

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА ДИТЯЧА СПЕЦІАЛІЗОВАНА ЛІКАРНЯ «ОХМАТДИТ»
ГО «ВСЕУКРАЇНСЬКА ОРФАННА МЕТАБОЛІЧНА АКАДЕМІЯ»

ХВОРОБА ГОШЕ

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ
(ОНОВЛЕННЯ)**

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з оновлення клінічної настанови.....	3
Список скорочень.....	5
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	6
Преамбула	8
ВСТУП	9
ДІАГНОСТИКА ХВОРОБИ ГОШЕ.....	11
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ГОШЕ.....	20
МОНІТОРИНГ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ	32
АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ.....	40
Список літератури.....	44
ДОДАТКИ	55

Склад мультидисциплінарної робочої групи з оновлення клінічної настанови

Микичак Ірина Володимирівна	заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Бухановська Тетяна Миколаївна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторнополіклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук;
Воробйова Ольга Володимирівна	провідний науковий співробітник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор (за згодою);
Голота Тетяна Вікторівна	науковий співробітник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», директор центру катамнестичного спостереження державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (за згодою);
Горовенко Наталія Григорівна	член-кореспондент Національної академії медичних наук України, професор, доктор медичних наук, завідувача кафедрою лабораторної та медичної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);
Кирилова Людмила Григорівна	завідувач відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор (за згодою);
Кулеша Тетяна Григорівна	голова Ради Громадської спілки «Орфанні захворювання України» (за згодою);
Ольхович Наталія Вікторівна	завідувач лабораторією медичної генетики Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України;
Пічкур Наталія Олександрівна	провідний науковий співробітник Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Руденко Надія Миколаївна	завідувач кафедри дитячої кардіології та кардіохірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук;

Самоненко Наталія В'ячеславівна Сінчук Наталія Іванівна	завідувачка Центру орфанних захворювань та генної терапії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України; доцент кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кандидат медичних наук;
Трофімов Ігор Петрович	керівник амбулаторної мобільної бригади Центру паліативної допомоги дітям міста Києва комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації) (за згодою);
Фоміна Світлана Петрівна	провідний науковий співробітник державної установи «Інститут нефрології НАМН України», доктор медичних наук, старший науковий співробітник (за згодою);
Царенко Анатолій Володимирович	завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук;
Методологічний супровід та інформаційне забезпечення	
Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом
Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Охотнікова Олена Миколаївна	професор, доктор медичних наук, завідувачка кафедрою педіатрії №1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Березенко Валентина Сергіївна	професор, доктор медичних наук, завідувачка кафедрою педіатрії №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Список скорочень

АПФ	Ангіотензин-перетворюючий фермент
ДЕРА	Двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія
ЕДТА	Етилендіамінтетраоцтова кислота
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛПВШ	Ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	Ліпопротеїди низької щільності
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
МЩКТ	Мінеральна щільність кісткової тканини
НДСЛ	Національна дитяча спеціалізована лікарня
«ОХМАТДИТ»	«ОХМАТДИТ»
ТГСК	Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ТРКФ	Тартрат-резистентна кисла фосфатаза
УЗД	Ультразвукове дослідження
ФЗТ	Ферментна замісна терапія
ХГ	Хвороба Гоше
ЦНС	Центральна нервова система
ВМВ	Bone marrow scoring, Показник інфільтрації кісткового мозку
FDA	Food and Drug Administration, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів, США
GBA	Glucocerebrosidase gene, ген глюкоцереб्रोзидази
MIM	Mendelian Inheritance in Man, фенотипові маркери людини
MN	Множина нормальних значень
QCSI (KBX3)	Quantitative chemical shift imaging, кількісна візуалізація хімічного зсуву

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

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

Окремі положення клінічної настанови, зокрема питання епідеміології, діагностики та лікування доповнені інформацією з наступних джерел:

- ***Intravenous enzyme replacement therapy (ERT) for Gaucher disease. UnitedHealthcare Oxford Clinical Policy (2022).***
- ***Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease. The Belgian Working Group on Gaucher Disease (2016).***
- Тактика ведення дітей з нейронопатичною формою ХГ доповнена даними з ***Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. A. Vellodi, A. Tylki-Szymanska, E. H. Davies, E. Kolodny, B. Bembi, T. Collin-Histed, E. Mengel, A. Erikson, R. Schiffmann (2009).***
- Особливості призначення і контролю лікування пацієнтів з ХГ за кошти державного бюджету викладено в ***Guidelines for the treatment of Gaucher disease through the Life Saving Drugs Program, Department of Health and Aged Care, Australia (2020).***

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

З моменту затвердження наказом МОЗ України від 19.08.2015 № 529 уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хвороба Гоше», розробленого на основі адаптованої клінічної настанови «Хвороба Гоше», відбулось оновлення прототипів (у 2016 та 2017 роках), що лягли в її основу, що, в свою чергу, є підставою для планового перегляду та внесення необхідних змін у медико-технологічні документи з надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Гоше (ХГ).

Зокрема, оновлена інформація стосується діагностичної цінності методів лабораторної діагностики, моніторингу та лікування пацієнтів з хворобою Гоше, а також застосування лікарських засобів для ферментної замісної терапії (ФЗТ) (в тому числі, нових лікарських засобів, зареєстрованих в Україні в 2017 році). Так, аналіз міжнародного досвіду з лікування нейронопатичної форми ХГ показав відсутність ефективності високодозової ФЗТ (120 Од/кг маси тіла кожні 2 тижні) в стабілізації захворювання. Робочою групою включено сучасні дані щодо використання препаратів для проведення ФЗТ, зареєстрованих в Україні станом на 01.07.2022: Imiglucerase, Taliglucerase alfa, Velaglucerase alfa.

Крім того, з метою удосконалення клінічного моніторингу і своєчасної корекції лікування дана клінічна настанова доповнена шкалами визначення стану тяжкості пацієнта за ступенем ушкодження кісткової тканини та центральної нервової системи для оцінки ефективності лікування.

Слід зазначити, що в електронній базі Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» станом на 21.10.2021 року нараховується 76 пацієнти з хворобою Гоше: 25 дітей та 39 дорослих пацієнтів. Серед них з I-м типом – 68 осіб (25 дітей, 43 дорослий), III-м типом – 4 особи (3 дитини, 1 дорослий). II-й (нейропатичний) тип хвороби Гоше було діагностовано у 3 дітей, всі померли у перші роки життя.

З 2006 року 13 жінок з ХГ отримували ФЗТ під час вагітності, у зв'язку з чим є нагальна потреба у формуванні стандартизованих підходів з надання медичної допомоги під час вагітності та пологів.

Підтверджуюча лабораторна діагностика ХГ здійснюється в Центрі орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ». В даний клінічний настанові чітко визначені цінність та достовірність лабораторних методів обстеження, які на сьогодні використовуються в Україні.

Призначення, відміна та зміна дозування ФЗТ пацієнтам з ХГ здійснюється комісійно в установленому порядку згідно з наказом МОЗ України від 19.10.2015 № 683 «Про затвердження складу комісії та підкомісії для визначення необхідності в призначенні, відміні, перерозподілі лікарських засобів та відповідних харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, що закуповуються за рахунок коштів державного бюджету, а також інших джерел, не заборонених законодавством, у тому числі гуманітарної допомоги, громадянам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання» та наказом МОЗ України від 05.02.2015 №50 «Про затвердження Положення про комісію для визначення необхідності в призначенні, відміні, перерозподілі лікарських засобів та відповідних харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, що закуповуються за рахунок коштів державного бюджету, а також інших джерел, не заборонених законодавством, у тому числі гуманітарної допомоги, громадянам, які страждають на рідкісні (орфанні) захворювання».

Преамбула

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

ВСТУП

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

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

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

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

однією з основних причин втоми [38], а тромбоцитопенія збільшує схильність до появи кровотеч (в тому числі часті носові кровотечі) та синців [33].

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

Хвороба Гоше типів II та III має подібний патогенез, що відрізняється, головним чином, за ступенем неврологічної дегенерації – швидкий/гострий перебіг характерний для типу II, хронічний – для типу III. Гостра нейропатична хвороба Гоше (тип II) зустрічається дуже рідко (1:500 000) [17] та є панетнічною. Хворі діти можуть бути здоровими при народженні, але до 2-річного віку проявляються системні та неврологічні ознаки патології (часто набагато раніше), які стрімко посилюються. Більшість дітей помирає в ранньому дитинстві, деякі у внутрішньоутробному періоді, інші – через декілька років [31]. Хвороба Гоше типу III проявляється в ранньому дитинстві, часто має подібні симптоми до типу I та повільно прогресуючий перебіг, що часто призводить до летального наслідку на другому та третьому десятилітті життя. Такі неврологічні ознаки, як горизонтальна окуломоторна апраксія, порушення погляду по вертикальній лінії, аномально повільне стеження за об'єктом та конвергентна косоокість зазвичай проявляються у ранньому дитинстві, але можуть також з'являтися і пізніше. Для хвороби Гоше типу III була розроблена шкала оцінки тяжкості захворювання [18] і виділено щонайменше три підтипи. У пацієнтів з типом IIIa спостерігається прогресуюча неврологічна патологія з міоклонусом та деменцією. Хворі на тип IIIb мають значні вісцеральні та скелетні ураження, подібні до симптомів тяжкого типу I, з наявністю неврологічних ознак (переважно горизонтальний над'ядерний параліч погляду), що можуть з'являтися до або після появи соматичних проявів та симптомів. Кісткова патологія зазвичай представлена у вигляді деформацій грудної клітки та вираженого кіфосколиозу без супутнього кісткового болю чи кісткових кризів [64]. Тип IIIc хвороби Гоше характеризується різноманітними неврологічними ознаками (включаючи гідроцефалію), помутнінням рогівки, кальцифікацією аорти і серцевих клапанів, що призводить до застійної серцевої недостатності та появи аритмій.

Призначення ферментної замісної терапії дітям з хворобою Гоше типів I чи III і наявністю симптомів може запобігти розвитку серйозних,

незворотних соматичних ускладнень (але не неврологічних), які призводять до інвалідизації хворих.

Рекомендації з діагностики та ведення дітей з ненеуропатичною формою хвороби Гоше були оновлені міжнародними експертами з хвороби Гоше кількох медичних спеціальностей, розроблені The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease. May 2016.

ДІАГНОСТИКА ХВОРОБИ ГОШЕ

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

Діти з наявністю симптомів

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

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

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

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

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

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

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

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

За міжнародним класифікатором рідкісних захворювань ORPHANET хвороба Гоше має шифр ORPHA:355.

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

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

Молекулярний аналіз і генетичне консультування

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

Батькам дитини слід запропонувати генетичне консультування лікаря, що має досвід ведення пацієнтів з хворобою Гоше. Якщо діагноз був

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

The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)

Генетичні особливості:

- Ген глюкоцереб्रोзидази (GBA1) розташований на хромосомі 1q21.
- Патогенні варіанти N370S, L444P, 84GG, IVS2+1G>A представляють відповідно 90% мутантних алелей у євреїв-ашкеназі та 50-60% мутантних алелей в осіб з ХГ типу I, які не є євреями. Однак негативний результат скринінгу на ці поширені мутації не виключає ХГ. Тому в разі серйозної підозри рекомендується секвенування всього гену *GBA* [7;8;9].
- Поширеність носійства ХГ в певних популяціях (наприклад, 1/18 в євреїв-ашкеназі) є високою⁵.
- Мутації обумовлюють розподіл ХГ на 3 класи: легкі, середні та тяжкі (нульові) мутації. Тяжкість певного генотипу важко передбачити, а рідкісність деяких мутацій робить кореляцію генотип-фенотип суперечливою.
- При ненейронопатичній ХГ типу I: Мутація N370S була визнана легшою мутацією. У пацієнтів щонайменше з однією алеллю N370S не розвиваються неврологічні симптоми. Пацієнти, гомозиготні за мутацією N370S, мають більш легкий клінічний перебіг, ніж пацієнти, які гетерозиготні за цією мутацією. Були також описані пацієнти з генотипом N370S/N370S, в яких не виникало жодних симптомів.
- В популяції осіб, які не є євреями, поширеність алелі N370S є підвищеною серед португальців та іспанців.
- При нейронопатичній формі ХГ, типу III: мутація c.1448T>C (L444P) найчастіше зустрічається серед шведів. Пацієнти, що мають щонайменше одну патогенну мутацію L444P, піддаються ризику розвитку неврологічних порушень. Гомозиготність за L444P — це генотип, який найчастіше асоціюється з ХГ 2-го типу і являє собою тяжку патологію з ймовірністю неврологічного порушення в дуже молодому віці. Рідкісні генотипи, такі як гомозиготність за D409H та D409H/L444P, також асоціювались з цим фенотипом.
- Гомозиготність за D409H зустрічається рідко та являє собою підтип ХГ 3-го типу [10]. Для цього фенотипу характерні кальцифікація серцевих клапанів, ішемічна хвороба серця, помутніння рогівки та супрануклеарна офтальмоплегія.
- Припущення про тяжкість нульової мутації, наприклад, мутації зі зсувом рамки зчитування або рекомбінантних алелей 84GG,

ґрунтується на тому факті, що у гомозиготних пацієнтів з нульовою мутацією зазвичай розвивається тяжкий фенотип й вони помирають під час пренатального періоду або на початку життя, оскільки гомозиготність, імовірно, не сумісна з виживанням/життям.

- Кореляція генотип/фенотип є не зовсім точною, але характеристика генотипу має певну прогностичну цінність.

- Клінічна варіабельність вираження хвороби серед братів і сестер висвітлює неповне розуміння і може бути пояснена генетичними модифікаторами, однак ця теорія все ще потребує підтвердження.

- Хвороба Паркінсона (ХП) більш поширена у гетерозиготних носіїв мутації в гені GBA порівняно з загальною популяцією. Мутації в гені GBA, окрім N370S, асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ХП [51;53;54;55;56]

- У деяких пацієнтів з дефіцитом сапозину С спостерігалась атипова форма ХГ з нормальною активністю глюкоцереброзидази. У деяких пацієнтів з дефіцитом активатора ферментів були виявлені складні гетерозиготні мутації в гені PSAP [11]

Коментар робочої групи: Відмічено, що 40,4% (61/124) мутантних алелів гена GBA у пацієнтів з хворобою Гоше в Україні мають рідкісні перебудови, які зустрічались в поодиноких випадках. Сумарна частота мажорних мутацій p.N409S та L483P гена GBA в Україні нижча за середньоєвропейську і складає 50,8% (63/124) від усіх ідентифікованих алелів. 12,9% варіантів гена GBA у пацієнтів з хворобою Гоше в Україні становили рекомбінантні алелі, які утворились внаслідок конверсії послідовності функціонального гена і високогомологічного псевдо гена GBAP. Виявлена висока порівняно з даними інших європейських дослідників частота місенс-замін p.R159W та p.G416S (по 4,8%)[1].

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

Початкове обстеження хворих з підтвердженим діагнозом

Ретельна первинна оцінка стану здоров'я має важливе значення для всіх дітей зі встановленим діагнозом хвороби Гоше, навіть якщо патологія знаходиться в досимптомному періоді (Додаток 1). Обстеження включає аналізи крові, визначення об'єму селезінки та печінки, оцінку захворювань кісток.

Аналіз крові

Лабораторні дослідження мають включати розгорнутий аналіз крові, вивчення функції печінки та нирок, визначення рівня інших біомаркерів. Серед можливих аномалій може зустрічатися високий рівень імуноглобулінів [70], низький рівень холестерину, особливо ЛПВЩ [15], збільшений протромбіновий час (спостерігається у 30 % пацієнтів), підвищений рівень біомаркерів (хитотриозидази, CCL18, тартрат-резистентної кислої фосфатази

(ТРКФ) та ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ)). У приблизно 6 % осіб не експресується хітотриозидаза (фермент, що секретують активовані макрофаги, який гідролізує трисахариди, отримані з хітину) через наявність нульової мутації в гені; у деяких частинах світу, наприклад, Тайвані, подібне явище спостерігається приблизно в 30 % серед популяції [8]. Для таких пацієнтів з хворобою Гоше дослідження біомаркерів АПФ та ТРКФ корисно виконувати під час проведення безперервного моніторингу проявів захворювання та вивчення ефективності терапевтичного втручання [8, 34].

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

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

Оцінка селезінки, печінки та кісток

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

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

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

The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)

Таблиця 1. Алгоритм проведення специфічної діагностики хвороби Гоше I типу

	Досліджуваний показник	Метод
Скринінг	Метод «сухої плями крові» (СПК) для вимірювання активності ферменту глюкоцереброзидази Якщо результат DBS негативний, але присутні клінічні симптоми → виконати повторний аналіз на лейкоцитах крові.	Проточна флуориметрія Тандемна мас-спектрометрія
Діагноз	Вимірювання активності ферменту глюкоцереброзидази Визначення мутації генів	В лейкоцитах крові чи фібробластах шкіри
Перебіг хвороби	Активність ферменту хітротриозидази	В лейкоцитах крові

Коментар робочої групи: Метод «сухої плями крові» (СПК) не є підтверджуючим діагноз ХГ лабораторним обстеженням і потребує подальшого лабораторного дослідження з ретельним співставленням клінічних симптомів та лабораторних результатів.

