных этапах оказания медицинской помощи детям с БГ в РФ.

По данным проведенного нами исследования перспективы изучения болезни Гоше в будущем представляются в виде стандартизации номенклатуры, разработки единой системы клинической оценки тяжести течения заболевания, создания общенационального клинического регистра пациентов, организации исследований, направленных на углубление знаний об обмене сфинголипидов с целью совершенствования терапии орфанной патологии.

ВЫВОДЫ

1. На основании созданного педиатрического регистра оптимизирован эпидемиологический, диагностический и лечебный мониторинг болезни Гоше у детей в РФ, по данным которого установлена распространенность заболевания, составляющая 0,32 на 100 000 детского населения с преобладанием в Уральском и Северо-Кавказском федеральных округах, что отражает гиподиагностику патологии в регионах страны. Только у 25% пациентов диагноз подтверждается в течение 6 месяцев с момента первичного обращения. Специфическое патогенетическое лечение на современном этапе получают все пациенты с болезнью Гоше 1 и 3 типов.

2. Установлено, что за 10 летний период (с 2006 по 2016 гг.) наблюдений наибольшее количество детей с болезнью Гоше 1 типа было направлено в ФГАУ “НМИЦ здоровья детей” Минздрава России из Приволжского и Центрального федеральных округов, болезнью Гоше 2 типа - из Дальневосточного и болезнью Гоше 3 типа - из Северо-Кавказского федеральных округов.

3. Несмотря на семейный характер симптоматики в 22% случаев, клинический полиморфизм болезни Гоше приводит к ошибочной трактовке диагноза при первичной обращаемости в 85% случаев; проведению необоснованных диагностических и лечебных мероприятий, в том числе хирургических, в 70% и 50% случаев соответственно, таким образом, приводя к отсрочке установления правильного диагноза до 3,5 лет и назначения адекватного лечения до 4 лет с момента обследования.

4. По данным молекулярно-генетического анализа, у 91 ребенка с болезнью Гоше идентифицировано 28 различных вариантов гена *GBA*, из них 7 выявлено впервые. В числе не описанных ранее вариантов — 5 миссенс-мутаций: *p.Q76R*, *p.T86I*, *p.F259V*, *p.F347C*, *p.I308F, p.L249Q*; одна нонсенс-мутация — *p.Y22X* и одна делеция — *p.I119_P122del,* представленная у 4 детей. У 12 (13,1%) пациентов обнаружены рекомбинации гена *GBA* и псевдогена *GBAP*. Установлено, что частота встречаемости наиболее распространенных мутаций и генотипов у детей с БГ в РФ соотносится с данными европейской популяции пациентов и составляет: *p.N370S* –70,3% и *p.L444P* – 48,4%, *p.N370S/p.L444P* - 23,0% и p.*N370S/*другая мутация – 34,0%. Отличительной особенностью российской популяции детей с болезнью Гоше можно считать мутацию *p.W184R* и генотип *p.N370S/p.W184R,* которые определялись у 11% обследованных пациентов.

5. При определении генофенотипических корреляций установлено, что тяжелая костная симптоматика в сочетании со спленэктомией в анамнезе выявлена только при генотипах, включающих мутацию *p.N370S*, причем удаление селезенки в сочетании с костными кризами отмечено у 3-х неродственных пациентов при сочетании с мутацией

p.W184R, предопределяющей ранний дебют, но более позднюю постановку диагноза. Сочетание мутации *p.N370S* с рекомбинантной мутацией обусловливает более ранний дебют клинических проявлений и постановки диагноза. Самый распространенный по данным международного регистра болезни Гоше генотип *p.N370S/p.N370S* был выявлен только в двух случаях, характеризовался различным возрастом дебюта, диагностики заболевания и тяжестью клинических проявлений.

6. Наличие мутации *p.L444P* в гомозиготном положении и генотипов, сочетающих редкие и рекомбинантные аллели, обусловливает развитие нейронопатических форм болезни Гоше с наибольшей частотой их выявления у закавказских и кавказских этносов в Северо-Кавказском федеральном округе, ранний дебют основных клинических проявлений и неврологической симптоматики, раннюю постановку диагноза, частую задержку физического развития, более выраженную тромбоцитопению, гепатомегалию и повышенную активность хитотриозидазы

7. В клинической картине болезни Гоше 1 типа в отличие от нейронопатических форм заболевания отмечены: более поздний дебют и максимальный период наблюдения от момента манифестации до постановки диагноза и начала лечения; превалирование гематологической и висцеральной симптоматики в сочетании с костными проявлениями, определяющими тяжесть течения заболевания; спленэктомический анамнез с медианой возраста оперативного вмешательства 93 мес. (67; 111). При болезни Гоше 2 типа отмечены: ранние дебют и постановка диагноза вследствие тяжелой неврологической симптоматики, отмечаемой с первых месяцев жизни; наличие аспирационного синдрома, предопределяющего смерть пациентов от дыхательной недостаточности в возрасте до 1 года. Для болезни Гоше 3 типа характерны: сочетание признаков 1-го и 2-го типа с более поздним дебютом неврологической симптоматики; поражение ЦНС с преобладанием окуломоторной апраксии (у 14 детей; 100%), дебют которой отмечен в возрасте 38 мес. (21; 113). При нейронопатических формах болезни Гоше задержка физического развития отмечается чаще и степень увеличения долей печени выражена в большей степени в отличие от ненейронопатической формы заболевания.

8. У пациентов с болезнью Гоше 1 типа на фоне трехлетней ферментной заместительной терапии имиглюцеразой в дозе от 30-60 ЕД/кг внутривенно капельно каждые 2 недели отмечены статистически значимые изменения ключевых параметров: нормализация концентрации гемоглобина (от 105 до 126 г/л, $p<0,001$) и количества тромбоцитов (от 86 до $158x10^9$/л, $p<0,001$); сокращение от исходного увеличения линейных размеров длины (на 54,5%) и ширины (на 40,0%) селезенки ($p<0,001$) и правой доли печени на 15% ($p<0,001$);

улучшение показателей роста (до лечения задержка у 14 (40%) после лечения у 2(6%) детей, p<0,001) и минеральной плотности костной ткани (Z-score от -1,3 до -0,3, p<0,001).

