

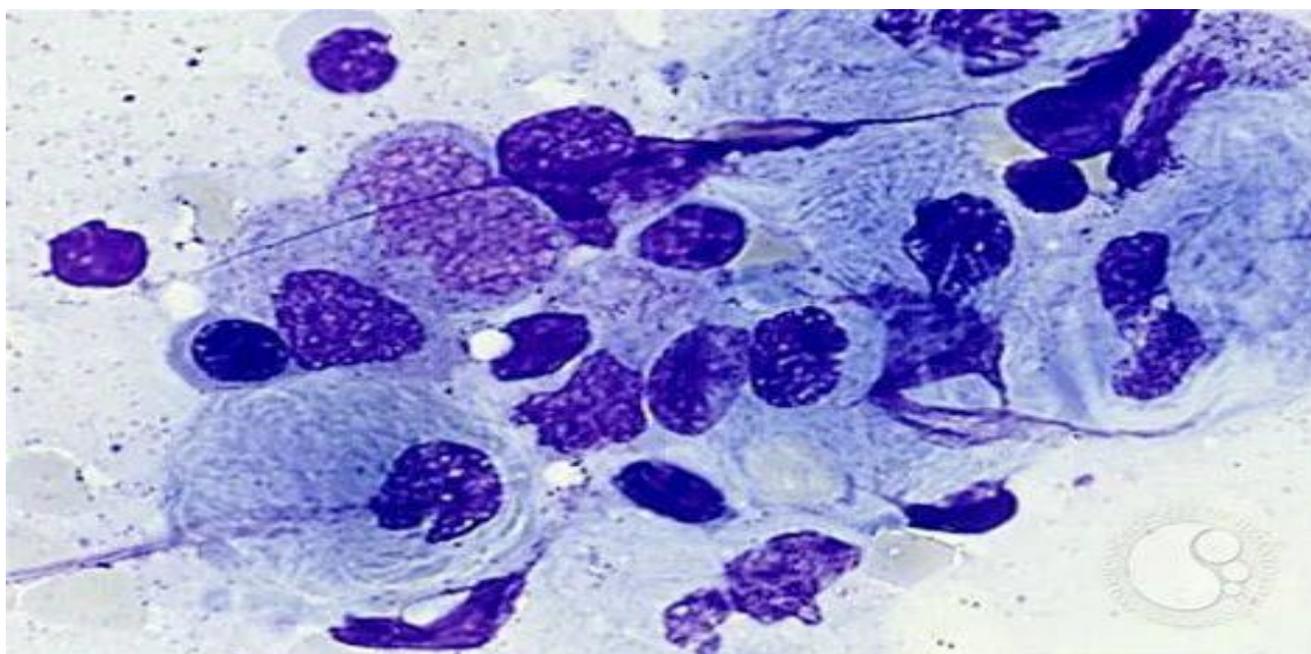
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

**А.Н. ДЕМИДЕНКО, И.П. РОМАШЕВСКАЯ, С.А. ХОДУЛЕВА,
Е.Ф. МИЦУРА, Е.В. БОРИСОВА, О.В. ЖУК, Д.К. НОВИК**

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ У ДЕТЕЙ

Практическое пособие для врачей



Гомель, 2024

Составители:

А.Н. Демиденко, врач-детский онколог-гематолог онкологического гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

И.П. Ромашевская, врач-детский онколог-гематолог (заведующий) онкологического гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», к.м.н.

С.А. Ходулева, заведующий курсом гематологии кафедры внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», к.м.н., доцент

Е.Ф. Мицура, врач-детский онколог-гематолог онкологического гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», к.м.н.

Е.В. Борисова, врач-детский онколог-гематолог онкологического гематологического отделения для детей ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

О.В. Жук, врач-детский онколог-гематолог терапевтического отделения консультативной поликлиники ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Д.К. Новик, врач-гематолог (заведующий) гематологического отделения для взрослых ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека».

Рецензенты:

Козич Ж.М., врач-гематолог гематологического отделения для взрослых ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», к.м.н.

Н.Н. Климович, заведующий кафедрой детской онкологии, гематологии и иммунологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент

А.И. Зарянкина, заведующий кафедрой педиатрии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки ГУО «Гомельский государственный медицинский университет», к.м.н., доцент

Демиденко А.Н. Болезнь Гоше у детей / А.Н. Демиденко, И.П. Ромашевская, С.А. Ходулева, Е.Ф. Мицура, Е.В. Борисова, О.В. Жук, Д.К. Новик – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2024. – 28 с.

В пособии изложены основополагающие современные сведения о болезни Гоше у детей, принципы дифференциальной диагностики и лечения. Предназначено для гематологов, педиатров, терапевтов и других врачей-специалистов, врачей-интернов и клинических ординаторов.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № 10 от 26.09.2024.