Критерії клінічної класифікації:

Таблиця 2а. Дорослі з хворобою Гоше типу І: критерії клінічної класифікації

Ступінь тяжкості	Легка	Помірна Принаймні один з наступних, але не тяжких, критеріїв	Тяжка Один з наступних критеріїв
Терапія	Динамічне спостереження	30 Од/кг/2 тижні в/в*	60 Од/кг/2 тижні в/в*
Гемоглобін (г/л)	>100	>80-х-<100	<80
Тромбоцити (мм ³)	>100,000	50,000-100,000	<50,000
Розмір печінки (MN**) (волюметрична МРТ чи КТ)	<1,25	1,25-2,5	>2,5
Розмір селезінки (MN**) (волюметрична МРТ чи КТ)	<5	5-15	>15
Ураження скелета		Біль в кістках	Хронічний біль в кістках
Магнітно-резонансна томографія (МРТ) (переважний метод візуалізації)***	Нормальне/незначне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ Кістковий криз
Двохенергетична рентгеновська абсорбціометрія (ДЕРА)	Легка форма остеопенії (МЩКТ: Z-показник не гірше -1,5 SD)	Помірна форма остеопенії (МЩКТ: Z-показник від -1,5 до -2,5 SD)	Остеопороз (МЩКТ: Z-показник гірше -2,5 SD) криз
Оглядова рентгенографія	Деформація кістки за типом конічної колби Ерленмейера	Безсимптомні ділянки аваскулярного некрозу	Аваскулярний некроз (АВН) Патологічні переломи Заміна суглоба(-ів)

Кістковий мозок фракція жиру (F_f) ²³ Метод: КВХЗ****	$F_f > 23\%$ (популяція здорових осіб: $27\% < F_f < 55\%$)	$F_f < 23\%$	$F_f < 23\%$
Хітотриозидаза* ****	$< 15,000$ (або $< 7,500$ у носіїв хітотриозидази)	$> 15,000$ (або $> 7,500$ у носіїв хітотриозидази)	$> 15,000$ (або $> 7,500$ у носіїв хітотриозидази)

* Міжнародно визнані дози одиниць, пероральна терапія: див. далі

** MN: дорівнює нормальному розміру.

*** Ураження скелета за оцінкою МРТ: В (див. Додаток 7)

**** КВХЗ: кількісна візуалізація хімічних зсувів.

Таблиця 2b. Діти (до 18 років) із хворобою Гоше типу I: додаткові критерії для клінічної класифікації

Тяжкість	Без проявів хвороби	3 проявами хвороби	
		Помірна	Тяжка
Терапія	Динамічне спостереження*	60 Од/кг***	60 Од/кг***
Гемоглобін (г/л)	> 100	На 20 г/л нижче від нижньої межі вікової норми	Більше ніж на 30 г/л нижче від менше нижньої межі вікової норми
Тромбоцити ($/\text{мм}^3$)	$> 100,000$	50,000-100,000	$< 50,000$
Розмір печінки MN**	$< 1,25$	1,25-2,5	$> 2,5$
Розмір селезінки MN**	< 5	5-15	> 15
Ураження скелета Симптоми	-	-	(Хронічний) біль у кістках, кістковий криз (зазвичай неправильно діагностується як остеомієліт)
Оглядова	Деформація кістки	Безсимптомні	Аваскулярний

рентгенографія	за типом конічної колби Ерленмейера	ділянки аваскулярного некрозу	некроз (АВН) Патологічні переломи Заміна суглоба(-ів)
Магнітно-резонансна томографія (МРТ) (4-6 років)	Нормальне/незначне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 MPT	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 MPT	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 MPT Кістковий криз
Двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (ДЕРА) (від 4 років, особливо в період статевого дозрівання***)	Легка форма остеопенії (МЦКТ: Z-показник не гірше -1,5 SD)	Помірна форма остеопенії (МЦКТ: Z-показник від -1,5 до -2,5 SD)	Остеопороз (МЦКТ: Z-показник гірше -2,5 SD)
Ріст		Помірне уповільнення росту нижче -1 /вище -2 SD ^{****}	Серйозне уповільнення росту вище -2 SD ^{****}
Хітотриозидаза [°]	<15,000 (або <7,500 у носіїв хітомутації)	>15,000 (або 7,500 у носіїв хітомутації)	>15,000 (або 7,500 у носіїв хітомутації)

* оскільки критерії відшкодування в даний час не дозволяють лікування в цих випадках

** MN: Дорівнює нормальному розміру

*** оскільки збільшення маси кісткової тканини за допомоги ФЗТ є найбільш ефективним у молодих пацієнтів, що передбачає створення терапевтичного вікна для найкращої ефективності у дітей при застосуванні високодозової терапії в цей критичний період, коли зростає пікова мінеральна щільність кісткової тканини.

**** SD: стандартні відхилення від середнього зросту батьків (дівчата = зріст батька - 13 + зріст матері/2; хлопчики = зріст батька + зріст матері +13 см/2)

Таблиця 2с. Дорослі/діти: додаткові клінічні критерії тяжкого ураження, що потребують терапії у високих дозах

Початкове дозування*	Найвищий ризик
	60 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно
Критерії ризику	Наявність одного або кількох із наступних симптомів: ● Симптоматичні захворювання скелету ● Чітке порушення якості життя через хворобу Гоше ● Захворювання серця і легень, включаючи легеневу гіпертензію ● Посттрансфузійна залежність

	● Тяжкі захворювання печінки - Фіброз (ультрасонографія, комп'ютерна томографія, МРТ) - Портальна гіпертензія ● Тяжкі захворювання селезінки - Повторювані й обширні інфаркти - Механічний дискомфорт ● Моноклональні білки у крові або сечі (хоча їх наявність, як і поліклональних білків, часто не пов'язані зі ступенем тяжкості хвороби). Спленектомія може розглядатись як метод виключення поодиноких випадків лімфоми тільки у разі наявності ознак лімфоми у інших місцях або у разі відсутності реакції селезінки на МРТ). ● Будь-які супутні медичні стани, що сприяють подальшому ускладненню хвороби Гоше, або їх ознаки та симптоми
--	--

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

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ГОШЕ

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

Тяжкий ступінь (див. класифікаційну таблицю 2а)	
<u>Можливе коригування дози</u>	<u>Умови</u>
● Поступове підвищення на 30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно. Краще 1 раз на 2 тижні	● Відсутність покращень через 6 місяців після проведення ФЗТ (кожні 2 тижні внутрішньовенно) для некісткових захворювань ● Відсутність значних покращень відсоткового вмісту жиру у кістковому мозку (оцінка QCSI - кількісна візуалізація хімічних зсувів) через 12 місяців після проведення ФЗТ. У пацієнтів, у яких початковий відсотковий вміст жиру становить менше 23 %, цей показник має підвищитись таким чином, щоб принаймні перевищити зазначений рівень. Якщо початкове значення вже є вищим від 23 %, менше підвищення або стабілізація можуть вважатись достатніми. ● Відсутність зниження хітотриозидази або зниження її менше 15 % через 12 місяців після проведення ФЗТ.
● Поступове	● Через 6-12 місяців після оцінювання у пацієнтів,

зниження дози на 30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно або менш часті інфузії: та сама доза кожні 3 тижні протягом 2-3 років, згодом та сама доза кожні 4 тижні*	що не мають тяжких кісткових захворювань, із помітним покращенням гематологічних параметрів і гепатоспленомегалії (КТ або МРТ) У випадках тяжких кісткових захворювань через 5 років і пізніше, якщо під час діагностичного сканування виключили будь-які подальші ускладнення або було виявлено наявність значних уражень кісткової тканини*
<u>Бісфосфонати</u> ** Бісфосфонати внутрішньовенно при тяжких ураженнях кісткової тканини	Призначення бісфосфонатів внутрішньовенно рекомендується після першого року проведення ФЗТ**.
Помірний ступінь (див. класифікаційну таблицю 2а).	
<u>Можливе коригування дози</u> Поступове підвищення дози на 30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно	<u>Умови</u> - Відсутність покращень через 6 місяців після проведення ФЗТ (кожні 2 тижні внутрішньовенно) для некісткових захворювань - Відсутність значних покращень відсоткового вмісту жиру у кістковому мозку (оцінка QCSI) через 12 місяців після проведення ФЗТ. У пацієнтів, у яких початковий відсотковий вміст жиру становить менше 23 %, цей показник має підвищитись таким чином, щоб принаймні перевищити зазначений рівень. Якщо початкове значення вже є вищим від 23 %, менше підвищення або стабілізація можуть вважатись достатніми.
Легкий ступінь (див. класифікаційну таблицю 2а). ФЗТ не проводиться, але ретельний моніторинг є ключовим.	

Коментар робочої групи: З метою покращення якості життя пацієнтів з ХГ можливо змінити кратності інфузії зі застосуванням сумарної дози препарату, після стабілізації основних клінічних та лабораторних показників.

Рекомендоване в настанові *BELGIAN EXPERT OPINION FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF GAUCHER'S DISEASE 2016 року застосування бісфосфонатів в лікуванні тяжкої форми ХГ в Україні не проводилось. Робоча група рекомендує індивідуальний підхід у призначенні бісфосфонатів при тяжкому перебігу ХГ з ураженням кісткової тканини не раніше, ніж через рік від початку ФЗТ. В Україні off label бісфосфонати застосувались при недосконалому остеогенезі (<http://www.mif-ua.com/archive/article/34331>).*

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

Ненейропатичні форми у дітей ¹¹	ТІЖ, ЩО І ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ, із наступними змінами:
Тяжкий ступінь	
60 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно	Для коригування загального важкого уповільнення темпів зростання
Гострі нейропатичні форми	
Існує узгоджена думка щодо відсутності ефективності і лікування цієї групи, за винятком, симптоматичної терапії.	ФЗТ є безуспішним методом лікування неврологічної недостатності, яка трапляється при гострій нейропатичній формі хвороби Гоше.
Хронічні нейропатичні форми	
- (мін.) 60 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно у якості довгострокової тривалої терапії Трансплантація стовбурових клітин із проведенням/без проведення ФЗТ	ФЗТ є ефективним і безпечним методом лікування не неврологічних симптомів при хронічній нейропатичній формі. Ефект ФЗТ на неврологічні симптоми незрозумілий.

Коментар робочої групи: Клінічних досліджень для порівняння ефективності ТСК з іншими методами (ФЗТ чи субстрат-редукуюча терапія) не проводилось. Трансплантація стовбурових клітин використовувалась як заміна загальноприйнятим методам лікування у тяжких випадках при відсутності доступу чи неефективності лікування. Вона добре показала себе при лікуванні нейропатичних форм хвороби Гоше з стабілізацією неврологічних проявів. Але використання ТСК є обмеженою через тяжкість та складність проведення процедури, смертність, ускладнення процедури та відсутність доступних донорів.

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

Ферментна замісна терапія

Результатом ферментної замісної терапії є розщеплення накопиченого глюкозилцераміду та поліпшення або нормалізація вісцеральних, кісткових симптомів і зростання дитини. В більшості літературних джерел описаний ефект ферментної замісної терапії з використанням алглюцерази (Цередаза (Ceredase®), Genzyme Corporation) – глюкоцереброзидази отриманої з людської плаценти, що впливає на макрофаги, і стала доступною в 1991 році – та її рекомбінантного наступника, іміглюцерази (Церезим (Cerezyme®), Genzyme Corporation), яка застосовується з 1994 року. Альтернативна форма рекомбінантної людської глюкоцереброзидази – велаглюцераза альфа (ВПРІВ (VPRIV®), Shireplc) – доступна з 2010 року [22, 71]. Третя

рекомбінантна форма людської глюкоцереброзидази – таліглюцераза альфа (Pfizer/Protalix BioTherapeutics, Inc.) отримала схвалення FDA (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США) в травні 2012 року [72].

Кожній дитині та підлітку з наявністю симптомів хвороби Гоше слід призначати регулярні внутрішньовенні інфузії ферментної замісної терапії. Показання до початку ферментної замісної терапії у дітей з наявністю симптомів (Додаток 3).

Дозу підбирають індивідуально відповідно до клінічного статусу пацієнта та його молекулярних показників. Рекомбінантні ферменти доступні в більш ніж 80 країнах світу, включаючи всю Європу. Оскільки лікування є дуже дорогим, процедури відшкодування витрат, схеми та дози початкового лікування відрізняються у різних регіонах. Під час кожного медичного огляду вимірюють вагу дитини та призначають відповідну кількість одиниць препарату на кілограм маси тіла. Постійна катетеризація вени не потрібна, виключеннями є випадки ускладненого доступу до вени чи виражений страх дитини перед ін'єкцією навіть після попереднього оброблення шкіри місцевим анестетиком, наприклад лідокаїном.

Типовий результат ферментної замісної терапії у дітей демонструє суттєве зменшення розмірів селезінки і печінки, а також регресію анемії та тромбоцитопенії. Дані довготривалого спостереження за 884 дітьми, що залучені до Реєстру пацієнтів з хворобою Гоше (ICGG Gaucher Registry), і які отримували алглюцеразу/іміглюцеразу, показали, що більшість позитивних змін гематологічних показників та приблизно половина покращень органомегалії зафіксовані протягом першого року лікування, при цьому параметри продовжували покращуватися або залишалися на тому ж рівні протягом щонайменше 8 років терапії [1] (Рис. 2 і 3). Даний аналіз також продемонстрував покращення в середніх Z-показниках зросту на 1,9 одиниць протягом 8 років лікування з алглюцеразою/іміглюцеразою [1] (Рис. 4). Графіки на рис. 2, 3 і 4 можна використовувати для оцінки індивідуальної відповіді хворого на терапію за тією ж методикою, що й діаграми росту.

У дітей з хворобою Гоше, що почали отримувати терапію іміглюцеразою в перші десять років життя, спостерігається нормальне статеве дозрівання, в той час як у хворих, що не отримували лікування до настання підліткового віку, статеве дозрівання затримується [1, 39]. Оскільки більшість кісткової маси формується протягом пубертатного періоду та досягає максимуму в 30 років, у пацієнтів з хворобою Гоше, що не отримують лікування, неможливість накопичення максимуму кісткової тканини в критичний віковий період разом з остеонекрозом підвищує ризик появи переломів, у тому числі мікротріщин. Ферментна замісна терапія збільшує мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ), кісткову масу та щільність кортикального шару [1, 11, 22, 51], при цьому найбільш виражене покращення МЩКТ спостерігалось у пацієнтів молодшого віку, що отримували іміглюцеразу [1, 4, 51]. Іміглюцераза також пригнічує

найгостріші кісткові кризи [1] і запобігає появі болю в кістках [20] та переломів [13]. Таким чином, шляхом покращення МІЦКТ та зменшення кісткових криз ферментна замісна терапія може запобігти виникненню таких серйозних скелетних ускладнень, як компресія суглоба чи хребців та переломів.

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

Приблизно у 7 % пацієнтів спостерігалися періодичні побічні реакції під час або через декілька днів після проведення інфузії препарату [5]. Подібні несприятливі реакції гіперчутливості або явища неалергічного походження можна попередити шляхом повільного введення розчину і збільшення часу інфузії та/або попереднього введення антигістамінних препаратів чи кортикостероїдів. Спираючись на багаторічний досвід застосування іміглюцерази, встановлено, що схема введення препарату, яка передбачає початкову повільну швидкість введення із поступовим її зростанням, є профілактикою виникнення побічних реакцій. Як правило, обстеження та первинне лікування дітей з хворобою Гоше проводять в умовах стаціонару, де виконується ретельний моніторинг стану хворих. За відсутності побічних ефектів ферментної замісної терапії через 6-12 місяців в деяких країнах хворим дозволяється проводити подальше лікування вдома. Такий підхід допомагає покращити дотримання лікувального режиму та поліпшити якість життя пацієнтів і їхньої родини. Тривалість госпітальних інфузій необхідно скоригувати в індивідуальному порядку для кожного хворого до переведення його на домашній режим лікування. Якщо протягом 6-12 місяців не виникали побічні реакції, пов'язані з введенням препарату, поява в подальшому антитіл класу IgE мало ймовірна.

Guidelines for the treatment of Gaucher disease through the Life Saving Drugs Program, Department of Health and Aged Care, Australia (2020)

Інфузії в домашніх умовах

Якщо пацієнт бажає отримувати і проведення інфузій іміглюцерази, велаглюцерази і таліглюцерази прийнятне в домашніх умовах, пацієнт повинен одержати не менше 3 інфузій в умовах перебування у госпіталі та бути оціненим лікуючим лікарем, як клінічно стабільний, це означає, що будь-яка реакція, асоційована з інфузією, добре контрольована.