9. По данным фиброэластометрии на фоне ферментной заместительной терапии отмечено улучшение показателей эластичности паренхиматозных органов у детей с болезнью Гоше: медиана плотности печени и селезенки до начала специфического лечения соответствовала значениям 13,3 кПа (F4 по шкале METAVIR) и 41,3 кПа, (p<0,001), а через 12 месяцев терапии составила 6,4 кПа (F1 по шкале METAVIR) и 21,5кПа, (p<0,001) соответственно.

10. Проведенная оценка качества жизни детей с болезнью Гоше 1 типа с применением международного вопросника PedsQL установила, что патогенетическая терапия через 12 месяцев в группе пациентов в возрасте 5-17 лет по ответам детей и родителей статистически значимо улучшает параметры физического (p=0,001; 0,002), эмоционального (p=0,01; 0,042), социального (p=0,035; 0,001) функционирования и повышает общий балл качества жизни (p=0,002; 0,002); у пациентов в возрасте 2-4 лет по ответам родителей улучшает параметр физического функционирования (p=0,028) и общий балл качества жизни (p=0,027).

11. Анализ частоты клинико-лабораторных и инструментальных симптомов на первичном этапе обследования детей позволил установить ключевые параметры диагностики болезни Гоше ― поражение паренхиматозных органов в виде спленомегалии у 100% и гепатомегалии у 94,8%; изменение гематологических показателей в виде анемии у 86,1% и тромбоцитопении у 91,3%; изменение биомаркеров виде повышения активностей хитотриозидазы у 54,0%, АСТ у 51,0% и концентрации ферритина у 70,6% на фоне снижения содержания железа у 60,5% и показателей липидного обмена (холестерина у 54,0% и ЛПВП у 85,0%); удлинение в коагулограмме АЧТВ у 66,2% и ПВ у 51,6%; патологию костной системы в виде хронических костных болей и костных кризов у 43% и 18%; деформацию конечностей по типу “колб Эрленмейера” на рентгенограмме у 55,6%; вовлечение ЦНС у пациентов с болезнью Гоше 2 и 3 типов в виде окуломоторной апраксии в 100% случаев) ―, которые легли в основу созданных алгоритмов диагностики и мониторинга болезни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Электронный регистр пациентов с болезнью Гоше представляет эффективный инструмент по сбору, хранению и анализу информации об особенностях течения заболевания в педиатрической практике и может быть использован как модель для оптимизации оказания медицинской помощи у детей с другой орфанной патологией.

2. Болезнь Гоше характеризуется высокой частотой встречаемости у детей из одной семьи, несмотря на аутосомно-рецессивный характер наследования болезни. Наличие в семье одного ребенка с болезнью Гоше требует обследования всех ее членов с целью динамического наблюдения за состоянием первично бессимптомных пациентов.

3. Для оптимизации мониторинга пациентов с болезнью Гоше на этапе диагностики необходимо проведение молекулярно-генетического исследования. В связи с отставанием дебюта неврологической симптоматики при болезни Гоше 3 типа от развития гематологических и висцеральных проявлений, при выявлении у ребенка генотипов *p.L444P/p.L444P*, *p.L444P/p.D409H* и *p.D409H/p.D409H*, высоко ассоциированных с нейронопатическими формами болезни Гоше, требуется динамическое наблюдение пациента у психоневролога для своевременного пересмотра клинической формы заболевания.

4. По данным анализа динамики клинических, лабораторно-инструментальных параметров и качества жизни медиана сроков достижения целей терапии: для нормализации концентрации гемоглобина составляет в среднем 6-12 месяцев, количества тромбоцитов - 12-24 месяца, параметров физического развития, минеральной плотности костной ткани и качества жизни - 12 месяцев; для сокращения линейных размеров печени и селезенки на 50% требуется 24-36 месяцев.

5. Для широкого использования в клинической педиатрии разработана шкала интерпретации результатов фиброэластометрического исследования плотности селезенки (таблица 3). Включение фиброэластометрии печени и селезенки в стандартный протокол обследования детей с БГ позволит более объективно оценить выраженность структурных изменений паренхиматозных органов и динамику гепатолиенального синдрома на фоне ферментной заместительной терапии.

6. Оценку качества жизни с применением валидированного педиатрического вопросника PedsQL можно использовать при обследовании пациентов как дополнительный критерий контроля эффективности лечения.

7. Для оптимизации оказания медицинской помощи на современном этапе предложены усовершенствованные алгоритмы диагностики и мониторинга болезни Гоше у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альбицкий В.Ю., Антонова Е.В., Баранов А.А. и др. Методические рекомендации по изучению заболеваемости детского населения. М.: Союз педиатров России; 2009; 40 с.

2. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. М.: Социальная педиатрия, выпуск 10, Союз педиатров России; 2010; 380 с.

3. А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, О.С. Гундобина и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше. М.: Союз педиатров России; 2015; 16 с.

4. А.А. Басистова, А.А. Баранов, Б.С. Каганов и др. Болезнь Гоше у детей. Вопросы современной педиатрии. 2004; 3(8): 47-52.

5. Е.М. Бейер, Т.М. Букина, И.В. Цветкова Биохимическая и генетическая диагностика болезни Гоше и фенотипическая гетерогенность заболевания. Вопросы медицинской химии. 2000; 46(5): 451-454.

6. Белогурова М.Б. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение болезни Гоше. Педиатрия и детская хирургия. 2010; №3: 43-48.

7. Борсуков А.В., Морозова Т.Г. Методика проведения эластографии печени и селезенки у пациентов с алкогольной болезнью печени. SonoAce Ultrasound. 2012; №23: 83-88.

8. Букина Т.М. Биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика болезни Гоше у российских пациентов: дис. … канд. биол. наук: 3.00.15. М.; 2005; 114 с.

9. Букина Т.М., Цветкова И.В Характеристика мутаций гена кислой β-D-глюкозидазы среди 68 российских пациентов с болезнью Гоше. Биомедицинская химия. 2007; 53(5): 593-602.

10. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. 3-е изд., доп. и перераб. СПб: ООО «Издательство Фолиант»; 2009; 1008 с.

11. Дворяковская Г.М., Гундобина О.С., Дворяковский И.В. и др. Оценка эффективности лечения болезни Гоше у детей. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2006; № 3: 33-41.

12. Дворяковский И.В. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка.1-е изд. М.: ООО «Фирма СТРОМ»; 2009; 384 с.

13. Зуб Н.В. Болезнь Гоше: распространённость, семиотика, качество жизни и клинико-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии: дис. … канд. мед. наук: 14.01.08, 14.01.21. М.; 2010; 121 с.

14. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: Фохат; 2005; 364 с.

15. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение. Клиническая онкогематология. 2009; 2(2): 196-199.

16. Лукина К.А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы про болезни Гоше 1 типа: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.21. М.; 2013; 27 с.

17. Лукина К.А. Февралева И.С., Сысоева Е.П. и др. Молекулярно-генетическая диагностика болезни Гоше I типа. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; №1: 53-55.

18. Лукина К.А. Февралева И.С., Сысоева Е.П. и др. Характеристика генотипов пациентов с болезнью Гоше I типа в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2013; №7: 72-75.

19. Мазырко Е.В., Ростовцев М.В., Коробкин А.В. Болезнь Гоше. Опыт рентгенодиагностики поражения скелета. Медицинская визуализация. 2010; №2: 48-53.

20. Морозов С.В., Труфанова Ю.М., Павлова Т.В. и др Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008; №2: 2-14.

21. Павлова Е.В. Динамика печеночных и костных изменений на фоне комплексной терапии болезни Гоше у детей: дис. … канд. мед. наук:14.00.09. М.; 2003; 144 с.

22. Постановление Правительства РФ от 26.12.2011 № 1155 «О закупках лекарственных препаратов, предназначаемых для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей».

23. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. и др. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике. М.: ФГБУ «ГНИЦПМ»; 2015; 36 с.

24. Сметанина Н.С. Гематологические проявления болезни Гоше. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(2): 53-58.

25. Статистический бюллетень «Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2016 года». Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 2016; Режим доступа: http://www.gks.ru/bgd/regl/B16_111/Main.htm (дата последнего обращения январь 2017 г.)

26. Статистический сборник 2016 год / Департамент мониторинга, анализа, и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и

информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2017. – Режим доступа: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god (дата последнего обращения январь 2017 г.)

27. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г. и др. Особенности мониторинга фиброза и цирроза у детей с хроническими болезнями печени. Педиатрическая фармакология. 2009; №2: 31–34.

28. Чернова Т.О., Дашчян К.А., Сазонова Н.И. и др. Рекомендации Международного общества клинической денситометрии (последняя ревизия 2007 г.) и рекомендуемое применение в клинической и диагностической практике. Медицинская визуализация. 2008; № 6: 83-93.

29. Abrahamov A., Elstein D., Gross-Tsur V et al. Gaucher's disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. Lancet. 1995; 346(8981): 1000-1003.

30. Adar T., Ilan Y., Elstein D, Zimran A. Liver involvement in Gaucher disease - Review and clinical approach. Blood Cells Mol Dis. 2018; 68: 66-73.

31. Aerts J.M., Hollak C., Boot R., Groener A. Biochemistry of glycosphingolipid storage disorders: implications for therapeutic intervention. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2003; 358(1433): 905-914.

32. Aerts J.M., van Breemen M., Bussink A. et al. Biomarkers for lysosomal storage disorders: identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease. Acta Paediatr. 2008; 97: 7-14.

33. Aflaki E., Moaven N., Borger D. et al. Lysosomal storage and impaired autophagy lead to inflammasome activation in Gaucher macrophages. Aging Cell. 2015; 15(1): 77-88.

34. Alfonso P., Aznarez S., Giralt M., Pocovi M., Giraldo P. Mutation analysis and genotype/phenotype relationships of Gaucher disease patients in Spain. J Hum Genet. 2007; 52(5): 391-396.

35. Amaral O., Fortuna A., Lacerda L., Pinto R., Sa Miranda M. Molecular characterisation of type 1 Gaucher disease families and patients: intrafamilial heterogeneity at the clinical level. J Med Genet. 1994; 31(5): 401-404.

36. Andersson H., Kaplan P., Kacena K., Yee J. Eight-Year Clinical Outcomes of Long-Term Enzyme Replacement Therapy for 884 Children With Gaucher Disease Type 1. Pediatrics. 2008; 122(6): 1182-1190.

37. Azuri J., Elstein D., Lahad A. et al. Asymptomatic Gaucher Disease Implications for Large-Scale Screening. Genet Test. 1998; 2(4): 297-299.

38. Baris H., Cohen I., Mistry P. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. Pediatr Endocrinol Rev. 2014; 12(1): 72-81.

39. Barth B., Shanmugavelandy S., Tacelosky D. et al. Gaucher's disease and cancer: a sphingolipid perspective / Critical Reviews in Oncogenesis. 2013; 18(3): 221-234.

40. Barton N., Brady R., Dambrosia J. et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency--macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med. 1991; 324(21): 1464-1470.

41. Barton N., Furbish F., Murray G. et al. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1990; 87(5): 1913-1916.

42. Bennett L., Turcotte K. Eliglustat tartrate for the treatment of adults with type 1 Gaucher disease. Drug Des Devel Ther. 2015; 9: 4639-4647.

43. Bennett L. Mohan Gaucher disease and its treatment options. Annals of Pharmacotherapy. 2013; 47 (9): 1182-1193.

44. Beutler E., Grabowski G. Gaucher disease *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle, eds. New York, NY: McGraw-Hill. 2001; 146, 8ed: 3635-3667.