***Коментар робочої групи:** на момент розробки даної клінічної гастанови в Україні не проводиться ФЗТ в домашніх умовах, хоча, враховуючи пандемію COVID-19 та військовий стан, такий підхід був би*

доцільним при дотриманні усіх правил в/венної інфузії та контролю медичними працівниками можливих побічних реакцій.

Intravenous enzyme replacement therapy (ERT) for Gaucher disease. UnitedHealthcare Oxford Clinical Policy (2022)

Іміглюцераза, Велаглюцераза альфа та Таліглюцераза альфа показані для тривалої ферментної замісної терапії (ФЗТ) у дітей та у дорослих з хворобою Гоше 1 типу [1;2;3].

Hughes та інші (2015) опублікували результати довгострокового розширеного дослідження 3 фази лікування пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу Велаглюцеразою альфа [18]. У дослідженні приймали участь 57 пацієнтів (25 пацієнтів з TKT032 trial та 32 пацієнти HGT-GCB-039 trial) віком від 3 до 62 років. Всі пацієнти отримали свої перші три інфузії на сайтах клінічного випробовування. Наступні інфузії пацієнти отримували в альтернативних місцях лікування, за напрямом дослідника, у разі відсутності у них побічних реакцій. Всі пацієнти отримували Велаглюцеразу альфа, кожен другий тиждень внутрішньовенно протягом 1,2-4,8 років у дозі 60 ОД / кг (деякі з пацієнтів потребували зниження дози під час продовження випробування). 19 з 57 хворих закінчили випробування. Інші пацієнти (34) припинили клінічне випробування за рішенням спонсора. Майже у всіх пацієнтів упродовж випробування спостерігались побічні реакції. У 16 з 57 пацієнтів побічні реакції, ймовірно, були пов'язані з лікуванням. З 56 пацієнтів з побічними реакціями тільки у одного пацієнта спостерігалася гіпертензія та головний біль, пов'язаний з інфузією. Шість пацієнтів мали побічні реакції, зв'язані з інфузією. Було зареєстровано 19 серйозних побічних реакцій, включаючи спонтанний аборт у першому триместрі (пацієнт мала історію викиднів та антифосфоліпідний синдром) та один смертельний випадок після судом. Ніяких серйозних побічних реакцій не пов'язували з лікуванням. У одного пацієнта були виявлені IgG антітіла до Велаглюцерази альфа. Середнє збільшення концентрації гемоглобіну склало 2,75 г / дл (26%) у загальній групі Велаглюцерази альфа, і показник збільшення тромбоцитів в середньому становив 120%. У 64% в середньому спостерігалася зменшення об'єму селезінки та у 27% в середньому зменшення об'єму печінки. За результатами обстеження ефективності показників виявлено, що стан хворих покращився в перші 24 місяці та в подальшому підтримувався стабільним. Заключення авторів полягало в тому, що Велаглюцераза альфа є безпечною та толерантною. Проведено мультинаціональне дослідження фази 3 для оцінки ефективності та безпеки подвійного дозування Велаглюцерази альфа у пацієнтів з хворобою Гоше, які раніше отримували лікування. Пацієнти отримували внутрішньовенну інфузію Велаглюцерази альфа у дозі 60 ОД / кг (n = 12) або 45 ОД / кг маси тіла (n = 13) через кожний тиждень протягом 12 місяців [8]. Первинною кінцевою точкою була зміна концентрації гемоглобіну в дозі 60 ОД / кг від базового рівня. Через 12 місяців середня концентрація гемоглобіну

збільшилася з початкового рівня [60 ОД / кг: + 23,3%; +2,43 г / дл ($p < 0,001$); 45 ОД / кг: + 23,8%; +2,44 г / дл ($p < 0,001$)], як і середнє значення тромбоцитів [60 ОД / кг: + 65,9%; $+50,9 \times 10^9 / л$ ($p = 0,002$); 45 ОД / кг: + 66,4%; $+40,9 \times 10^9 / л$ ($p = 0,01$)]. Середній об'єм селезінки знизився з початкового рівня [60 ОД / кг: -50,4%, з 14,0 до 5,8 кратних нормальних (MN)) ($p = 0,003$); 45 ОД / кг: -39,9%, від 14,5 до 9,5 MN ($p = 0,009$)]. Не було виявлено жодних серйозних побічних реакцій. На підставі цього дослідження доведено, що Велаглуцераза альфа, як правило, добре переноситься і ефективна для дорослих та дітей з хворобою Гоше 1 типу. Усі вимірювані параметри демонстрували клінічно значуще поліпшення через 12 місяців.

Ефективність ферментної замісної терапії у дітей із хворобою Гоше 1 типу та 3 типу визначалася у тривалому когортному дослідженні, яке включало перспективні та ретроспективні клінічні дані [16]. Дослідники оцінювали ефективність лікування за віком і генотипом, використовуючи узагальнені лінійні змішані моделі. У цьому дослідженні були зараховані діти ($n = 25$, віком від 1,1 до 15,6 років) з хворобою Гоше (14 дітей з хворобою Гоше 1 типу та 11- з хворобою Гоше 3 типу), які відвідували спеціалізований лікувальний центр в Англії. Взагалом 24 пацієнта отримували ФЗТ (середня тривалість лікування, 5,57 років, діапазон від 0 до 13,7 років). Діти, які отримували лікування, надавали дані до та під час лікування, а дитина, яка не отримувала лікування, надавала анамнестичні дані. Кількість тромбоцитів, гемоглобіну та відсутність / наявність болю в кістках були клінічними показниками, обраними для відображення прогресії захворювання. Дослідники виявили, що тривалість ФЗТ була пов'язана із статистично значущим покращенням кількості тромбоцитів ($p < 0,001$), гемоглобіну ($p < 0,001$) та наявністю болі у кістках ($p = 0,02$). Вони відзначали, що величина впливу на гематологічні параметри була більшою у дітей з хворобою Гоше 3 типу, ніж 1 типу.

Зміна терапії з Іміглуцерази на Велаглуцеразу альфа

Pastores та інші (2014) провели мультицентрове відкрите випробування, яке оцінювало безпеку Велаглуцерази альфа у пацієнтів з хворобою Гоше I типу, які раніше не отримували лікування або отримували лікування Іміглуцеразою. Пацієнти (які раніше лікування не застосовували) отримували внутрішньовенну Велаглуцеразу альфа кожні 2 тижні у дозі 60 ОД / кг, пацієнти, які раніше застосовували Іміглуцеразу- 15-60 U / кг [7]. Результати даних про безпеку включали фізичний огляд, моніторинг життєво важливих ознак, клінічну лабораторну оцінку (гематологія та клінічна хімія), оцінку антитіл до анти-велаглуцерази альфа та моніторинг побічних ефектів. Всього було зараховано 211 пацієнт (у тому числі 6 пацієнтів без попереднього лікування). Серед 205 раніше зареєстрованих пацієнтів 35 (17,1%) зазнали побічних реакцій, які вважаються пов'язаними з досліджуванним препаратом. Серед шести пацієнтів, що не отримували лікування, одна людина мала побічні реакції, які вважалися пов'язаними з

досліджуваним препаратом. Найпоширенішими серед побічних реакцій були головний біль, назофарингіт, нудота та втома. Побічні реакції, пов'язані з інфузією, траплялися у 28 (13,3%) з 211 пацієнтів і зазвичай протягом перших трьох інфузій. Де Ново, нейтралізуючі анти-велаглуцерази альфа-антитіла розвивалися під час лікування у одного (<1,0%) пацієнта, який раніше отримував ферментну замісну терапію та не було у жодного з пацієнтів, які не отримували лікування. Дослідники прийшли до висновку, що наведені дані підтверджують безпечність лікування пацієнтів з хворобою Гоше 1 типу Велаглуцеразою альфа у дозі 60 ОД/ кг ваги кожні 2 тижні, які раніше не отримували ферментну замісну терапію, та показали безпечність переходу пацієнтів від Іміглуцерази до Велаглазерази альфа в тій же дозі. Безпечність Велаглуцерази альфа спостерігається в широкому діапазоні вікових груп пацієнтів та узгоджується з попередніми дослідженнями в контрольних випробуваннях.

Багатоцентрове, відкрите дослідження, проведене протягом 12 місяців, вивчало безпеку та ефективність Велаглуцерази альфа у пацієнтів з хворобою Гоше I типу, які раніше отримували терапію Іміглуцеразою та знаходилися у стабільному стані [9]. Такі пацієнти (n = 40) віком ≥ 2 років були переведені на лікування Велаглуцеразою альфа в дозі, що дорівнювала їх попередній дозі Іміглуцерази. Велаглуцераза альфа вводилася протягом однієї години кожні 2 тижні, як правило, добре переносилася з появою побічних реакцій легкої або середньої тяжкості. Концентрація гемоглобіну, кількість тромбоцитів та об'єм селезінки та печінки залишався стабільним протягом 12 місяців. Дослідники дійшли висновку, що дорослі хворі та діти з хворобою Гоше I типу можуть бути успішно переведені з терапії на терапію Велаглуцеразою альфа.

Ефекти переходу на Велаглуцеразу альфу у групі дорослих пацієнтів з хворобою Гоше I типу, що раніше мали зниження дози, як наслідок дефіциту Іміглуцерази, описані в недавньому документі [9]. Тридцять два пацієнти з двох великих європейських Гоше- центрів перейшли на лікування Велаглуцеразою альфа після 1 до 8,5 місяців зменшення дози Іміглуцерази. Перебіг важливих симптомів хвороби Гоше був досліджений чотири рази: за 1 рік до дефіциту, незадовго до дефіциту, перед переходом на Велаглуцеразу альфа і після закінчення одного року лікування Велаглуцеразою альфа. Ці параметри включали концентрацію гемоглобіну, кількість тромбоцитів, активність хітотріозидази у плазми всіх пацієнтів та об'єм селезінки та печінки (а також зображення фракції жиру кісткового мозку) у 10 хворих. Зменшення кількості тромбоцитів в результаті зменшення дози Іміглуцерази було швидко відновлено при лікуванні Велаглуцеразою альфа. Активність хітотріозидази загалом знизилася після перемикання. 5 з 10 пацієнтів мали збільшення об'єму печінки щонайменше на 10% після шести місяців лікування Велаглуцеразою альфа, що було зворотнім у трьох пацієнтів. Більшість пацієнтів отримували інфузію вдома і не спостерігалось жодних

побічних реакцій. Велаглуцераза альфа є безпечною та ефективною альтернативою для Іміглуцерази.

Коментар робочої групи: У подвійному сліпому рандомізованому багатоцентровому дослідженні (Ari Zimran et al., 2015) безпеки та ефективності застосування 2-х варіантів дозування препарату таліглуцераза альфа (30 од/кг та 60 од/кг) у пацієнтів дитячого віку було продемонстровано покращення в обох групах за основними показниками патологічних проявів хвороби Гоше, включаючи органомегалію та гематологічні розлади, порівняно з вихідним рівнем після 12 місяців лікування. Також спостерігали збільшення зросту, ваги та кісткового віку паралельно з покращенням за пов'язаними з захворюванням біомаркерами — активністю хімотриозидази та CCL18.

Більш детально з дослідженням можна ознайомитись за наступним посиланням:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079979614001193?via%3Dihub>.

У дослідженні (Gregory M. Pastores et al., 2014) оцінки безпеки та ефективності переходу на таліглуцеразу альфа у дорослих та педіатричних пацієнтів з ХГ, які отримували іміглуцеразу принаймні в останні 2 роки, жодних серйозних небажаних явищ виявлено не було, стан пацієнтів за основними параметрами захворювання залишався клінічно стабільним.

Більш детально з дослідженням можна ознайомитись за наступним посиланням:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079979614000552>

Guidelines for the treatment of Gaucher disease through the Life Saving Drugs Program, Department of Health and Aged Care, Australia (2020)

Вибір лікування

Лікуючий лікар може пропонувати найбільш відповідні препарати для лікування пацієнта.

Усі пацієнти, які ініціюють лікування лікарським засобом(ЛЗ), або перейшли на інший ЛЗ по державній програмі, повинні залишатись на тих же ЛЗ щонайменше на період 12 місяців, доки не з'являться клінічні свідчення тривалого клінічного погіршення або значних побічних реакцій.

Коментар робочої групи: Вважаємо, що Іміглуцераза, Велаглуцераза альфа та Таліглуцераза альфа можуть застосовуватись для тривалої ферментної замісної терапії у дітей та у дорослих з хворобою Гоше 1 типу. Заміна одного препарату на інший при проведенні ФЗТ є недоцільною у разі досягнення терапевтичних цілей при умові адекватного дозування та при відсутності побічних реакцій.

Лікування гострого кісткового кризу

Кісткові кризи можуть спричиняти сильний біль, який триває протягом декількох тижнів та часто є стійким до дії інтенсивної терапії наркотичними препаратами. Діагноз встановлюється на основі даних МРТ [16] або сканування кісток з технецієм [41]. Застосування високих доз перорального преднізолону 1 г/м^2 протягом двох днів з подальшим призначенням менших доз цього препарату дозволяє полегшити біль протягом декількох годин [14]; така терапія не має довгострокових побічних ефектів [16]. Нестероїдні протизапальні препарати можна призначати для лікування неспецифічного болю. Під час гострого кризу рентгенограми зазвичай є неінформативними, але через декілька тижнів на них можуть спостерігатися періостальні реакції [14].

***Коментар робочої групи:** В зв'язку з обмеженістю ресурсного забезпечення сканування кісток з технецієм в Україні не здійснюється.*

Лікування пацієнтів з нейропатичною формою захворювання

Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. A. Vellodi, A. Tylki-Szymanska, E. H. Davies, E. Kolodny, B. Bembi, T. Collin-Histed, E. Mengel, A. Erikson, R. Schiffmann (2009)

«Нейронопатичні» форми є найбільш рідкісними варіантами хвороби Гоше (ХГ), згідно з оцінками їхня частота становить < 1 на 100 000 живих новонароджених [3]. Нейронопатичні форми, подібно до інших варіантів ХГ, є панетнічними, хоча особливо високу поширеність ураження нервової системи серед пацієнтів з ХГ було задокументовано в Північній Швеції [9], в Польщі [23] та серед арабської популяції Джаніну [1].

При веденні пацієнтів з нейронопатичною хворобою Гоше (НХГ) виникають значні труднощі. Особливо неясною залишається роль ферментозамісної терапії (ФЗТ). У 2001 році Європейською робочою групою з вивчення хвороби Гоше (EWGGD) була сформована Спеціальна група з вивчення нейронопатичної форми хвороби Гоше, метою якої була розробка рекомендацій з ведення пацієнтів з НХГ. Відповідні рекомендації були розроблені та опубліковані, а наявні проблеми були описані раніше [25].

З часом стало зрозуміло, що потрібно переглянути дані, отримані в Європі та в інших частинах світу, і у випадку необхідності оновити рекомендації. В результаті літературного пошуку було виявлено три дослідження, проведені від 2001 року, в рамках яких вивчався ефект ФЗТ на прогресування неврологічних проявів захворювання. Спеціальний акцент був зроблений на ефективність ФЗТ у високому дозуванні стосовно прогресування неврологічних проявів захворювання. Як правило, «високим дозуванням» прийнято вважати дозування 120 одиниць/кг або більше кожні 2 тижні.

Goker-Alpan з колегами провели дослідження, в яке було включено 32 пацієнти, за результатами якого не було відзначено будь-якого ефекту ФЗТ на прогресування неврологічних проявів захворювання. Проте, тільки два пацієнти отримували терапію в дозуванні 120 одиниць/кг на 2 тижні [13]. Erikson з колегами повідомили про результати застосування ФЗТ у 8 пацієнтів з Норботтена [11]. Жоден з цих пацієнтів не отримував ФЗТ у високому дозуванні.

Davies з колегами повідомили про результати спостереження за 55 пацієнтами в Європі. Більшість пацієнтів були гомозиготами з мутацією гена L444P. Всі вони отримували ФЗТ. Тим не менше, при цьому відзначалась суттєва варіабельність в дозуванні ФЗТ, а також нерівномірний розподіл факторів ризику. Так, найстарші пацієнти отримували терапію в найнижчому дозуванні і у декількох пацієнтів була проведена тотальна спленектомія, в той час як серед наймолодших пацієнтів відзначалась висока частка гетерозиготності, вони отримували терапію у високому дозуванні і у дуже малої кількості була проведена спленектомія. Така гетерогенність значною мірою утруднювала аналіз. Тим не менше, проведення деяких обстежень було можливим. Стан у старших пацієнтів залишався відносно стабільним, незважаючи на традиційне дозування ФЗТ (60 одиниць/кг на 2 тижні). Як правило, у старших/дорослих пацієнтів захворювання було легким, чим можна пояснити даний «стабільний» статус [22]. В молодших пацієнтів не відзначалось чіткого ефекту ФЗТ у високому дозуванні на неврологічні наслідки захворювання. Тим не менше, період спостереження у багатьох пацієнтів був занадто коротким, щоб дозволити зробити належні висновки [6].