45. Beutler E., Beutler L., West C. Mutations in the gene encoding cytosolic β-glucosidase in Gaucher disease Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 2004. 144(2): 65-68.

46. Biegstraaten M., van Schaik I., Aerts J. et al. A monozygotic twin pair with highly discordant Gaucher phenotypes. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2011; 46(1): 39-41.

47. Biegstraaten M., Cox T., 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.

48. Bodamer O. Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2010; 160(23-24): 600-604.

49. Bohlega S., Kambouris M., Shahid M. et al. Gaucher disease with oculomotor apraxia and cardiovascular calcification (Gaucher type IIIC). Neurology. 2000; 54(1): 261-261.

50. Bohte A., van Dussen L., Akkerman E. et al. Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. PLoS One. 2013; 8(3): e57507

51. Boot R., Verhoek M., de Fost M. et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. Blood. 2004; 103(1): 33-39.

52. Botross N., Riad A., Viswanathan S. et al. Chronic neuronopathic type of Gaucher's disease with progressive myoclonic epilepsy in the absence of visceromegaly and bone involvement. Scott Med J. 2014; 59(2): 1-6.

53. Boven L., van Meurs M., Boot R. et al. Gaucher Cells Demonstrate a Distinct Macrophage Phenotype and Resemble Alternatively Activated Macrophages. Am J Clin Pathol. 2004; 122(3): 359-369.

54. Brady R., Pentchev P., Gal A. et al. Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency. New England Journal of Medicine. 1974; 291(19): 989-993.

55. 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(2): 167-173.

56. Campeau P., Rafei M., Boivin M. et al. Characterization of Gaucher disease bone marrow mesenchymal stromal cells reveals an altered inflammatory secretome. Blood. 2009; 114(15): 3181-3190.

57. Cassinerio E., Graziadei G., Poggiali E. Gaucher disease: A diagnostic challenge for internists. Eur J Intern Med. 2014; 25(2): 117-124.

58. Chang Y., Huang C., Chen C., Zimmerman R. MRI in acute neuropathic Gaucher's disease. Neuroradiology. 2000; 42(1): 48-50.

59. Charrow J., Andersson H., Kaplan P. et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. J Pediatr. 2004; 144(1): 112-120.

60. Charrow J., Dulisse B., Grabowski G., Weinreb N. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. Clin Genet. 2007; 71(3): 205-211.

61. Charrow J., Andersson H., Kaplan P. et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med. 2000; 160(18): 2835.

62. Chen M., Wang J. Gaucher disease: review of the literature. Arch Pathol Lab Med. 2008; 132(5): 851-853.

63. Chin J., Chan G. , Ryan J. , McCormick P. Spleen stiffness can non-invasively assess resolution of portal hypertension after liver transplantation. Liver International. 2014; 35(2): 518-523.

64. Choy F., Zhang W., Shi H. et al. Gaucher disease among Chinese patients: Review on genotype/phenotype correlation from 29 patients and identification of novel and rare alleles. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2007; 38(3): 287-293.

65. Dahl M., Doyle A., Olsson K. et al. Lentiviral gene therapy using cellular promoters cures type 1 Gaucher disease in mice. Mol Ther. 2015; 23(5): 835-844.

66. Damiano A., Pastores G., Ware J. The health-related quality of life of adults with Gaucher‘s disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. Quality of Life Research. 1998; 7(5): 373-386.

67. Dandana A., Ben Khelifa S., Chahed H. et al. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. Pathobiology. 2016; 83(1): 13-23.

68. Davies E., 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(5): 768-782.

69. de Lédinghen V., Le Bail B., Rebouissoux L. et al. Liver Stiffness Measurement in Children Using FibroScan: Feasibility Study and Comparison With Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index, and Liver Biopsy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007; 45(4): 443-450.

70. Deegan P., Cox T. Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective. Drug Design, Development and Therapy. 2012; 6: 81-106.

71. Deghady A., Marzouk I., El-Shayeb A., Wali Y. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease in children. Pediatr Hematol Oncol. 2006; 23(5): 411-417.

72. 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(8): 1211-1218.

73. Di Rocco M., Andria G., Deodato F. et al Early diagnosis of Gaucher disease in pediatric patients: Proposal for a diagnostic algorithm. Pediatr Blood Cancer. 2014; 61(11): 1905-1909.

74. Di Rocco M., Andria G., Bembi B. et al. Minimal disease activity in Gaucher disease: Criteria for definition. Mol Genet Metab. 2012; 107(3):521-525.

75. 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(8): 1211-1218.

76. Díaz-Font A., Cormand B., Blanco M. et al. Gene rearrangements in the glucocerebrosidase-metaxin region giving rise to disease-causing mutations and polymorphisms. Analysis of 25 Rec NciI alleles in Gaucher disease patients. Hum Genet. 2003; 112: 426-429.

77. Doneda D., Netto C., Moulin C., Schwartz I. Effects of imiglucerase on the growth and metabolism of Gaucher disease type I patients: a systematic review. Nutr Metab (Lond). 2013; 10(1): 34.

78. Enquist I., Nilsson E., Ooka A. et al. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006; 103(37): 13819-13824.

79. Erikson A. Gaucher disease-Norrbottnian type (III). Neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. Acta Paediatr Scand Suppl. 1986; 326: 1–42.

80. Eto Y., Ida H. Clinical and molecular characteristics of Japanese Gaucher disease. Neurochem Res. 1999; 24: 207-211.

81. Faden M., Krakow D., Ezgu F. et al. The Erlenmeyer flask bone deformity in the skeletal dysplasias. American Journal of Medical Genetics Part A. 2009; 149A(6): 1334-1345.

82. Fairley C., Zimran A., Phillips M. et al. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: An analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. J Inherit Metab Dis. 2008; 31(6): 738-744.

83. Ficicioglu C. Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1. Ther Clin Risk Manag. 2008; 4(2): 425-431.

84. Filocamo M., Mazzotti R., Stroppiano M. et al. Analysis of the glucocerebrosidase gene and mutation profile in 144 Italian Gaucher patients. Hum Mutat. 2002; 20(3): 234-235.