На підставі доступних даних висновки для даної групи був зроблений таким, що немає доказових даних, які б свідчили про те, що ФЗТ у високому дозуванні запобігає або сповільнює прогресування неврологічних проявів захворювання в цих пацієнтів. У зв'язку з цим рекомендації стосовно дозування ФЗТ повинні бути переглянуті. Разом з тим це могло б стати також гарною можливістю переглянути і, у випадку необхідності, оновити інші рекомендації, що стосуються ведення пацієнтів.

В таблиці 5 представлені рекомендації щодо лікування НХГ, розроблене Спеціальною групою. Вони були розроблені на підставі наступних доказових даних:

- При ХГ, як ненеуронопатичній, так і нейронопатичній формі, ФЗТ продемонструвала відмінний профіль безпеки.
- Існують чіткі доказові дані, які свідчать про те, що у більшості пацієнтів ФЗТ сприяє полегшенню системних проявів захворювання (таких як порушення структури скелета, вісцеромегалія, відхилення від норми з боку системи крові) при не нейронопатичній формі захворювання, а також при хронічній НХГ, покращуючи при цьому якість життя.

- Разом з тим немає доказових даних, які свідчили б про те, що ФЗТ призводить до регресії, стабілізації або сповільнення прогресування неврологічних порушень.
- У пацієнтів зі встановленою гострою формою НХГ ефект ФЗТ на прогресуюче погіршення перебігу захворювання є незначним. Вона тільки призводить до подовження болю та страждання [4;8;10;20].
- Існують доказові дані [9;17], що при хронічній НХГ тотальна спленектомія асоціюється з підвищенням ступеня тяжкості захворювання та збільшенням рівня прогресування неврологічних порушень та уражень кісток [9] і/або ризиком виникнення інфекції та можливим зниженням відповіді на ФЗТ [5]. У зв'язку з цим тотальну спленектомію потрібно уникати, наскільки це можливо. Тим не менше, в поодиноких випадках вона може бути необхідною з метою покращення відповіді на терапію [16]. В такій ситуації ми рекомендуємо проведення часткової спленектомії замість тотальної спленектомії [2].

Таблиця 5. Рекомендації щодо лікування

• На даний час лікуванням вибору є ферментозамісна терапія (ФЗТ) макрофаго-націленою рекомбінантною людською глюкоцереброзидазою (препарат Церезим виробництва компанії «Джензайм Корпорейшн», Кембридж, штат Массачусетс, США).
• У дітей з хронічною формою нейронопатичної хвороби Гоше (НХГ) ФЗТ повинна бути розпочата якнайшвидше після встановлення діагнозу у стартовому дозуванні 60 од/кг маси тіла кожні 2 тижні.
• Час від часу може виникати необхідність у підвищенні дозування з метою контролю вісцеральних проявів хвороби, наприклад, при прогресуванні гепатоспленомегалії, загостренні захворювання легень або при наявності системних симптомів неясного генезу, таких як загальне нездужання або підвищена дратівливість, що супроводжуються значущими змінами рівнів біомаркерів, зокрема хітотріозидази. Разом з тим дозування не повинно бути нижчим 60 од/кг на 2 тижні.
• У дорослих пацієнтів дозування 30-60 од/кг на 2 тижні повинно бути достатнім, оскільки при такому дозуванні було продемонстровано стабільність стану внутрішніх органів.
• ФЗТ не може бути рекомендована для пацієнтів з гострою формою НХГ. Лікування таких дітей повинно бути таким, як при тяжкому, швидкопрогресуючому неврологічному захворюванні у немовлят та дітей раннього віку. Крім того, відповідним чином повинні лікуватись порушення, притаманні для ураження стовбура головного мозку, зокрема тяжкий ларингоспазм, порушення функції ковтання та дихання. Ми усвідомлюємо, що це є важливим питанням, проте детальний опис даного лікування не охоплюється цією статтею. При «проміжній» формі [13] лікування можна випробовувати, якщо немає чітких даних про те,

що це є швидко прогресуюче неврологічне захворювання. Тим не менше, як тільки з'являються відповідні доказові дані, таке лікування потрібно припинити.

- Лікування дорослих пацієнтів також є критичним. У таких пацієнтів відзначається тенденція не тільки до значущого ураження внутрішніх органів, а також до виникнення проблем, асоційованих з хронічною прогресивною неврологічною дисфункцією. Тим не менше, дана тема, хоч і є важливою, але знову ж таки не охоплюється цією статтею.
- Спленектомія є протипоказаною, за винятком невідкладних станів, наприклад, при розриві селезінки або тяжкій тромбоцитопенії, що вимагає трансфузії тромбоцитарної маси або може призвести до загрозової для життя внутрішньої кровотечі. В таких випадках потрібно розглянути можливість проведення часткової, а не тотальної, спленектомії. Всі такі пацієнти повинні отримувати таке лікування, яке вони б отримували після тотальної спленектомії, наприклад, введення вакцини для профілактики пневмококової інфекції, профілактичне застосування пеніциліну. Спленектомія збільшеної, але функціонально неспроможної селезінки показана у рідкісних випадках, коли системне захворювання не відповідає на ФЗТ у високому дозуванні та коли всі інші можливі причини резистентності до ФЗТ виключені.

Цілі терапії та стабілізація в умовах лікування:

The Belgian Working Group on Gaucher Diseases, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)

Лікування хвороби Гоше має добре описані в кількох керівництвах терапевтичні цілі.

Були розглянуті різні настанови, які стали основою терапевтичних цілей, описаних нижче. (Дивись додаток 4; 5).

МОНІТОРИНГ ПРОГРЕСУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

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

В Додатку 2 представлені рекомендовані початкові та контрольні методи дослідження пацієнтів, що отримують та не отримують лікування.

Моніторинг дітей, що мають симптоми захворювання

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

Дослідження внутрішніх органів

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

Оцінка кісток скелету

Патологія кісток може спричинити виражені клінічні прояви захворювання та призвести до довгострокової інвалідності хворого [26]. Ступінь кісткової патології не завжди корелює зі збільшенням селезінки/печінки, анемією чи тромбоцитопенією. Таким чином, оцінка скелету є обов'язковою для виконання незалежно від залучення в патологічний процес інших систем організму. Діти та підлітки віком 10-20 років, які не отримують лікування, мають більш тяжке захворювання кісток [38] та меншу щільність кісткової тканини у порівнянні з дітьми молодшого віку [59], що відображає прогресуючий характер нелікованої хвороби в дитинстві. Хоч і не у всіх дітей спостерігається остеонекроз, остеопенія та/або кісткові кризи, ці прояви хвороби можуть мати серйозні довгострокові наслідки, наприклад, компресія суглобів, переломи і хронічний біль. Спленектомія, яку широко застосовували до появи ферментної замісної терапії, має побічний ефект – погіршення стану кісткової патології через зростання накопичення макрофагів, хемокінів та цитокінів [2].

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

Загалом рентгенівські промені не достатньо чутливі для проведення моніторингу прогресування хвороби, зміни відображаються занадто пізно.

При регулярному застосуванні пацієнт отримує надмірну дозу іонізуючого випромінювання.

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

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

Моніторинг стану здоров'я дітей з асимптомним перебігом хвороби Гоше

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

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

Коментар робочої групи: Рідні сибси пацієнтів з встановленим діагнозом ХГ повинні проходити медичне обстеження щонайменше 1 раз на рік, особливо при невстановленому генотипі, для виявлення перших клінічних проявів і своєчасного розгляду питання про необхідність лікування.

Оцінка внутрішніх органів та скелету

Для моніторингу органомегалії у дітей з асимптомним перебігом захворювання доцільно використовувати метод УЗД, але тільки до моменту, коли внаслідок клінічного погіршення розглядається необхідність призначення ферментної замісної терапії. МРТ кісток слід виконувати кожні 12-24 місяці (якщо можливо), іноді для практичної зручності дослідження проводиться під седацією. Частота ДЕРА – кожні 12 місяців, особливо за відсутності МРТ (Додаток 9).

Моніторинг нейропатичної форми хвороби Гоше

Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. A. Vellodi, A. Tylki-Szymanska, E. H. Davies, E. Kolodny, B. Bembi, T. Collin-Histed, E. Mengel, A. Erikson, R. Schiffmann (2009)

У наступних групах повинно бути виконане повне ініціальне неврологічне обстеження:

A. Всі пацієнти із вперше діагностованою ХГ.

B. Особливу увагу потрібно приділити пацієнтам з ХГ, у яких є один або більше з наступних факторів ризику розвитку НХГ:

- Рідний брат або сестра пацієнта з підтвердженим діагнозом НХГ.
- Генотипи «високого ризику», в тому числі L444P/L444P, D409H/D409H або L444P/D409H. Генотипи повинні бути підтверджені прямим секвенуванням ДНК, особливо у випадках підозри на наявність алельних генів L444P. При визначенні поліморфізму довжини рестрикційного фрагменту не можна відрізнити алельний ген L444P з транслокацією Т→С від алельного гена L444R з транслокацією Т→G [24]. На відміну від алельного гена L444P алельний ген L444R не асоційований з нейропатичною хворобою. Крім того, комплекс рекомбінантних алельних генів, що включає L444P, може бути виявлений тільки за допомогою секвенування.

- Розвиток тяжкої системної ХГ у віці ≤ 2 років.

Відповідний неврологічний моніторинг повинен здійснюватися на регулярній основі у всіх наведених вище групах, незалежно від того, було чи не було виявлено неврологічні порушення при ініціальному обстеженні, оскільки вони можуть виявлятися пізніше.

У Таблицях 6 та 7 представлено оновлені Спеціальною групою рекомендовані протоколи ініціального неврологічного обстеження (Таблиця 6) та подальшого неврологічного моніторингу (Таблиця 7). Вони представлені у вигляді мінімальних клінічних протоколів, в яких здійснена спроба включити загальнодоступні, ефективні та економічні методики, але

при цьому отримати найбільшу можливу кількість клінічно важливих даних. Враховуючи попередній досвід, з метою ефективного моніторингу таких пацієнтів необхідне відповідне та ретельне обстеження згідно з алгоритмом.

Таблиця 6. Мінімальний клінічний протокол ініціального обстеження на предмет первинних неврологічних порушень при ХГ

1. Клінічне обстеження

- Неврологічне обстеження, бажано проведене неврологом з досвідом роботи з пацієнтами з нейронопатичною формою ХГ.
- Дослідження руху очей, бажано проведене нейроофтальмологом або неврологом. Мінімальне обстеження включає викликання повторних горизонтальних саккад максимальної амплітуди, що повинно бути здійснено в лежачому положенні, з порівнянням зі здоровою особою. Бажано додатково провести об'єктивне дослідження, наприклад, ДС-електроокулографію, оскільки при одному тільки клінічному обстеженні часто пропускаються повільні саккади чи параліч погляду [14].
- Додаткове нейроофтальмологічне дослідження, в тому числі офтальмоскопія.
- Вимірювання периферичного слуху (електроакустична емісія у малих дітей, тональна аудіометрія у старших пацієнтів).

2. Візуалізація головного мозку

- Перевага надається магнітно-резонансній томографії (МРТ), але якщо МРТ недоступна, тоді може бути проведена комп'ютерна томографія (КТ). У дуже хворих дітей повинні братись до уваги ризики анестезії і сканування повинно бути відкладене до того часу, коли дитина буде клінічно стабільною.

3. Нейрофізіологічне дослідження

- Електроенцефалографія (ЕЕГ).

4. Нейропсихометрія

- Відповідні до віку результати дослідження повинні бути оцінені кваліфікованим психологом. Може виникнути потреба у відтермінуванні дослідження, особливо у малих дітей, до того часу, коли загальний стан здоров'я пацієнта буде в достатньо задовільному стані для можливості проведення ефективної оцінки. Використовуватись повинні широко доступні протоколи, такі як Шкала Векслера для визначення рівня інтелекту у дітей[®] – 4-та британська версія (WISC-IVUK), за винятком випадків, коли вони є непридатними з мовних або культурних міркувань. Може виникати потреба в проведенні специфічних досліджень, наприклад, дослідження мови, пам'яті, візуально-просторових навиків і т. д. Такі дослідження повинні бути пристосовані до особливостей кожної окремої дитини.

Таблиця 7. Мінімальний клінічний протокол неврологічного контрольного обстеження при ХГ

1. Клінічне обстеження

- Неврологічне обстеження: кожні 3 місяці впродовж першого року та кожні 6 місяців – в подальшому. Неврологічне обстеження включає оцінку за Шкалою для визначення ступеня тяжкості НХГ [7] з метою моніторингу змін. У пацієнтів підліткового та дорослого віку, стан яких є стабільним, проведення неврологічного обстеження один раз на рік може бути достатнім.
- Якщо на момент ініціального обстеження рух очних яблук вважався нормальним або якщо результат був двохзначним (часто відзначається у дуже малих або хворих дітей), тоді дане дослідження потрібно повторити.
- Додаткове нейроофтальмологічне обстеження: тільки за наявності клінічних показань, наприклад, у випадку паралічу шостої пари черепно-мозкових нервів.
- Оцінка периферичного слуху (аудиометрія або електроакустична емісія, в залежності від віку, як зазначено вище): оцінка тенденції кожні 2-3 роки.

2. Візуалізація головного мозку

- Тільки за наявності клінічних показань. Повинен братись до уваги ризик анестезії. Виключення можна зробити для пацієнтів з алельним геном D409H. У таких пацієнтів може бути ризик гідроцефалії [15;21], у зв'язку з чим сканування повинно проводитись на регулярній основі.

3. Нейрофізіологічне дослідження

- ЕЕГ: тільки при клінічних показаннях, наприклад, за наявності епілептичних нападів. У випадку підозри на міоклонус, може виникнути необхідність у проведенні телеметрії.
- Визначення швидкості проведення нервового імпульсу: тільки при клінічних показаннях, за наявності таких симптомів, як відчуття свербіння, оніміння, поколювання.

4. Нейропсихометрія

- У щорічних обстеженнях, як правило, немає необхідності, оскільки вони вимагають багато часу. Ми пропонуємо наступне: обстеження при поступленні в школу, потім – при переході з початкової школи в середню школу, і потім – при вступі в коледж / вищий навчальний заклад. Використовуватись повинні шкали, що відповідають певному віку.

Корисним інструментом є затверджена модифікована шкала тяжкості захворювання, що дозволяє відстежити клінічний перебіг патології [19].

Модифікована шкала для визначення ступеня тяжкості захворювання (mSST)

Параліч погляду	Норма (хоча є малоймовірною при даному діагнозі)	0
-----------------	--	---

Офтальмологічне обстеження	Горизонтальні саккади відсутні, вертикальні саккади наявні	0,5
	Горизонтальні саккади та вертикальні саккади відсутні	1
	Норма	0
	Параліч черепно-мозкового нерва (з попередньою корекцією або без неї)	1
Епілепсія	Параліч черепно-мозкового нерва (повторне виникнення незважаючи на хірургічну корекцію)	2
	Відсутність епілептичних нападів	0
	Епілептичні напади, які не вимагають призначення протисудомних препаратів	3
	Епілептичні напади, які контролюються прийомом протисудомних препаратів	4
Вік на момент першого епілептичного нападу	Епілептичні напади, які вимагають призначення комбінованої терапії або які є резистентними до протисудомних препаратів	5
	Менше 5 років	3
	5-10 років	2
	10-15 років	1
Розвиток / когнітивна здатність	16 років та більше або відсутність епілептичних нападів	0
	Норма	0
	Порушення легкого ступеня (IQ менше 85 або еквівалентно)	1
	Порушення середнього ступеня (IQ 50-57 або еквівалентно)	2
Атаксія при ходьбі	Порушення тяжкого ступеня (зниження більш ніж на половину від норми, характерної для наявного хронологічного віку)	3
	Норма, атаксія проявляється тільки при тандемній ходьбі	0
	Атаксія при ходьбі по прямій лінії, здатність ходити без допомоги	1
	Здатність ходити тільки з допомогою	2
Мозочковий тремор	Нездатність ходити	3
	Відсутність інтенційного тремору	0
	Інтенційний тремор без порушення функції	0,5
	Інтенційний тремор з вираженим порушенням функції	2
Пірамідні порушення	Нормальний тонус м'язів з підвищенням рефлексів	0
	Легке або помірне підвищення тону м'язів та рефлексів	2
	Підвищення тону м'язів та рефлексів з клонусом, незалежно від того, є він нестійким чи стійким	3
	Тяжка спастичність м'язів з нездатністю ходити	5
Екстрапірамідні порушення	Норма	0
	Варіабельність тону та пози без порушення функції на фоні терапії або без терапії	1
	Варіабельність тону та пози з порушенням функції, незважаючи на терапію	2

	Виражена ригідність м'язів з відсутністю ефекту / мінімальним ефектом від терапії	3
Утруднення ковтання / оральна бульбарна функція	Нормальна функція	0
	Дисфагія легкого ступеня (надмірна слинотеча))	1
	Дисфагія помірного ступеня (ризик аспірації, потреба в модифікації харчування)	2
	Дисфагія тяжкого ступеня (потреба в харчуванні, що не здійснюється через рот)	3
Мова	Норма (а також діти, які ще є занадто малими, щоб говорити)	0
	Дизартрія легкого та середнього ступеня, що порушує сприйняття мови стороннім слухачем	1
	Дизартрія тяжкого ступеня, що призводить до несприйняття більшої частини мови близькою людиною та стороннім слухачем	2
	Анартрія (нездатність говорити)	3
Форма хребта	Норма	0
	Легкий кіфоз, проте збережена гнучкість та немає потреби в фіксації	1
	Помірний кіфоз, який частково корегується за допомогою фіксації	2
	Тяжкий кіфоз, який не корегується за допомогою фіксації або вимагає проведення хірургічного втручання	3
Всього		36

Вагітність

Intravenous enzyme replacement therapy (ERT) for Gaucher disease. UnitedHealthcare Oxford Clinical Policy (2022)

З метою оцінки перебігу вагітності у жінок з ХГ, які отримували Велаглуцеразу альфа, з 2004 року були зібрані результати з шести мультинаціональних клінічних центрів [17].

Загалом, 25 вагітностей (середній термін вагітності – 2,7 місяців, середній термін на ФЗТ- 31,2 місяці) було зареєстровано у 21 жінки (середній вік 32,0 років). У першому триместрі стався аборт у двох жінок (вперше вагітних) та у однієї жінки, яка вже мала вагітності. Народжуваність склала 84% (середній вік гестації, 39,7 тижнів). Середня вага у дітей при народженні становила 3234,4 г, за шкалою Апгар понад 9 балів. У 18 пацієнток пологи були фізіологічні. У двох пацієнток проводився кесарів розтин у зв'язку з ендопротезуванням кульшових суглобів, у третьої-повторний кесарів розтин

Дев'ять пацієнток отримали місцеву аналгезію / анестезію. Післяпологові ускладнення були рідкими, спостерігався один випадок післяпологової (плацентарної) кровотечі. Середні показники гемоглобіну та тромбоцитів під час вагітності поліпшувалися (9,45% та 26,0%, відповідно). Опираючись на дані спостереження, зібраних протягом приблизно 8 років,

було зроблено висновок, що Велаглуцераза альфа безпечна для зачаття та вагітності з гарними результатами матерів та новонароджених.

Коментар робочої групи: Найбільші спостереження щодо вагітності під час проведення ФЗТ наведені при застосуванні іміглуцерази (416 вагітностей у 247 жінок) проводилися в дослідженні Ari Zimran et al.(2009). Не було отримано доказів будь-якого несприятливого впливу іміглуцерази на плід або немовлят, яких годують грудьми матері, які приймають альглуцеразу та/або іміглуцеразу.

Більш детально з дослідженням можна ознайомитись за наступним посиланням:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1079979609001053>

В Україні, за даними клінічної бази пацієнтів з ХГ I типу, 5 жінок репродуктивного віку, під час проведення ФЗТ препаратом іміглуцераза, завагітніли та успішно завершили вагітності народженням 8 здорових дітей. Доза препарату становила від 30 до 60 Од/кг. Вагітність перебігала без ускладнень. Жодних побічних реакцій, пов'язаних з ФЗТ в період вагітності та пологів не зафіксовано.

Дані фармакологічного нагляду показують, що Іміглуцераза та Велаглуцераза альфа безпечні для зачаття та вагітності, добре переносяться у вагітних жінок і немає ніяких доказів побічних ефектів, пов'язаних з вагітністю. Дійсно, ФЗТ може знадобитися, по-перше, для боротьби з хворобою, оскільки ХГ може загостритись під час вагітності, а по-друге, попередити тромбоцитопенію, яка може бути загрозливою під час вагітності або пологів і протипоказана для епідуральної анестезії. Дані щодо безпечного використання Таліглуцерази альфа під час вагітності обмежено.

АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

The Belgian Working Group on Gaucher Diseases, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)

СРТ: Субстрат-редукційна терапія (пероральна):

Міглустат

Іміновий цукор W-бутилдезоксйориміцин, міглустат, інгібітор глюкоцеребозидсинтази, перший етап біологічного синтезу гліколіпідів, був передвісником пероральних субстратних інгібіторів для лікування ХГ, що було вперше запропоновано Radin в 1976 році. Хоча клінічні випробування показали суттєвий вплив на основні показники захворювання, проблематичний профіль безпеки обумовив відносно вузькі показання до застосування, коли Європейське агентство лікарських засобів затвердило міглустат (Завеска, Актеліон) для лікування пацієнтів з легкою та помірною ХГ, які не є підходящими кандидатами для ФЗТ (2002 р.), а FDA — для

пацієнтів, для яких ФЗТ не є підходящим варіантом лікування (2003 р.). Тим не менш, за відсутності інших методів, здатних впливати на неврологічні особливості, цей засіб для СРТ має потенціал для перетину гематоенцефалічного бар'єру і розглядається як прототип терапевтичного ведіння нейронопатичних форм хвороби. Крім того, препарат застосовується перорально, що усуває багато незручностей внутрішньовенної ФЗТ. На жаль, в клінічному випробуванні міглустату при ГХ 3-го типу не вдалося досягти неврологічних переваг. Через низьку ефективність препарату у пацієнтів з ХГ 1-го типу (у порівнянні з ФЗТ) в поєднанні з більш високою частотою побічних ефектів (шлунково-кишкових, неврологічних) цей препарат більше не призначають у Бельгії. Компанія «Актеліон» просуває цей препарат для застосування в лікуванні іншої лізосомної хвороби накопичення — хвороби Німана-Піка типу С.

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2022 лікарський засіб міглустат в Україні не зареєстровано.

Елігустат, Церделга®:

Нещодавно розпочались клінічні випробування СРТ фази 3. Елігустат (Джензайм Корп) — це керамідний аналог субстрату (на відміну від фрагмента глюкози, як у міглустаті) з кращим профілем безпеки та більш високою активністю, ніж у міглустаті. 2-річні результати випробування фази 2 показали різке покращення ключових клінічних показників у 20 з 24 пацієнтів з ХГ 1-го типу. Таке покращення також було продемонстроване в рандомізованому клінічному випробуванні фази 3 ENGAGE. Незважаючи на те, що цей пероральний засіб для СРТ, імовірно, отримає реєстраційне посвідчення (очікується отримання задовільних даних з безпеки), він вимагатиме довгострокового досвіду застосування (довшого, ніж для ФЗТ) через складний метаболізм цитохрому Р450, що ускладнює використання деяких ліків. Важливо відзначити, що елігустат не перетинає гематоенцефалічний бар'єр, отже, не має додаткових переваг у лікуванні ХГ 3-го типу.

Інформація стосовно пероральної терапії елігустатом (персональне спілкування з компанією «Джензайм/Санофі»):

Перед початком терапії елігустатом (Церделга®) пацієнти повинні пройти генотипування щодо CYP2D6 для визначення стану метаболізму CYP2D6. Його буде виконувати лабораторія LabCorp, Мехелен, Бельгія, а фінансує цю послугу компанія «Джензайм/Санофі». На CYP2D6 базується визначення дози препарату.

Показання до застосування:

Елігустат призначений для довгострокової терапії дорослих пацієнтів із хворобою Гоше 1-го типу (ХГ 1), які є повільними метаболізаторами (ПМ), середніми метаболізаторами (СМ) або швидкими метаболізаторами (ШМ) CYP2D6.

Коментар робочої групи: Станом на 01.07.2022 лікарський засіб еліглустат в Україні не зареєстровано.

Генна терапія: на етапі дослідження.

Терапія фармакологічними шаперонами:

Терапія фармакологічними шаперонами (ФС) — це нова стратегія збільшення залишкової активності шляхом стабілізації неправильно скомпонованих мутантних білків, запобігання деградації в проеозомах, пов'язаній з ендоплазматичним ретикулумом, та забезпечення міграції до лізосом. Цей підхід особливо корисний для пацієнтів з ХГ, оскільки навіть помірне збільшення залишкової глюкоцереброзидази має бути достатнім для пом'якшення фенотипу. Більше того, ці маленькі молекули повинні мати здатність перетинати гематоенцефалічний бар'єр. Першим шапероном, що використовувався у клінічному дослідженні, був ізофагомін у тартрат (Амікус Терапевтікс), але випробування фази 2 не досягли кінцевих точок і подальша розробка була припинена.

Другим шапероном є амброксолу гідрохлорид (ЕксСАР Корпорейшн), який 30 років тому був розроблений в якості муколітичного засобу (Мукосолван, Берінгер Інгельхайм) і доступний без рецепту в багатьох країнах. А. Zimran використовував Амброксол за межами зареєстрованих показань у 12 осіб з помірно вираженою ХГ 1-го типу в 2009 році, при цьому лише 2 пацієнта з найменшою масою тіла досягли позитивних результатів, що свідчить про необхідність застосування більш високих доз. Отже, перш ніж розглядати потенціал амброксолу в лікуванні легкої форми ХГ 1-го типу необхідно провести формальні клінічні випробування, що використовують більш високі дози. Шаперони можуть бути найкращим перспективним варіантом як у поєднанні з ФЗТ, так і в якості методу підтримуючого лікування. Сподіваємося, що серед цих малих молекул буде хоча б одна, яка пом'якшить нейропатичні особливості [79].

Інші методи лікування:

Ортопедична хірургія, включаючи протезування, ад'ювантні препарати (біль, остеопороз), фізіотерапія, психотерапія, протиепілептичне лікування, трансплантація печінки, хірургічна операція на серці — заміна клапана, препарати для лікування легеневої гіпертензії, гематологія/онкологія, онкологія, акушерство, ендокринологія.

Цей перелік вказує на те, що хвороба Гоше є серйозним багатофакторним захворюванням і пацієнтів, які страждають на ХГ, необхідно лікувати в тісній співпраці з довідковим центром, в штаті якого є багатопрофільна група.

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

Список літератури

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

1. Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J (2008) Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 122:1182–1190
2. Ashkenazi A, Zaizov R, Matoth Y (1986) Effect of splenectomy on destructive bone changes in children with chronic (Type I) Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 145:138–141
3. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, Harris CM, Kaplan P, McHugh K, Mengel E, Vellodi A (2004) Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 163:67–75
4. Bembi B, Ciana G, Mengel E, Terk MR, Martini C, Wenstrup RJ (2002) Bone complications in children with Gaucher disease. *Br J Radiol* 75(Suppl 1):A37–A44
5. Beutler E, Grabowski G (2006) Gaucher disease. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 3635–3668
6. Bodamer OA, Hung C (2010) Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* 160:600–604
7. Bove KE, Daugherty C, Grabowski GA (1995) Pathological findings in Gaucher disease type 2 patients following enzyme therapy. *Hum Pathol* 26:1040–1045
8. Chang KL, Hwu WL, Yeh HY, Lee NC, Chien YH (2009) CCL18 as an alternative marker in Gaucher and Niemann-Pick disease with chitotriosidase deficiency. *Blood Cells Mol Dis* 44:38–40
9. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ (2004) Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 144:112–120
10. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ, Zimran A (2000) The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 160:2835–2843
11. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ (2007) The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 71:205–211
12. Cohen IJ (2003) Gaucher's disease. *Haema* 6:262–263
13. Cohen IJ, Katz K, Kornreich L, Horev G, Frish A, Zaizov R (1998) Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crises in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 24:296–302
14. Cohen IJ, Kornreich L, Mekhmandarov S, Katz K, Zaizov R (1996) Effective treatment of painful bone crises in type I gaucher's disease with high dose prednisolone. *Arch Dis Child* 75:218–222
15. Cohen IJ, Yaniv I, Baris H (2010) Diagnosis of severe type 1 Gaucher's disease before irreversible damage occurs: is HDL cholesterol the answer? *Br J Haematol* 150:118–119
16. Cohen IJ, Zaizov R (1998) Reply to a commentary By Elstein et al. On the paper by Cohen, Ij Et Al - *Bcmd* 24–296–302, 1998. *Blood Cells Mol Dis* 24:306–308
17. Cox TM, Schofield JP (1997) Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clin Haematol* 10:657–689
18. Davies EH, Mengel E, Tylki-Szymanska A, Kleinotiene G, Reinke J, Vellodi A (2011) Four-year follow-up of chronic neuronopathic Gaucher disease in Europeans using a modified severity scoring tool. *J Inherit Metab Dis* 34:1053–1059

19. Davies EH, Mengel E, Tylki-Szymanska A, Kleinotiene G, Reinke J, Vellodi A (2011) Four-year follow-up of chronic neuronopathic Gaucher disease in Europeans using a modified severity scoring tool. *J Inherit Metab Dis*
20. El-Beshlawy A, Ragab L, Youssry I, Yakout K, El-Kiki H, Eid K, Mansour IM, Abd El-Hamid S, Yang M, Mistry PK (2006) Enzyme replacement therapy and bony changes in Egyptian paediatric Gaucher disease patients. *J Inherit Metab Dis* 29:92–98
21. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A (2000) Withdrawal of enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Br J Haematol* 110:488–492
22. Elstein D, Cohn GM, Wang N, Djordjevic M, Brutaru C, Zimran A (2011) Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 46:119–123
23. Enquist IB, Nilsson E, Ooka A, Mansson JE, Olsson K, Ehinger M, Brady RO, Richter J, Karlsson S (2006) Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:13819–13824
24. Erikson A (2001) Remaining problems in the management of patients with Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 24(Suppl 2):122–126, discussion 187–128
25. Goker-Alpan O, Lopez G, Vithayathil J, Davis J, Hallett M, Sidransky E (2008) The spectrum of parkinsonian manifestations associated with glucocerebrosidase mutations. *Arch Neurol* 65:1353–1357
26. Grabowski G, Beutler E (2010) Gaucher disease. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W et al (eds) *The online metabolic and molecular basis of inherited diseases* (www.omim.org). McGraw-Hill, New York
27. Grabowski G, Kolodny E, Weinreb N, Rosenbloom B, Prakash-Cheng A, Kaplan P, Charrow J, Pastores G, Mistry P (2006) Gaucher disease: phenotypic and genetic variation. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W et al (eds) *The online metabolic and molecular basis of inherited diseases* (www.omim.org). McGraw-Hill, New York
28. Grabowski GA (2008) Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 372:1263–1271
29. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Harris CM, Kaplan P, Mengel E, Pocovi M, Vellodi A (2004) Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 163:58–66
30. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, Parker C, Schiffmann R, Hill SC, Brady RO (1995) Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 122:33–39
31. Gupta N, Oppenheim IM, Kauvar EF, Tayebi N, Sidransky E (2011) Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis* 46:75–84
32. Hollak CE, Hughes D, van Schaik IN, Schwierin B, Bembi B (2009) Miglustat (Zavesca) in type 1 Gaucher disease: 5-year results of a post-authorisation safety surveillance programme. *Pharmacoeconomics Drug Saf* 18:770–777
33. Hollak CE, Levi M, Berends F, Aerts JM, van Oers MH (1997) Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *Br J Haematol* 96:470–476
34. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM (1994) Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 93:1288–1292
35. Horowitz M, Pasmanik-Chor M, Borochoy Z, Falik-Zaccai T, Heldmann K, Carmi R, Parvari R, Beit-Or H, Goldman B, Peleg L, Levy-Lahad E, Renbaum P, Legum S, Shomrat R, Yeger H, Benbenisti D, Navon R, Dror V, Shohat M, Magal N, Navot N, Eyal N (1998) Prevalence of glucocerebrosidase mutations in the Israeli Ashkenazi Jewish population. *Hum Mutat* 12:240–244