85. Fitzpatrick E., Quaglia A., Vimalesvaran S. et al. Transient Elastography Is a Useful Noninvasive Tool for the Evaluation of Fibrosis in Paediatric Chronic Liver Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 56(1): 72-76.

86. Fraquelli M., Giunta M., Pozzi R. et al. Feasibility and reproducibility of spleen transient elastography and its role in combination with liver transient elastography for predicting the severity of chronic viral hepatitis. J Viral Hepat. 2013; 21(2): 90-98.

87. Futerman A., Zimran A. Gaucher Disease. CRC, Taylor&Francis Group, Boca Raton, Fl., USA; 2007; 528 pp.

88. Garcia G., Keeffe E. Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96(11): 3053-3055.

89. Gaucher PCE (1882). *De l'epithelioma primitive de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie [academic thesis]*. Paris, France.

90. Gauer Robert L.; Braun Michael M. Thrombocytopenia. American Family Physician. 2012; 85(6): 612-622.

91. George R., McMahon J., Lytle B., Clark B., Lichtin A. Severe valvular and aortic arch calcification in a patient with Gaucher's disease homozygous for the D409H mutation. Clin Genet. 2002; 59(5): 360-363.

92. Giraldo P., Cenarro A., Alfonso P. et al. Chitotriosidase genotype and plasms activity in patients type 1 Gaucher's disease and their relatives (carriers and non carriers). Haemotologica. 2001; 86(9): 977-984.

93. Giraldo P., Pocovi M., Perez-Calvo J. et al. On the behalf of Spanish Gaucher's Disease Registry Report of the Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. Haematologica. 2000; 85(8): 792-299.

94. Giraldo P., Latre P. Current treatment for Gaucher's disease and new prospects. Medicina Clinica. 2011; 137 (1): 50-54.

95. Giuffrida G., Cappellini M., Carubbi F. et al. Management of bone disease in Gaucher disease type 1: clinical practice. Adv Ther. 2014; 31(12): 1197-1212.

96. Goker-Alpan O. Optimal therapy in Gaucher disease. Ther. Clin. Risk Manag. 2010; 6: 315-323.

97. Goker-Alpan O., Schiffmann R., Park J. et al. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. J Pediatr. 2003; 143(2): 273–276.

98. Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future. Mol Genet Metab. 2011; 104: 438-447.

99. Goldschmidt I., Brauch C., Poynard T., Baumann U. Spleen Stiffness Measurement by Transient Elastography to Diagnose Portal Hypertension in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59(2): 197-203.

100. Grabowski G., Golembo M., Shaaltiel Y. Taliglucerase alfa: an enzyme replacement therapy using plant cell expression technology. Mol Genet Metab. 2014; 112(1): 1-8.

101. Grabowski G. Gaucher disease and other storage disorders. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2012; 8(1): 13-18.

102. Grabowski G., Kolodny E., Weinreb N. Gaucher disease: phenotypic and genetic variation. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID*). New York, NY: McGraw-Hill. Avalabile online. 2014; Chapter 146.1; Accessed 8-6-15.

103. Grabowski G. Gaucher disease: gene frequencies and genotype/phenotype correlations. Genet Test. 1997; 1(1): 5-12.

104. Grabowski G., Horowitz M. Gaucher's disease: molecular, genetic and enzymological aspects. Baillieres Clin Haematol. 1997; 10(4): 635–656.

105. Grabowski G., Andria G., Baldellou A. et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. Eur J Pediatr. 2004; 163(2): 58-66.

106. Grabowski G. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. The Lancet. 2008; 372(9645): 1263-1271.

107. Grabowski G., Zimran A., Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. Am J Hematol. 2015; 90 (1): 12-18.

108. Gupta N., Oppenheim I., Kauvar E. et al. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. Blood Cells Mol. Dis. 2011; 46(1): 75-84.

109. Hadas-Halpern I., Deeb M., Abrahamov A. et al. Gaucher disease: spectrum of sonographic findings in the liver. J Ultrasound Med. 2010; 29(5): 727-733.

110. Hagit N., Cohen I., Mistry P. Gaucher Disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. Pediatr. Endocrinol. Rev. 2014; 12(1): 72-81.

111. Harris C., Taylor D., Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. Neuropediatrics. 1999; 30(6): 289–293.

112. Hassan S., Sidransky E., Tayebi N. The role of epigenetics in lysosomal storage disorders: Uncharted territory. Mol Genet Metab. 2017; 122(3): 10-18.

113. Hayes R., Grinzaid K., Duffey E., Elsas L. The impact of Gaucher disease and its treatment on quality of life. 2nd. Qual Life Res. 1998; 7(6): 521-534.

114. Hermanussen M. Auxology: Studying Human Growth and Development. Ed. Schweizerbart Science Publishers.; 2013; 324 pp.

115. HGMD Gene Result [Электронный ресурс]. URL: https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=GBA (дата обращения: 04. 07. 2018).

116. Hollak C., van Weely S., van Oers M., Aerts J. Marked elevation of plasms chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. J. Clin. Invest. 1994; 93(3): 1288-1292.

117. Hollak C., Hughes D., van Schaik I. et al. Miglustat (Zavesca) in type 1 Gaucher disease: 5-year results of a post-authorisation safety surveillance programme. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 2009; 18(9): 770-777.

118. Horowitz M., Elstein D., Zimran A., Goker-Alpan O. New Directions in Gaucher Disease. Hum Mutat. 2016; 37(11): 1121-1136.

119. Horowitz M., Wilder S., Horowitz Z. et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: Structure and evolution. Genomics. 1989; 4(1): 87-96.

120. Hruska K., LaMarca M., Scott C., Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). Hum. Mutat. 2008; 29(5): 567-583.

121. Huang W., Zhang X., Chen W. Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder. Eur. Rev. Wed. Pharmocol. Sci. 2015; 19(7): 1219-1226.

122. Hughes D., Pastores G. Haemotological manifestations and complications of Gaucher disease. Curr. Opin. Hematol. 2013; 20(1): 41-47.

123. Jeong S., Park S., Kim H. Clinical and genetic characteristics of Korean patients with Gaucher disease. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2011; 46(1): 11-14.

124. Johnson B., Daijnoki A., Bodamer O. Diagnosis of lysosomal storage disorders: Gaucher disease. Curr. Protoc. Hum. Genet. 2014; 14(82): 17.15.1-17.15.6.

125. Kallish S., Kaplan P. A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease. Eur J Pediatr. 2013; 172(1): 39-43.

126. Kaplan P., Baris H., De Meirleir L. et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics. 2013; 172 (4): 447-458.

127. Kaplan P., Andersson H., Kacena K., Yee J. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2006; 160(6): 603-608.

128. Khanna R., Benjamin E., Pellegrino L. et al The pharmacological chaperone isofagomine increases the activity of the Gaucher disease L444P mutant form of beta-glucosidase. FEBS J. 2010; 277(7): 1618-1638.

129. Kingma S., Bodamer O., Wijburg F. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 29(2): 145-157.

130. Koprivica V., Stone D., Park J. et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with Type 1 and Type 3 Gaucher disease. Am J Hum Genet. 2000; 66(6): 1777-1786.

131. Kundson A., Kaplan W. Genetics of the sphingolipidosis. In: Aronson SM, Volk BW, editors. Cerebral sphingolipidoses: a symposium on Tay-Sachs' disease and allied disorders. New York: Academic Press; 1962; 395–411.

132. Kuter D., Mehta A., Hollak C. Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: Clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2013; 51(2): 116-124.

133. Lachmann R., Grant I., Halsall D., Cox T. Twin pairs showing discordance of phenotype in adult Gaucher's disease. QJM. 2004; 97(4): 199-204.

134. Langeveld M., de Fost M., Aerts J. et al. Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. Blood Cells Mol Dis. 2008; 40(3): 428-432.

135. Larsen S., Wilson M., Abe A. et al. Property-based design of a glucosylceramide synthase inhibitor that reduces glucosylceramide in the brain. J Lipid Res. 2012; 53(2): 282-291.

136. Lebel E., Ioscovich A., Itzchaki M. et al.Hip arthroplasty in patients with Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2011; 46(1): 60-65.

137. Lee Y., Poh L., Ida H., Loke K. Type II Gaucher disease: compound heterozygote with RecNciI and L444P mutations. J Trop Pediatr. 2001; 47(2): 115-117.

138. Lutsky K., Tejwani N. Orthopaedic manifestations of Gaucher disease. Bull. NYU Hosp. Jt. Dis. 2007; 65 (1): 37-42.

139. Dahl M., Doyle A., Olsson K. et al. Lentiviral gene therapy using cellular promoters cures type 1 Gaucher disease in mice. Mol Ther. 2015; 23(5): 835-844.

140. Maas M., Hangartner T., Mariani G. et al. Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. Sceletal Radiol. 2008; 37(3): 185-188.

141. Manickam M., Ravanan P., Singh P., Manickam M. In silico identification of genetic variants in glucocerebrosidase (GBA) gene involved in Gaucher's disease using multiple software tools. Front Genet. 2014; 5: 148.

142. Marcucci G., Zimran A., Bembi B. et al. Gaucher disease and bone manifestations. Calcif Tissue Int. 2014; 95(6): 477-494.

143. Masek B., Sims K., Bove C. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. Qual Life Res. 1999; 8(3): 263-268.

144. Mattosova S., Chandoga J., Hlavatá A. et al. Spectrum of GBA mutations in patients with Gaucher disease from Slovakia: identification of five novel mutations. Isr. Med. Assoc. J. 2015; 17(3): 166-170.

145. Meikle P., Hopwood J., Clague A., Carey W. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA. 1999; 281(3): 249-254.

146. Mekinian A., Stirnemann J., Belmatoug N. et al. Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: Mechanisms and progression under treatment. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2012; 49(1): 53-57.

147. Michelakakis H., Moraitou M., Dimitriou E. et al. Homozygosity for the double D409H+H255Q allele in type II Gaucher disease. J Inherit Metab Dis. 2006; 29(4): 591.

148. Mignot C., Gelot A., De Villemeur T. Gaucher disease. Handb Clin Neurol. 2013; 113: 1709-1715.

149. Mignot C., Gelot A., Bessières B. et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. Am J Med Genet A. 2003; 120A(3): 338-344.

150. Miller A., Brown L., Pastores G., Desnick R. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. Clin Genet. 2003; 63(5): 368-376.

151. Mistry P., Weinreb N., Kaplan P. et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: Response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2011; 46(1): 66-72.

152. Mistry P., Cappellini M., Lukina E. et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. Am J Hematol. 2011; 86(1): 110-115.

153. Mistry P., Sadan S., Yang R., Yee J., Yang M. 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(8): 697-701.

154. Mistry P.K. Genetics and diagnosis of Gaucher disease. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2012; 10(6): 7-9.

155. Mistry P., Belmatoug N., vom Dahl S., Giugliani R. Understanding the natural history of Gaucher disease. Am J Hematol. 2015; 90(1): 6-11.

156. Modak D. Type 1 and type 3 Gaucher disease in two siblings in a family: 2 unusual case reports. Mol Genet Metab. 2015; 114(2): 110-122.

157. Morris J. Velaglucerase Alfa for the Management of Type 1 Gaucher Disease. Clin Ther. 2012; 34(2): 259-271.

158. Motta I., Filocamo M., Poggiali E. et al. A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2015; 96(4): 352-359.

159. Nagral A. Gaucher Disease. J. Clin. Exp. Hepatol. – 2014; 4(1): 37-50.

160. Nalysnyk L., Rotella P., Simeone J. et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. Hematology. 2017; 22(2): 65-73.

161. Nobili V., Monti L., Alisi A. et al. Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease. Pediatr Radiol. 2011; 41(10): 1232-1238.