36. Hruska KS, Goker-Alpan O, Sidransky E (2006) Gaucher disease and the synucleinopathies. *J Biomed Biotechnol* 2006:78549
37. Jeong SY, Park SJ, Kim HJ (2011) Clinical and genetic characteristics of Korean patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 46:11–14
38. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD (2006) The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160:603–608
39. Kaplan P, Mazur A, Manor O, Charrow J, Esplin J, Gribble TJ, Wappner RS, Wisch JS, Weinreb NJ (1996) Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. *J Pediatr* 129:149–153
40. Katz K, Cohen IJ, Ziv N, Grunebaum M, Zaizov R, Yosipovitch Z (1987) Fractures in children who have Gaucher disease. *J Bone Joint Surg Am* 69:1361–1370
41. Katz K, Mechlis-Frish S, Cohen IJ, Horev G, Zaizov R, Lubin E (1991) Bone scans in the diagnosis of bone crisis in patients who have Gaucher disease. *J Bone Joint Surg Am* 73:513–517
42. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, Pertzalan A, Laron Z, Galatzer A, Phillip M, Yaniv Y, Cohen IJ (2000) Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J* 2:158–163
43. Kim EY, Hong YB, Lai Z, Kim HJ, Cho YH, Brady RO, Jung SC (2004) Expression and secretion of human glucocerebrosidase mediated by recombinant lentivirus vectors in vitro and in vivo: implications for gene therapy of Gaucher disease. *Biochem Biophys Res Commun* 318:381–390
44. Kraoua I, Sedel F, Caillaud C, Froissart R, Stirnemann J, Chaurand G, Flodrops H, Tari S, Gourfinkel-An I, Mathieu S, Belmatoug N, Billette de Villemeur T, Mignot C (2011) A French experience of type 3 Gaucher disease: phenotypic diversity and neurological outcome of 10 patients. *Brain Dev* 33:131–139
45. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, Phillips M, Pastores GM, Rosenthal DI, Kaper M, Singh T, Puga AC, Bonate PL, Peterschmitt MJ (2010) A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood* 116:893–899
46. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, Phillips M, Pastores GM, Kamath RS, Rosenthal DI, Kaper M, Singh T, Puga AC, Peterschmitt MJ (2010) Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood* 116:4095–4098
47. Maas M, Hangartner T, Mariani G, McHugh K, Moore S, Grabowski GA, Kaplan P, Vellodi A, Yee J, Steinbach L (2008) Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol* 37:185–188
48. Maas M, van Kuijk C, Stoker J, Hollak CE, Akkerman EM, Aerts JF, den Heeten GJ (2003) Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging—initial experience. *Radiology* 229:554–561
49. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF (1999) Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama* 281:249–254
50. Mistry PK, Liu J, Yang M, Nottoli T, McGrath J, Jain D, Zhang K, Keutzer J, Chuang WL, Mehal WZ, Zhao H, Lin A, Mane S, Liu X, Peng YZ, Li JH, Agrawal M, Zhu LL, Blair HC, Robinson LJ, Iqbal J, Sun L, Zaidi M (2010) Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:19473–19478

51. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T (2011) Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis* 46:66–72
52. Moore SG, Dawson KL (1990) Red and yellow marrow in the femur: age-related changes in appearance at MR imaging. *Radiology* 175:219–223
53. Muller KB, Rodrigues MD, Pereira VG, Martins AM, D'Almeida V (2010) Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples—a Brazilian experience. *Diagn Pathol* 5:65
54. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, Grabowski GA, Mistry PK, Tylki-Szymanska A (2004) Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 41:4-14
55. Pena AH, Kaplan P, Ganesh J, Clevac E, Marie Cahill A (2009) Partial splenic embolization in a child with Gaucher disease, massive splenomegaly and severe thrombocytopenia. *Pediatr Radiol* 39:1006-1009
56. Poll LW, Koch JA, Willers R, Aerts H, Scherer A, Haussinger D, Modder U, vom Dahl S (2002) Correlation of bone marrow re-sponse with hematological, biochemical, and visceral responses to enzyme replacement therapy of nonneuronopathic (type 1) Gaucher disease in 30 adult patients. *Blood Cells Mol Dis* 28:209-220
57. Prows CA, Sanchez N, Daugherty C, Grabowski GA (1997) Gaucher disease: enzyme therapy in the acute neuronopathic variant. *Am J Med Genet* 71:16-21
58. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, Erhart M, Bruil J, Duer W, Auquier P, Power M, Abel T, Czemy L, Mazur J, Czimbalmo A, Tountas Y, Hagquist C, Kilroe J, Kidscreen Group E (2005) KIDSCREEN-52 quality-of-life measure for children and adolescents. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 5:353-364
59. Robertson PL, Maas M, Goldblatt J (2007) Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. *AJR Am J Roentgenol* 188:1521-1528
60. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ, Dambrosia JM, Xavier RJ, McKusick KA, Rosen BR, Baker J, Niklason LT, Hill SC et al (1995) Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 96:629-637
61. Rozenberg R, Araujo FT, Fox DC, Aranda P, Nonino A, Micheletti C, Martins AM, Cravo R, Sobreira E, Pereira LV (2006) High frequency of mutation G377S in Brazilian type 3 Gaucher disease patients. *Braz J Med Biol Res* 39:1171-1179
62. Sidransky E (2005) Gaucher disease and parkinsonism. *Mol Genet Metab* 84:302-304
63. Stirnemann J, Belmatoug N, Vincent C, Fain O, Fantin B, Mentre F (2010) Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis Res Ther* 12:R156
64. Tylki-Szymanska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E (2010) Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inherit Metab Dis* 33:339-346
65. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M (2005) The PedsQL as a pediatric patient-reported outcome: reliability and validity of the PedsQL Measurement Model in 25,000 children. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 5:705-719
66. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, Mengel E, Erikson A, Schiffmann R (2009) Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 32:660-664
67. Waitches G, Zawin JK, Poznanski AK (1994) Sequence and rate of bone marrow conversion in the femora of children as seen on MR imaging: are accepted standards accurate? *AJR Am J Roentgenol* 162:1399-1406

68. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Zimran A (2002) 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* 113:112–119
69. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, Hangartner TN (2007) Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 22:119–126
70. Wine E, Yaniv I, Cohen IJ (2007) Hyperimmunoglobulinemia in pediatric-onset type 1 Gaucher disease and effects of enzyme replacement therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 29:451–457
71. Zimran A, Altarescu G, Philips M, Attias D, Jmoudiak M, Deeb M, Wang N, Bhirangi K, Cohn GM, Elstein D (2010) Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 115:4651–4656
72. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Munoz ET, Solorio-Meza SE, Amato D, Duran G, Giona F, Heitner R, Rosenbaum H, Giraldo P, Mehta A, Park G, Phillips M, Elstein D, Altarescu G, Szeleifer M, Hashmueli S, Aviezer D (2011) Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 118:5767–5773
73. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, Zevin S, Hadas-Halpern I, Bar-Ziv Y, Foldes J, Schwartz AJ, Abrahamov A (1995) Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. *Lancet* 345:1479–1480
74. Zuckerman S, Lahad A, Zimran A, Levy-Lahad E, Sagi M (2008) Attitudes of couples identified through screening as carriers of Gaucher disease type 1. *Clin Genet* 74:566–570

Джерело: The Belgian Working Group on Gaucher Diseases, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016):

1. Beutler E, Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver C, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 3635–3668.
2. Brady RO, Kanfer JN, Bradley RM, Shapiro D. Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase-cleaving enzyme in Gaucher's disease. *J Clin Invest* 1966;45 (7): 1112–1115
3. Rolfs A et al. Epidemiologic data in M. Gaucher disease in the Caucasian population-usage of a simple ELISA-detection based PCR-format for the screening of the most frequent mutations. *Biotechniques* 2000.
4. Goldblatt J. Type I Gaucher disease. *J Med Genet* 1988; 25(6):415–418
5. Zimran A, Gelbart T, Westwood B, Grabowski GA, Beutler E. High frequency of the Gaucher disease mutation at nucleotide 1226 among Ashkenazi Jews. *Am J Hum Genet* 1991 Oct; 49(4):855–859
6. Charrow J et al. The Gaucher registry-demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Int Med* 2000 Oct 9; 160:2835–2843
7. LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008 May;29(5):567–83.
8. GM Pastores and DA Hughes. Gaucher disease. *GeneReviews*.
9. PK Mistry, MD Cappellini, E Lukina, H Ozsan, SM Pascual, H Rosenbaum, MH Solano, Z Spigelman, J Villarrubia, NP Watman and G Masse. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol* 2011; 86 (1): 110–115.
10. 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*. 2001 May;59(5):360–3.
11. Tytki-Szymanska, A., Czartoryska, B., Vanier, M.-T., Poorthuis, B. J. M. H., Groener,

- J. A. E., Lugowska, A., Millat, G., Vaccaro, A. M., Jurkiewicz, E. Non neuronopathic Gaucher disease due to saposin C deficiency. *Clin. Genet* 2007; 72(6): 538-542.
- 12.CE Hollak, S van Weely, M H van Oers, and J M Aerts. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest.* 1994 Mar; 93(3): 1288–1292.
- 13.van Dussen L1, Hendriks EJ, Groener JE, Boot RG, Hollak CE, Aerts JM. Value of plasma chitotriosidase to assess non-neuronopathic Gaucher disease severity and progression in the era of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Nov;37(6):991-1001
- 14.G Marcucci, A Zimran, B Bembi et al Gaucher Disease and Bone Manifestations. *Calcif Tissue Int* 2014; 95: 477-49
- 15.A Ahmadieh et al. Gaucher disease with jawbone involvement: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2014; 8:360
- 16.Mikosch P, Kohlfurst S, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Lind P, Mehta AB, Hughes DA. Is there a role for scintigraphic imaging of bone manifestations in Gaucher disease? *Nuklearmedizin* 2008; 47:239-247
- 17.A Nagral. Gaucher Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2014; 4(1): 37-50
- 18.S vom Dahl, L Poll, M di Rocco et al. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Current medical research and opinions* 2006; 22 (6): 1045-1064
- 19.LW Poll et al. Whole body MRI in type 1 Gaucher patients. *Evaluation of Skeletal Involvement. Blood Cells Mol Dis* 2010;doi:10.1016/j.bcmd.2010.10.005
- 20.O Goker-Alpan. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: Past, present and future. *Mol Genet Metab* 2011; 104(4): 438-447
- 21.Deegan P, Pavlova A, Tindall J et al. Osseous Manifestations of Adult Gaucher Disease in the Era of Enzyme Replacement Therapy. *Medicine* 2011; 90: 52-60
- 22.A Khan, T Hangartner, NJ Weinreb et al. Risk factors for fractures and avascular osteonecrosis in type 1 Gaucher disease: a study from the International Collaborative Gaucher Group Gaucher registry. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1839-1848
- 23.Maas M., van Kuijk C., Stoker J., et al. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging (Dixon QCSI) is a valid parameter. *Am J Radiol* 2002; 179:961-965
- 24.L Van Dussen, EM Akkerman, CEM Hollak. Evaluation of an imaging biomarker, Dixon quantitative chemical shift imaging, in Gaucher disease: lessons learned. *J Inher Metab Dis* 2014; 37 (6): 1003-1011
- 25.Kaplan P et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Ped* 2013; 172:447-458
- 26.Kallish S et al. A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease. *Eur J Ped* 2013; 172:39-43
- 27.Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014; 17:225-42. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.003
- 28.Kauli R et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J* 2000; 2:158-163
- 29.Andersson H et al. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008; 112:1182-11930.
- Mistry PK et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescent and adults. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46:66-72
- 31.Giuffrida et al. Management of bone disease in Gaucher Disease type 1: clinical practice. *Adv Ther* 2014; 31:1197-1212

32. Crabtree NJ, Arabi A, Bachrach LK, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the revised 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014; 17:225-42. doi: 10.1016/j.jocd.2014.01.003
33. Lachmann RH, Wight DG, Lomas DJ, Fisher NC, Schofield JP, et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *QJM* 2000; 93: 237-244.
34. Breiden-Langen CM, Buchsel R, Brambs HJ, Oehlert M, Matern S. Coincidence of Gaucher disease with primary hepatocellular carcinoma. *Leber Magen Darm* 1991; 21: 126, 129-130.
35. de Fost M., vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36: 53-58.;
36. Erjavec Z, Hollak CE, de Vries EG (1999) Hepatocellular carcinoma in a patient with Gaucher disease on enzyme supplementation therapy. *Ann Oncol* 10: 243. ; Lee RE. The pathology of Gaucher disease. *Prog Clin Biol Res* 1999; 95: 177-217.
37. Taddei TH, Kacena KA, Yang M, Yang R, Malhotra A, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol* 2009; 84: 208-214.
38. Xu R, Mistry P, McKenna G, Emre S, Schiano T, et al. Hepatocellular carcinoma in type 1 Gaucher disease: a case report with review of the literature. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 226-229.
39. Zimran A, Liphshitz I, Barchana M, Abrahamov A, Elstein D. Incidence of malignancies among patients with type I Gaucher disease from a single referral clinic. *Blood Cells Mol Dis* 2005. 34: 197-200.
40. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-835.
41. Huwart L, Sempoux C, Vicaud E, Salameh N, Annet L, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 135: 3240.
42. Bohte AE, van Dussen L, Akkerman EM, Nederveen AJ, Sinkus R, Jansen PL, Stoker J, Hollak CE. Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. *PLoS One*. 2013;8(3):e57507.
43. F Santamaria, G Parenti et al. Pulmonary manifestations of Gaucher disease: an increased risk for L444P homozygotes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 PT1): 985-989.
44. E Kerem, D Elstein et al. Pulmonary function abnormalities in type I Gaucher disease. *Eur Respir J* 1996; 9(2): 340-345. N Kaydin, N. Karabulut et al. Pulmonary involvement in adult Gaucher's disease: high resolution CT appearance. *British Journal of Radiology* 1997; 70(93): 93-95;
46. G Pastores, A Miller. Pulmonary hypertension in Gaucher's Disease. *Lancet* 1998; 352 (9127): 580;
47. D Elstein, MW Klutstein et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet* 1998; 351(9115): 1544-1546;
48. G Amir, N Ron. Pulmonary pathology in Gaucher's disease. *Human Pathology* 1999; 30(6): 666-670;
49. Goitein, D Elstein et al. Lung involvement and enzyme replacement therapy in Gaucher's disease. *Qjm* 2000; 94(8): 407-415;
50. P Mistry, S. Sirrs et al. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Genet Metab* 2002; 77 (1-2): 91
51. Rosenbloom B, Balwani M, Bronstein JM et al. The incidence of parkinsonism in patients with type 1 Gaucher disease. Data from the ICGG Gaucher registry. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46: 95-102

52. Biegstraaten M, Mengel E, Marodi L et al. Peripheral neuropathy in adult type 1 Gaucher disease: a 2-year prospective observational study. *Brain* 2010; 133: 2909-2919
53. Sidransky E, Lopez G. The link between GBA gene and parkinsonism. *Lancet Neurol* 2012; 11: 986-998
54. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 1651-1661
55. Gan-Or AZI, Kilariski LL, Bar-Shira et al. Differential defects of severe vs mild GBA mutations on Parkinson disease. *Neurology* 2015; 84: 880-887
56. Cox TM, Rosenbloom BE, Barker RA. Gaucher disease and comorbidities: B-cell malignancy and parkinsonism. Review. *Am J Hematol* 2015; 90: S25-S28
57. A Sechi. High prevalence of small fibre neuropathy in patients with Gaucher disease type 1. Oral presentation at the SSIEM Annual Symposium 2015, Lyon, France.
58. Zimran A, Altanescu G, Elstein D. Screening for Gaucher disease: new challenges. *Isr Med Assoc J* 2014; 16 (11): 723-724
59. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113(2):112-119.
60. Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics* 2009;3:407-417.
61. Pastores GM. Recombinant glucocerebrosidase (imiglucerase) as a therapy for Gaucher disease. *BioDrugs* 2010;24(1):41-47.
62. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. *Lancet* 1995;345:1479-1480.
63. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, et al. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122(9):33-39.
64. Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007;71:205-211.
65. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 2007;22:119-126.
66. 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.
67. Granovsky-Grisaru S, Belmatoug N, Vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156(1):3-8.
68. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, et al. The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gaucher's disease. *J Pediatr* 2001;138(4):539-547.
69. Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(5):660-664.
70. Zimran A, Elstein D. No justification for very high- dose enzyme therapy for patients with type III Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(6):843-844.
71. Elstein D, Abrahamov A, Zimran A. Ethical considerations for enzyme replacement therapy in neuronopathic Gaucher disease. *Clin Genet* 1998;54(3): 179-184.
72. Zimran A, Altarescu G, Philips M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa re- placement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010; 115(23):4651 -4656.
73. Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely S, Zimran A. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28(2):127-133.
74. Hollak CE, Hughes D, van Schaik IN, Schwierin B, Bembi B. 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.
- Lukina E, Watman N, Avila Arreguin E, et al.

Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz- 112638) treatment: two-year results of a phase 2 study. *Blood* 2010;116(20):4095-4098.

75. McEachern KA, Fung J, Komarnitsky S, et al. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate reduction therapy of Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007;91 (3):259- 267.

76. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Effect of Oral Eliglustat on Splenomegaly in Patients With Gaucher Disease Type 1. The ENGAGE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015, 313 (7): 695-706.

77. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*: published online March 26, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61841-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61841-9).

78. McNeill A, Magalhaes J, Shen C et al Ambroxol improves lysosomal biochemistry in glucocerebrosidase mutation-linked Parkinson disease cell. *Brain* 2014; 137 (Pt 5): 1481-1495.