162. Packman W., Wilson T., CrosbieA. Riesner et al Psychological complications of patients with Gaucher disease. J Inherit Metab Dis. 2006; 29(1): 99-105.

163. Pandey M., Grabowski G. Immunological Cells and Functions in Gaucher Disease. Crit. Rev. Oncog. 2014; 18(3): 197-220.

164. Pastores G., Barnett N., Bathan P., Kolodny E. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. J Inherit Metab Dis. 2003; 26(7): 641-645.

165. Pastores G., Patel M., Firooznia H. Bone and joint complications related to Gaucher disease. Curr Rheumatol Rep. 2000; 2(2): 175-180.

166. Pastores G., Weinreb N., Aerts H. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004; 41(4 Suppl 5): 4-14.

167. Patlas M., Hadas-Halpern I., Abrahamov A. et al. Spectrum of abdominal sonographic findings in 103 pediatric patients with Gaucher disease. Eur Radiol. 2002; 12(2): 397-400.

168. Piscaglia F., Marinelli S., Bota S. et al. The role of ultrasound elastographic techniques in chronic liver disease: Current status and future perspectives. Eur J Radiol. 2014; 83(3): 450-455.

169. Poorthuis B., Wevers R., Kleijer W. et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999; 105(1-2): 151–156.

170. Regenboog M., van Kuilenburg A., Verheij J. et al. Hyperferritinemia and iron metabolism in Gaucher disease: Potential pathophysiological implications. Blood Rev. 2016; 30(6): 431-437.

171. Rolfs A., Giese A., Grittner U. et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. PLoS One. 2013; 8(11): e79732.

172. Rosenbloom B., Weinreb N. Gaucher Disease: A Comprehensive Review. Crit Rev Oncog. 2013; 18(3): 163-175.

173. Rosenbloom B.E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry / B.E. Rosenbloom, N.J. Weinreb, A. Zimran et al. // Blood. 2005; 105(12): 4569-4572.

174. Rossi L., Zulian F., Stirnemann J. et al. Bone involvement as presenting sign of pediatric-onset Gaucher disease. Joint Bone Spine. 2011; 78(1): 70-74.

175. Salvioli R., Tatti M., Scarpa S. et al. The N370S (Asn370-->Ser) mutation affects the capacity of glucosylceramidase to interact with anionic phospholipid-containing membranes and saposin C. Biochem J. 2005; 390(Pt 1): 95-103.

176. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J. et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol. 2003; 29(12): 1705-1713.

177. Sawkar A., Cheng W., Beutler E. et al. Chemical chaperones increase the cellular activity of N370S beta-glucosidase: a therapeutic strategy for Gaucher disease. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002; 99(24): 15428-15433.

178. Scott L.J. Eliglustat: A Review in Gaucher Disease Type 1. Drugs. 2015; 75(14): 1669-1678.

179. Shehi B., Bocari G., Vyshka G. et al. Gaucher's Disease in Albanian Children: Casuistics and Treatment Iran. J Pediatr. 2011; 21(1): 1–7.

180. Sibille A., Eng C., Kim S. et al. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type 1: clinical and therapeutic implications. Am. J. Hum. Genet. 1993; 52(6): 1094-1101.

181. Sidransky E., Bottler A., Stubblefield B., Ginns E. DNA mutational analysis of type 1 and type 3 gaucher patients: How well do mutations predict phenotype? Hum Mutat. 1994; 3(1): 25-28.

182. Smith L., Rhead W., Charrow J. et al. Long-term velaglucerase alfa treatment in children with Gaucher disease type 1 naïve to enzyme replacement therapy or previously treated with imiglucerase. Mol Genet Metab. 2016; 117(2): 164-171.

183. Sobreira E., Pires P., Cizmarik M., Grabowski G. Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: A comparison between Brazil and the rest-of-the-world. Mol Genet Metab. 2007; 90(1): 81-86.

184. Spectre G., Roth B., Ronen G. et al. Platelet adhesion defect in type 1 Caucher Disease is associated with a risk of mucosal bleeding. Br. J. Haematol. 2011; 153(3): 372-378.

185. Starzyk K., Richards S., Yee J. et al. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2007; 90(2): 157-163.

186. Stein P., Yang R., Liu J. et al. Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. J Inherit Metab Dis. 2011; 34(2): 429-437.

187. Stein P., Yu H., Jain D., Mistry P. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. Am J Hematol. 2010; 85(7): 472-476.

188. Stirnemann J., Belmatoug N., Camou F. et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci. 2017; 18(2): 1-30.

189. Stone D., Tayebi N., Orvisky E. et al. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. Hum Mutat. 2000; 15(2): 181-188.

190. Stone D., Ginns E., Krasnewich D., Sidransky E. Life-threatening splenic hemorrhage in two patients with Gaucher disease. Am J Hematol. 2000; 64(2): 140-142.

191. Stone D., Carey W., Christodoulou J. et al Type 2 Gaucher disease: the collodion baby phenotype revisited. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000; 82(2): 163-166.

192. Strasberg P., Triggs-Raine B., Warren I. et al. Genotype-phenotype pitfalls in Gaucher disease. J Clin Lab Anal. 1994; 8(4): 228-236.

193. Stroppiano M., Calevo M., Corsolini F. et al. Validity of β-D-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. Clin Biochem. 2014; 47(13-14): 1293-1296.

194. Sun Y., Liou B., Xu Y. et al. Ex vivo and in vivo effects of isofagomine on acid β-glucosidase variants and substrate levels in Gaucher disease. J. Biol. Chem. 2012; 287(6): 4275-4287.

195. Takahashi T., Yoshida Y., Sato W. et al. Enzyme therapy in Gaucher disease type 2: an autopsy case. Tohoku J Exp Med. 1998; 186(2): 143-149.

196. Tamargo R., Velayati A., Goldin E., Sidransky E. The role of saposin C in Gaucher disease. Mol. Genet. Metab. 2012; 106(3): 257-263.