Джерело: Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. A. Vellodi, A. Tylki-Szymanska, E. H. Davies, E. Kolodny, B. Bembi, T. Collin-Histed, E. Mengel, A. Erikson, R. Schiffmann February (2009):

1. Abrahamov A, Elstein D, Gross-Tsur V, et al (1995) Gauchers disease variant characterised by progressive calcification of heart valves and unique genotype. *Lancet* 346: 1000–1003

2. Altarescu G, Hill S, Wiggs E, Jeffries N, et al (2001) The efficacy of enzyme replacement therapy in patients with chronic neuronopathic Gauchers disease. *J Pediatr* 138: 539–547

3. Beutler E, Grabowski GA (2001) Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds; Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, assoc. eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th edn. New York: McGraw-Hill, 3635–3638

4. Bove KE, Daugherty C, Grabowski GA (1995) Pathological findings in Gaucher disease type 2 patients following enzyme therapy. *Hum Pathol* 26: 1040–1045

5. Czartoryska B, Tylki-Szymanska A, Lugowska A (2000) Changes in serum chitotriosidase activity with cessation of replacement enzyme (cerebrosidase) administration in Gaucher disease. *Clin Biochem* 33: 147–149

6. Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tylki-Szymanska A, Vellodi A (2007a) Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: review of 55 cases. *J Inher Metab Dis* 30: 935–942

7. Davies EH, Surtees R, DeVile C, Schoon I, Vellodi A (2007b) A severity scoring tool to assess the neurological features of neuronopathic Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 30: 768–782.

8. Elstein D, Abrahamov A, Zimran A (1998) Ethical considerations for enzyme replacement therapy in neuronopathic Gaucher disease. *Clin Genet* 54: 179–184

9. Erikson A (1986) Gaucher disease—Norrbottnian type (III) Neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. *Acta Paediatr Scand Suppl* 326: 1–42

10. Erikson A, Johansson K, Mansson JE, Svennerholm L (1993) Enzyme replacement therapy of infantile Gaucher disease. *Neuropediatrics* 24: 237–238

11. Erikson A, Forsberg H, Nilsson M, Astrom M, Mansson JE (2006) Ten years' experience of enzyme infusion therapy of Norrbottnian (type 3) Gaucher disease. *Acta Paediatr* 95: 312–317.

12. Goker-Alpan O, Schiffmann R, Park JK, Stubblefield BK, Tayebi N, Sidransky E (2003) Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. *J Pediatr* 143: 273–276

13. Goker-Alpan O, Wiggs EA, Eblan MJ, et al (2008) Cognitive outcome in treated patients with chronic neuronopathic Gaucher disease. *J Pediatr* 153: 89–94
14. Harris CM, Taylor DS, Vellodi A (1999) Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. *Neuropediatrics* 30: 289–293
15. Inui K, Yanagihara K, Otani K, et al (2001) A new variant neuropathic type of Gaucher's disease characterized by hydrocephalus, corneal opacities, deformed toes, and fibrous thickening of spleen and liver capsules. *J Pediatr* 138: 137–139
16. Krasnewich D, Dietrich K, Bauer L, Ginns EI, Sidransky E, Hill S (1998) Splenectomy in Gaucher disease: new management dilemmas. *Blood* 91: 3085–3087
17. Kyllerman M, Conradi N, Mansson JE, Percy AK, Svennerholm L (1990) Rapidly progressive type III Gaucher disease: deterioration following partial splenectomy. *Acta Paediatr Scand* 79: 448–453
18. Maas M, Hangartner T, Mariani G, et al (2008) Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol* 37: 185–188
19. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al (2004) Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 41: 4–14
20. Prows CA, Sanchez N, Daugherty C, Grabowski GA (1997) Gaucher disease: enzyme therapy in the acute neuronopathic variant. *Am J Med Genet* 71: 16–21
21. Shiihara T, Oka A, Suzaki I, Ida H, Takeshita K (2000) Communicating hydrocephalus in a patient with Gaucher's disease type 3. *Pediatr Neurol* 22: 234–236
22. Tytki-Szymanska A, Czartoryska B (1999) Enzyme replacement therapy in type III Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 22: 203–204
23. Tytki-Szymanska A, Keddache M, Grabowski GA (2006) Characterization of neuronopathic Gaucher disease among ethnic Poles. *Genet Med* 8: 8–15
24. Uchiyama A, Tomatsu S, Kondo N, et al (1994) New Gaucher disease mutations in exon 10: a novel L444R mutation produces a new NciI site the same as L444P. *Hum Mol Genet* 3: 1183–1184
25. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, et al; Neuronopathic Gaucher Disease Task Force (2001) Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 24: 319–327

Intravenous enzyme replacement therapy (ERT) for Gaucher disease. UnitedHealthcare Oxford Clinical Policy (2022)

1. Cerezyme [package insert]. Cambridge, MA: Genzyme Corporation; May 2011.
2. Eleyso [package insert]. New York, NY: Pfizer Labs; December 2016.
3. VPRIV [package insert]. Lexington, MA: Shire Human Genetic Therapies, Inc. April 2015.
4. MCG® Care Guidelines, Ambulatory Care 21st Edition. Imiglucerase.
5. MCG® Care Guidelines, Ambulatory Care 21st Edition. Taliglucerase.
6. MCG® Care Guidelines, Ambulatory Care 21st Edition. Velaglucerase.
7. Pastores GM, Rosenbloom B, Weinreb N, et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genet Med*. 2014 May;16(5):359–66.
8. Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol*. 2013 Mar;88(3):166–71. doi: 10.1002/ajh.23381. Epub 2013 Feb 6.
9. Zimran A, Pastores GM, Tytki-Szymanska A, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. *Am J Hematol* 2013;88:172–178.

10. Shemesh E, Deroma L, Bembi B, et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 27;(3):CD010324.
11. Abramowicz MJ, Carton D, De Meirleir L, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and monitoring of Gaucher's disease.
12. Ontario guidelines for treatment of Gaucher disease by enzyme replacement with imiglucerase or velaglucerase, or substrate reduction therapy with miglustat. Version 9; August 2011.
13. Vellodi A, Wraith JE, Collin-Histed T, Chakrapani A. Paediatric Gaucher Disease in England: Guidelines for Assessment, Monitoring, and Enzyme Replacement Therapy. Issued March 2012. Accessed June 24, 2013.
14. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, et al. Revised recommendations for the treatment of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr* 2013;172:447-458.
15. van Dussen L, Cox TM, Hendriks EJ, et al. Effects of switching from a reduced dose imiglucerase to velaglucerase in type 1 Gaucher disease: clinical and biochemical outcomes. *Haematologica*. 2012 Dec;97(12):1850-4. doi: 10.3324/haematol.2011.059071. Epub 2012 Jul 6.
16. Anderson LJ, Henley W, Wyat KM, et al. Long-term effectiveness of enzyme replacement therapy in children with Gaucher disease: results from the NCS-LSD cohort study. *J Inherit Metab Dis*. 2014 Mar 18. [Epub ahead of print]
17. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Apr;40(4):968-75. doi: 10.1111/jog.12254. Epub 2014 Feb 26.
18. Hughes DA, Gonzalez DE, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials. *Am J Hematol* 90:584–591, 2015.

Список літератури, використаних в коментарях робочої групи:

1. Olkhovych N.V. Analysis of mutations in GBA gene in Ukrainian patients with Gaucher disease/N.V. Olkhovych, A.M. Nedoboy, N.O. Pichkur, N.H. Gorovenko// *Biopolymers and Cell*.-2017.-Vol. 33, №1.-P.34-47.
2. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Apr; 40(4):968-75.
3. Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. Ari Zimran, Derlis Emilio Gonzalez-Rodriguez, Aya Abrahamov et al. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 54 (2015) 9–16
4. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. Gregory M. Pastores, Milan Petakov, Pilar Giraldo et al. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 53 (2014) 253–260
5. Zimran A, Morris E, Mengel E, Kaplan P, Belmatoug N, Hughes DA, et al. The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause) *Blood Cells Mol Dis*. 2009;43(3):264–88
6. Deborah Elstein, Hanna Rosenbaum, Raul Chertkoff, Ari Zimran. Taliglucerase alfa during pregnancy for patients with type 1 Gaucher disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 117(2016) 14-124
7. Usha R Somaraju, Krishna Tadepalli. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 18;10(10):CD006974.

ДОДАТКИ

Додаток 1

The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease. May 2016

Первинна оцінка під час діагностики

Лабораторні показники	- Загальний аналіз крові: обов'язково гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити. - Показники функції печінки (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ), показники функції нирок (кратинін, сечовина, електроліти). - рівень біомаркерів (ангіотензин- перетворюючий фермент, тартрат- резистентна кисла фосфатаза, хітотриозидаза). - феритин, сироваткове залізо, ліпіди (особливо холестерин високої щільності), коагулограма (особливо протромбіновий та тромбопластиновий час), імуноглобуліни.
Оцінка стану печінки:	Скринінг на наявність поширеного фіброзу чи цирозу: об'ємна МРТ або КТ- обстеження органів черевної порожнини, ультразвукове дослідження, неінвазивна еластографія (фібросканування) особливо у пацієнтів, які перенесли спленектомію. Поширений фіброз чи цироз печінки: направлення в клініку гепатології обстеження пацієнта на наявність портальної гіпертензії та супутніх ускладнень; Скринінг на наявність гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК)

Оцінка стану кісток:	Ядерно-магнітно-резонансна томографія нижніх кінцівок або/та поперекового відділу хребта, стегна, гомілки і плечової кістки (інші кістки залежно від симптомів). - Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), кількісно оцінена за допомогою двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДЕРА). - Кількісна візуалізація хімічного зсуву (КВХЗ): кількісна методика МРТ, яка вимірює вміст жиру в <u>кістковому мозку осьового скелету</u> - Визначення вітаміну D в крові. - Рентгенографічне дослідження стегнової кістки, тазових кісток, всього хребта та інших симптоматичних ділянок*
Оцінка легень:	Ознаки легеневого серця(непродуктивний кашель, задишка, знижена толерантність до фізичних вправ): доплерівська ехокардіографія, рентгенографія грудної клітини, КТ з високою роздільною здатністю для грудної клітини, особливо у пацієнтів, які перенесли спленектомію, методи обстеження функції зовнішнього дихання.
Оцінка у дітей:	Коагуляційний скринінг Сімейне обстеження: обидва батьки та всі брати і сестри мають пройти тестування

Додаток 2

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)**Переглянуті мінімальні рекомендації до оцінки стану здоров'я дітей з не нейропатичною формою хвороби****Гоше**

Обстеження		Усі пацієнти при первинном у огляді ^a	Пацієнти з відсутністю симптомів, що не отримують ферментну замісну терапію		Пацієнти, що отримують ферментну замісну терапію, але ще не досягли терапевтичних цілей		Пацієнти, що отримують ферментну замісну терапію та вже досягли терапевтичних цілей		На момент зміни дозування або суттєвих клінічних ускладнень
			Кожні 12 місяців	Кожні 24 місяці	Кожні 6 місяців	Кожні 12 місяців	Кожні 6-12 місяців	Кожні 12-24 місяців	
Медичний огляд, в тому числі оцінка розвитку (зріст, вага)		X	X		X		X		X
Показники крові	Гемоглобін	X	X		X		X		X
	Тромбоцити	X	X		X		X		X
	Протромбіновий час та частковий тромбопластиновий час у хворих з кровотечами	X			X		X		X
Біохімічні показники	Хітотриозидаза/CCL18 / ТРКФ/АПФ	X	X		X		X		X
Внутрішні органи	Об'єм селезінки ^b	X	X		X		X		
	Об'єм печінки ^b	X	X		X		X		
Скелет	МРТ (T1-зважене зображення хребта; T1-	X		X		X		X	

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

а. Для тих параметрів оцінки, що знаходяться в межах норми під час початкового дослідження, повторну оцінку через 6 місяців проводити не треба.

б. Розміри селезінки та печінки бажано визначати за допомогою МРТ. УЗД можна використовувати за відсутності МРТ або для отримання приблизних результатів.

в. Кожного року до досягнення показників норми; потім для хворих, що отримують лікування, дослідження виконують кожні 3 роки. Необхідно порівнювати результати з відповідними значенням норми для віку та статі пацієнта.

г. Коротка форма опитувальника стану здоров'я (SF-36) має обмежене застосування у маленьких дітей.

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

Показання до початку ферментної замісної терапії у дітей з наявністю симптомів

Наявність одного або більше з наступних критеріїв:

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

The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease. May 2016

Терапевтичні цілі для дітей

Анемія	Дорослі: покращені значення Hb, тобто рівні Hb >100 г/л, досягнуті до 1-2-го року ФЗТ
Тромбоцитопенія	Діти: покращені значення Hb, тобто рівні Hb >110 г/л, досягнуті до 1-2-го року ФЗТ
	<u>Пацієнти, які перенесли спленектомію:</u> Дорослі: >100 000/мм ³ до 1-го року ФЗТ
	<u>Інтактна селезінка:</u> Початкове значення >60 000/мм ³ : Дорослі: збільшення в 1,5-2 рази до 1-го року; >100 000/мм ³ до 2-го року ФЗТ
Гепатомегалія	Діти: ті самі Початкове значення <60 000/мм ³ : Дорослі: збільшення в 1,5 рази до 1-го року; подвоєння до 2-го року ФЗТ
Спленомегалія	Діти: ті самі Дорослі: знизити обсяг печінки на 20-30% до 1-2-го року і на 30-40% до 3-5-го року ФЗТ; підтримувати обсяг печінки в 1,25 рази нижче норми Діти: ті самі
Кісткова тканина	Дорослі: знизити обсяг на 30-50% до 1-го року і на 50-60% до 2-3-го року ФЗТ; підтримувати обсяг селезінки у 5 разів нижче норми Діти: ті самі; усунути гіперспленізм
Ріст організму	Дорослі: - KBX3 F _T >23 % та/або - зменшення показника ВМВ (за результатом МРТ) щонайменше на 3 бали після 5 років ФЗТ у пацієнтів з помірно вираженою хворобою та/або - знімок ДЕРА: Z-показник МЦКТ <2,5 SD Діти: - збільшення МЦКТ до 2-го року ФЗТ - Досягти нормальної чи ідеальної пікової скелетної маси
Активність хітотриозидази:	Діти: досягти належного зросту згідно з популяційними нормами протягом 3 років лікування; Досягти нормального початку статевої зрілості
	Дорослі: <15,000 або <7,500 у носіїв хітомутації Діти: ті самі

The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)

Стабілізація дітей на ФЗТ

Анемія	Дорослі: зміна $<0,5$ г/дл (5 г/л) протягом останніх шести місяців ФЗТ
Тромбоцитопенія	Видалена або інтактна селезінка:
Гепатомегалія	Дорослі: стан залишається стабільним протягом останніх 12 місяців ФЗТ за трьома визначеннями поспіль
Спленомегалія	зміна менш ніж на 15% протягом останніх 12 місяців
Кісткова тканина	зміна менш ніж на 15% протягом останніх 12 місяців
Активність хітотриозидази:	КВХЗ: -зміна менш ніж на 5% за двома визначеннями поспіль або досягнуте покращення показника ВМВ (за результатом МРТ) зберігається або відсутність змін в хребетному стовпі -знімок ДЕРА: Z-показник МЦКТ $<2,5$ SD $\leq 20\%$ зміни в останні 12 місяців ФЗТ (принаймні 2 вимірювання поспіль)

Рисунки до тексту

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

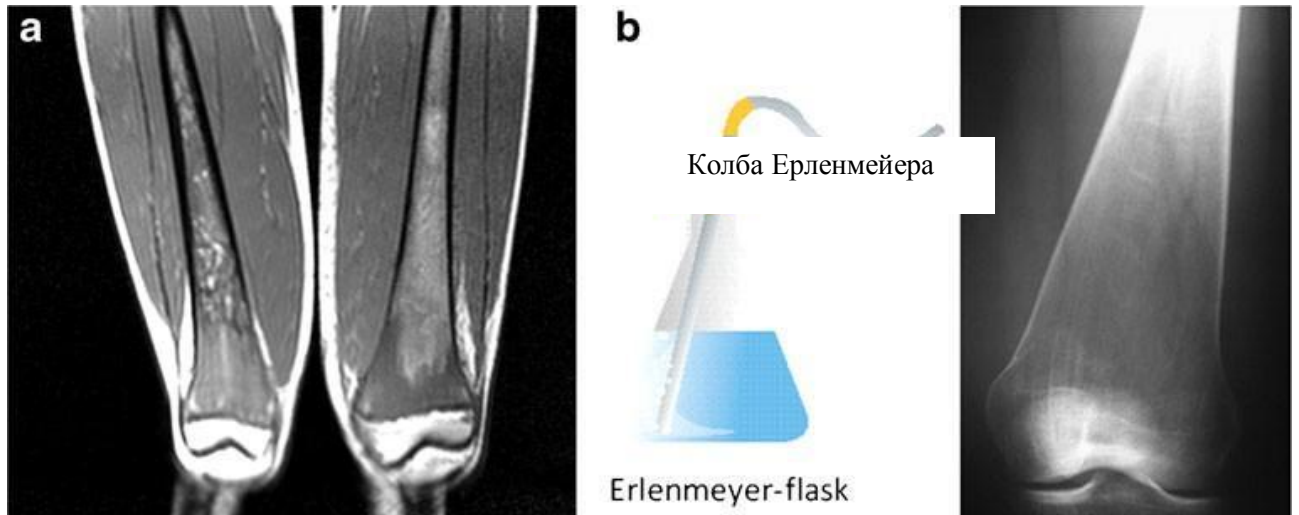


Рис.1. а. Інфільтрація кісткового мозку на зображенні МРТ. б. Колбоподібні деформації Ерленмейєра на рентгенологічному знімку.

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

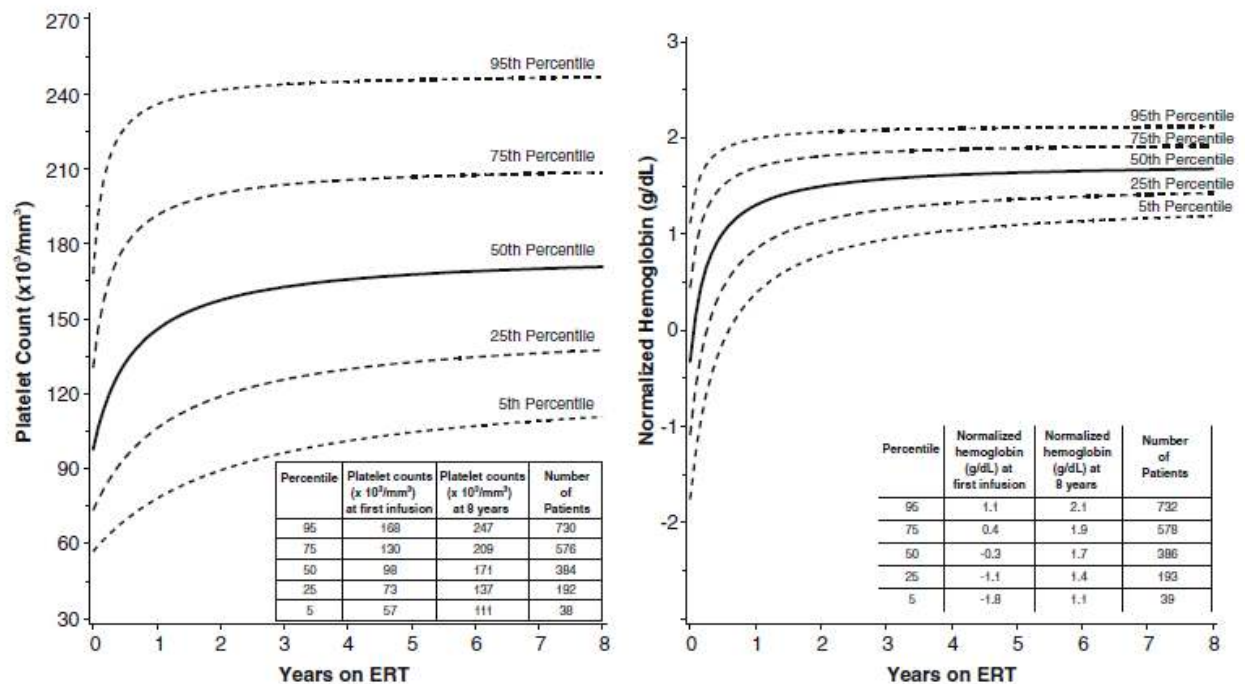


Рис. 2. Зміни рівня тромбоцитів та гемоглобіну в залежності від часу (в роках) лікування іміглюцеразою/алглюцеразою. Відтворено з дозволу Андерсон та ін. (Andersson et al) [1]. Дані 884 дітей, що залучені до Реєстру пацієнтів з хворобою Гоше, станом на 6 січня 2006 року, які мали інтактну селезінку та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

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

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

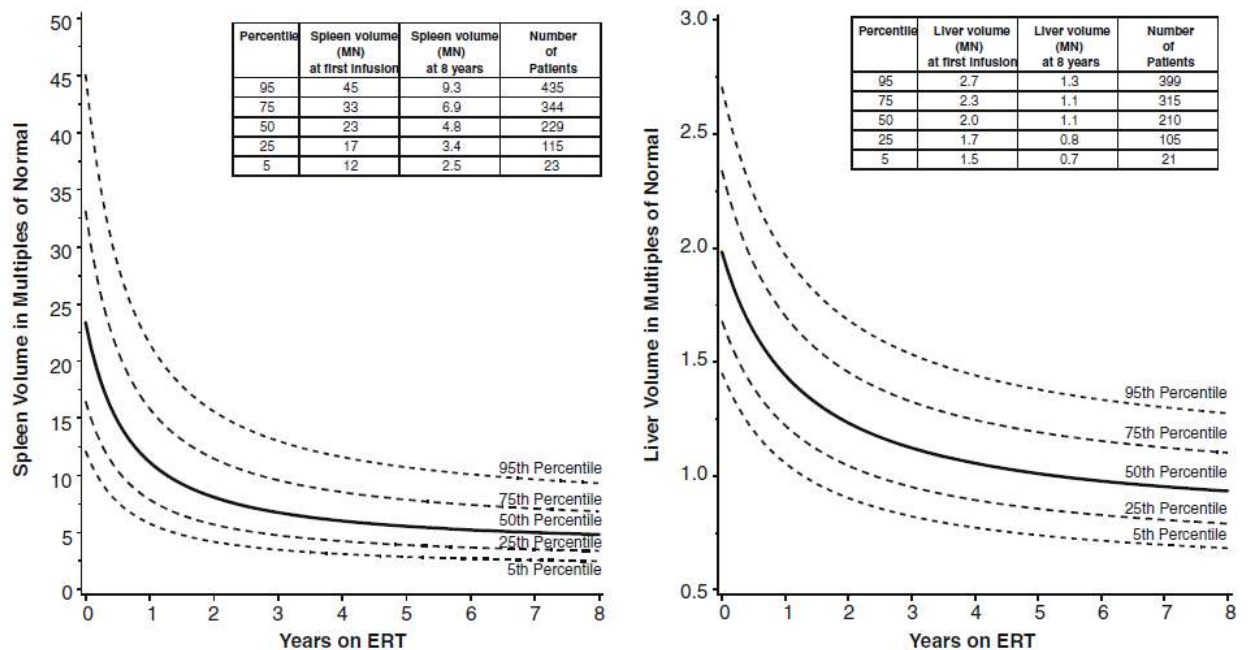


Рис. 3. Зміни розмірів печінки та селезінки в залежності від часу (в роках) лікування іміглюцеразою/алглюцеразою. Відтворено з дозволу Андерсон та ін. (Andersson et al) [1]. Дані 884 дітей, що залучені до Реєстру пацієнтів з хворобою Гоше, станом на 6 січня 2006 року, які мали інтактну селезінку та отримували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

Spleen volume in multiples of normal – Розміри селезінки відносно показників норми

Liver volume in multiples of normal – Розміри печінки відносно показників норми, Year on ERT – кількість років проведення ферментної замісної терапії

Percentile – перцентиль, Spleen volume (MN) at first infusion – розмір селезінки (MN) на момент першої інфузії, Spleen volume (MN) at 8 years – розмір селезінки (MN) через 8 років, Number of patients – кількість пацієнтів, 95th percentile – 95й перцентиль, 75th percentile – 75й перцентиль, 50th percentile – 50й перцентиль, 25th percentile – 25й перцентиль, 5th percentile – 5й перцентиль, Liver volume (MN) at first infusion – розмір печінки (MN) на момент першої інфузії, Liver volume (MN) at 8 years – розмір печінки (MN) через 8 років

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

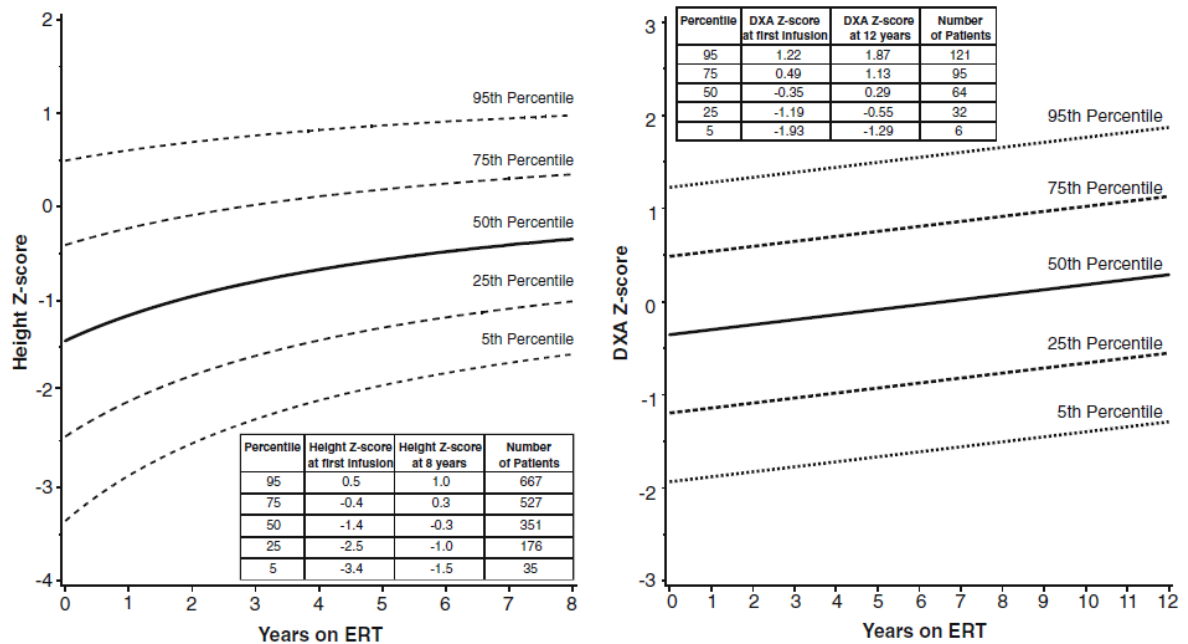


Рис. 4. Зміни Z-показників зросту та МЩК хворих в залежності від часу (в роках) лікування іміглюцеразою/алглюцеразою. Відтворено з дозволу Андерсон та ін. (Anderssonetal) [1]. Дані 884 дітей, що залучені до Реєстру пацієнтів з хворобою Гоше, станом на 6 січня 2006 року, які мали інтактну селезінку та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

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

The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease. May 2016

Протокол моніторингу ураження кісток у пацієнтів з хворобою Гоше:

Показник кісткового мозку (показник ВМВ).

За даними д-ра F. Van Hoenacker, UZA, Антверпен, в співпраці з д-ром M. Maas, AMC, Амстердам.

Метод:

Напівкількісна методика дозволяє розрахувати показник інфільтрації кісткового мозку на підставі знімку МРТ хребта та стегнової кістки.

Перевагами цього підходу є:

Оцінюється не тільки периферичний, а також осьовий скелет (своєчасне виявлення патології кісткового мозку). Цю методику можна легко виконувати в кожному центрі МРТ. Ця методика має належну варіабельність результатів в одного дослідника та у різних дослідників.

Протокол:

- 1) Сагітальна площина, TSE T1-WI поперекового відділу хребта, товщина зрізу 4 мм
- 2/ Сагітальна площина, TSE T2-WI поперекового відділу хребта, товщина зрізу 4 мм
- 3) Корональна площина, T1-WI та T2-WI обох стегнових кісток (від головки кістки до дистального краю), товщина зрізу 5 мм
- 4) Необов'язково: корональна площина, насичення сигналу від жиру, T2-WI або STIR (стегнової кістки)

Система оцінки:

Метод оцінки стану кісткового мозку (показник ВМВ) та інтерпретація результатів наведені в таблицях 1 і 2 нижче. Показники поперекового відділу хребта та стегнової кістки складають разом і отримують загальну оцінку максимум 16 (стегнові кістки — вісім, поперековий відділ хребта — вісім).

Вищий показник ВМВ означає більш тяжке ураження кісткового мозку.

Для контрольного аналізу S Vom Dahl, Lw Poll et al. обрали зменшення на 3 бали в якості хорошої відповіді з 95-ними довірчими інтервалами¹⁸

Таблиця 1 Показник ВМВ стегнової кістки

А. Інтенсивність сигналу*	Показник ВМВ
T2-WI гіперінтенсивний	2
T2-WI злегка гіперінтенсивний	1
T2-WI ізоінтенсивний	0
T2-WI злегка гіпоінтенсивний	1
T2-WI гіпоінтенсивний	2
T2-WI змішаний тип	3
T1-WI злегка гіперінтенсивний або ізоінтенсивний	0
T1-WI злегка гіпоінтенсивний	1
T1-WI гіпоінтенсивний	2

* Визначається щодо інтенсивності сигналу підшкірного жиру

В. Ділянки ураження	Показник ВМВ
Діафіз	1
Проксимальний епіфіз/апофіз	2
Дістальний епіфіз	3

Таблиця 2 Показник ВМВ поперекового відділу хребта

А. Інтенсивність сигналу*	Показник ВМВ
T2-WI гіперінтенсивний	2
T2-WI злегка гіперінтенсивний	1
T2-WI ізоінтенсивний	0
T2-WI злегка гіпоінтенсивний	1
T2-WI гіпоінтенсивний	2
T1-WI злегка гіперінтенсивний	0
T1-WI ізоінтенсивний	1
T1-WI злегка гіпоінтенсивний	2
T1-WI гіпоінтенсивний	3

* Визначається щодо інтенсивності сигналу здорового міжхребцевого диску

В. Схема інфільтрації	Показник ВМВ
Вогнищева інфільтрація	1
Дифузна інфільтрація	2
Відсутність жиру в області вени тіла хребця	1

Кісткова денситометрія (МЩКТ):

Метод:

ДЕРА

Інтерпретація результатів:

За даними Міжнародного товариства клінічної денситометрії остеопенія визначається як Z-показник МЩКТ нижче -1,5 для очікуваного вікового діапазону. Остеопороз визначають як Z-показник МЩКТ нижче -2,0 для очікуваного вікового діапазону в поєднанні зі значними переломами в анамнезі²⁷

The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease. May 2016

Оцінка тяжкості захворювання та відповіді на лікування у дорослих із хворобою Гоше 1-го типу з використанням валідованої системи оцінки тяжкості хвороби (DS3)

ДОМЕНИ ХВОРОБИ		ОЦІНКИ	ПОКАЗНИК ТЯЖКОСТІ ХВОРОБИ										Бал оцінки	Середній бал домена	
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
КІСТКОВИЙ (42% загальної оцінки)	Літичні ураження, АВН або патологічні переломи	Немає/ відсутні*									Присутні*			8	8,0
	Біль у кістках/суглобах	Відсутність або дуже легкий біль  		Легкий біль 			Помірний біль 			Сильний біль 		Нестерпний біль 	10		
	•Кістковий криз в останні 12 місяців	0-1		≥2									2		
	Інфільтрація кісткового мозку (показник ВМВ на МРТ)	0-4 (легка)								5 - 8 (помірна)		9 - 16 (виражена чи тяжка)	10		
	Мінеральна щільність кісткової тканини (Z-показник ДЕРА поперекового	>-1		>-2 to ≤ -1								≤-2	10		

ГЕМАТОЛОГІЧНИЙ (32% загальної оцінки)	відділу хребта)													
	Тромбоцитопенія	$\geq 120 = 10^3/\text{мм}^3$		21-119 $\times 10^3/\text{мм}^3$			$< 20 \times 10^3/\text{мм}^3$						5	6,0
	Кровотеча	Відсутні або незначні: утворення синців		Помірна: відсутність переливань крові						Тяжка: потреба в переливанні крові			8	
	Анемія	> 12 г/дл (чоловіки). > 11 г/дл (жінки)		8-12 г/дл (чоловіки). 8-11 г/дл (жінки)			< 8 г/дл						5	
	Спленомегалія [†] (обсяг MN)	≤ 5		$> 5 - \leq 15$			> 15 або спленектомія						5	
ВІСЦЕРАЛЬНИЙ (26% загального показника)	Гепатомегалія [†] (обсяг MN)	$\leq 2,5$		$> 2,5$									2	5,0
	Легенева хвороба, пов'язана з хворобою Гоше	Відсутня								Будь-яка			8	
	Загальна оцінка хвороби Гоше за DS3												19,0	

MN: дорівнює нормальному розміру

Літичні ураження, АВН або патологічні переломи слід вважати «наявними», якщо вони з'явилися протягом останніх 12 місяців. Спленомегалію та гепатомегалію вимірюють за допомогою (1) МРТ або КТ, (2) ультразвукового дослідження, або (3) фізикального обстеження (у такому переважному порядку залежно від наявної технології).