197. Tayebi N., Stubblefield B., Park J. et al. Reciprocal and nonreciprocal recombination at the glucocerebrosidase gene region: implications for complexity in Gaucher disease. Am J Hum Genet. 2003; 72(3): 519-534.

198. Thomas A., Mehta A., Hughes D. Diagnosing Gaucher disease: An on-going need for increased awareness amongst haematologists. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2013; 50(3): 212-217.

199. Thomas A., Mehta A., Hughes D. Gaucher disease: haematological presentations and complications. Br J Haematol. 2014; 165(4): 427-440.

200. Turkia H., Gonzalez D., Barton N. et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. Am J Hematol. 2013; 88(3): 179-184.

201. Tuzun E., Baykan B., Gürses C., Gökyigit A. Longterm follow-up of electroencephalographic and clinical finding of a case with Gaucher's disease type 3a. Seizure. 2000; 9(7): 469-472.

202. Tylki-Szymanska A., Keddache M., Grabowski G. Characterization of neuronopathic Gaucher disease among ethnic Poles. Genet Med. 2006; 8(1): 8-15.

203. Tylki-Szymanska A., Vellodi A., El-Beshlawy A., Cole J., Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. J. Inherit. Metab. Dis. 2010; 33(4): 339-346.

204. Tylki-Szymanska A., Millat G., Maire I., Czartoryska B. Types I and III Gaucher disease in Poland: incidence of the most common mutations and phenotypic manifestations. Eur J Hum Genet. 1996; 4(6): 334-337.

205. Velayati A., Knight M., Stubblefield B. et al. Identification of Recombinant Alleles Using Quantitative Real-Time PCR: Implications for Gaucher Disease. The Journal of Molecular Diagnostics. 2011; 13: 401-405.

206. Vellodi A. Lysosomal storage disorders. Br J Haematol. 2005; 128(4): 413-431.

207. Vellodi A., Bembi B., de Villemeur T. et al. Neuronopathic Gaucher Disease Task Force of the European Working Group on Gaucher Disease. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. J Inherit Metab Dis. 2001; 24(3): 319-327.

208. Vitner E., Vardi A., Cox T., Futerman A. Emerging therapeutic targets for Gaucher disease. Expert Opin Ther Targets. 2015; 19(3): 321-334.

209. Vom Dahl S., Poll L., Di Rocco M. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. Curr Med Res Opin. 2006; 22(6): 1045-1064.

210. vom Dahl S., Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hepatosplenomegaly. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2010; 24(5): 619-628.

211. Wan L., Hsu C., Tsai C. et al. Mutation analysis of Gaucher disease patients in Taiwan: high prevalence of the RecNciI and L444P mutations. Blood Cells Mol Dis. 2006; 36(3): 422-425.

212. Weinreb N., Kaplan P. The history and accomplishments of the ICGG Gaucher registry. Am J Hematol. 2015; 90(1): 2-5.

213. 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(6): 576-588.

214. Weinreb N., Cappellini M., Cox T. et al. A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. Genet Med. 2010; 12(1): 44-51.

215. Weinreb N., Charrow J., Andersson H. 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(2): 112-119.

216. Weinreb N., Deegan P., Kacena K. et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. Am. J. Hematol. 2008; 83(12): 896-900.

217. Weinreb N., Goldblatt J., Villalobos J. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. J. Inherit. Metab. Dis. 2013; 36(3): 543-553.

218. Weinthal J.A. Prognosis of patients with Gaucher disease. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2012; 10(6): 10-11.

219. Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease. N. Engl. J. Med. 2005; 352(10): 1011-1023.

220. Weiss K., Gonzalez A., Lopez G. et al. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. Mol. Genet. Metab. 2015; 114(2): 110-122.

221. Wenstrup R., Kacena K., Kaplan P. et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. J Bone Miner Res. 2007; 22(1): 119-126.

222. Wenstrup R.J. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. Blood. 2004; 104(5): 1253-1257.

223. Wenstrup R., Roca-Espiau M., Weinreb N. et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. Br J Radiol. 2002; 75(1), 2-12.

224. Wine E., Yaniv I., Cohen I. Hyperimmunoglobulinemia in pediatric-onset type 1 Gaucher disease and effects of enzyme replacement therapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2007; 29(7): 451-457.

225. Yang C., Rahimpour S., Lu J. et al. Histone deacetylase inhibitors increase glucocerebrosidase activity in Gaucher disease by modulation of molecular chaperones. Proc Natl Acad Sci USA. 2013; 110(3): 966-971.

226. Zhang C., Stein P., Liu J. et al. Genome-wide association study of N370S homozygous Gaucher disease reveals the candidacy of CLN8 gene as a genetic modifier contributing to extreme phenotypic variation. Am J Hematol. 2012; 87(4): 377-383.

227. Zimran A., Kay A., Gelbart T. et al. Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. Medicine. 1992; 71(6): 337-353.

228. Zimran A. How I treat Gaucher disease. Blood. 2011; 118: 1463-1471.

229. Zimran A., Altarescu G., Elstein D. Pilot study using ambroxol as a pharmacological chaperone in type 1 Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 2013; 50(2): 134-137.

230. Zimran A., Brill-Almon E., Chertkoff R. et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Blood. 2011; 118(22): 5767-5773.

231. Zimran A., Sorge J., Gross E. et al. Prediction of severity of Gaucher's disease by identification of mutations at DNA level. Lancet. 1989; 2(8659): 349-352.

232. Zimran A., Elstein D., Pastores G. et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previouslytreated with imiglucerase. American Journal of Hematology. 2013; 88(3): 172-178.

233. Zimran A., Altarescu G., Elstein D. Screening for Gaucher disease: new challenges. Isr Med Assoc J. 2014; 16(11): 723-724.

234. Zimran A., Altarescu G., Rudensky B. et al. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. Hematology. 2005; 10(2): 151-156.

235. Zuckerman S., Lahad A., Shmueli A. et al. Carrier screening for Gaucher disease: lessons for low-penetrance, treatable diseases. JAMA. 2007; 298(11): 1281-1290.