©Составители: Демиденко А.Н.,
Ромашевская И.П., Ходулева С.А.,
Мицура Е.Ф., Борисова Е.В., Жук О.В.,
Новик Д.К.
© ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2024

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Болезнь Гоше: этиология и патогенез	4 – 6
Классификация	6
Клинические признаки болезни Гоше	6 – 10
Диагностика	10 – 18
Дифференциальная диагностика	18 – 19
Лечение	20 – 23
Мониторинг течения болезни Гоше	23 – 25
Профилактика	25
Исходы и прогноз	25 – 26
Литература	27

ВВЕДЕНИЕ

Группа лизосомальных болезней накопления включает более 50 известных генетических заболеваний, вызываемых врожденными нарушениями метаболизма. Общая распространенность этой группы заболеваний составляет 1 случай на 7700 новорожденных. Степень тяжести этой патологии варьирует в широких пределах. Все они являются прогрессирующими, вызывающими мультисистемные необратимые повреждения, нередко угрожающие жизни. Болезнь Гоше – одна из наиболее распространенных лизосомальных болезней накопления, приводящая к прогрессирующим и необратимым повреждениям важных органов и тканей организма. Ранняя постановка диагноза и раннее начало ферментозаместительной терапии позволяет существенно улучшить прогноз и течение заболевания.

Данное пособие предназначено для педиатров, терапевтов, гематологов, врачей-интернов, клинических ординаторов и содержит информацию о клинике, диагностике и лечении болезни Гоше у детей.

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ: ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Болезнь Гоше (МКБ 10: E 75.2) — редкое наследственное нарушение обмена веществ, относящееся к лизосомным болезням накопления, при котором в результате мутации в гене *GBA*, кодирующем лизосомный фермент глюкоцереброзидазу, возникает снижение его активности, приводящее к накоплению гликофинголипидов в органах и тканях, преимущественно в костном мозге, селезенке и печени, что проявляется гепатоспленомегалией, анемией, тромбоцитопенией, поражением костной системы и в ряде случаев неврологическими нарушениями. Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 г. Р. С. Е. Gaucher, который идентифицировал патогномоничные для данного заболевания клетки – макрофаги, накапливающие липиды, позднее названные клетками Гоше. Присутствие двух мутантных аллелей гена *GBA* ассоциируется со значительным снижением активности глюкоцереброзидазы, функция которой заключается в деградации гликофинголипидов (или

глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамида. Накопление в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов приводит к образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше). К настоящему времени описано около 500 различных мутаций гена *GBA*, из которых 4 (N370S, L444P, 84GG, IVS2+1) встречаются наиболее часто и составляют 90% всех мутантных аллелей гена в популяции евреев ашкенази и около 60% мутантных аллелей у больных других этнических групп [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Присутствие двух мутантных аллелей гена сопровождается снижением < 30% каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше) – перегруженных липидами макрофагов. Следствием данного метаболического дефекта являются:

1. хроническая активация макрофагальной системы;
2. аутокринная стимуляция моноцитопоеза и увеличение абсолютного количества макрофагов в местах «физиологического дома»: селезенка, печень, костный мозг, следствием чего являются спленомегалия, гепатомегалия, инфильтрация костного мозга;
3. нарушение регуляторных функций макрофагов, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы.

Частота встречаемости болезни Гоше составляет 1:40000 – 1:70000. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу [7, 8, 9]. На основании 49 исследований по оценке эпидемиологии данной патологии за период с 1990 по 2015 гг. было доказано, что частота встречаемости болезни Гоше составляет от 0,39 до 5,80 на 100 000 новорожденных, а распространенность – от 0,70 до 1,75 на 100 000 населения [10]. Несмотря на то, что болезнь Гоше является панэтническим заболеванием, у евреев-ашкенази ее частота является наиболее высокой и достигает 1:450 – 1:2500 новорожденных [7]. Частота гетерозиготного носительства составляет 1:640 – 1:3969 в разных

этнических группах и 1:10 – 1:18 у евреев-ашкенази [11, 12, 13, 14]. В ряде стран отмечается превалирование определенных форм заболевания: в Европе, Канаде, США и Австралии наиболее распространенной является болезнь Гоше 1 типа, в то время как в Египте (палестинские арабы), Японии, Северной Швеции (регион Норрботтен) и Польше, отмечается высокая частота хронической нейронопатической формы заболевания с частотой в среднем 1:50 000 [7, 15, 10, 9]. По данным педиатрического регистра болезни Гоше у детей в Российской Федерации распространенность заболевания составляет 0,32 на 100 000 детского населения [16].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Болезнь Гоше – хроническое прогрессирующее заболевание с варьирующим сроком манифестации и гетерогенностью клинических проявлений от бессимптомных до перинатально-летальных форм. В соответствии с наличием или отсутствием поражения ЦНС и его особенностями выделяют три типа болезни Гоше:

- тип I – без неврологических проявлений, наиболее частый вариант заболевания, наблюдается у 94% пациентов;
- тип II (острый нейронопатический) – встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, ведущим к летальному исходу (больные редко доживают до возраста 2 лет);
- тип III (хронический нейронопатический) – объединяет более разнородную группу больных, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

Болезнь Гоше 1 типа (ненейропатический тип) – наиболее распространенная форма заболевания, характеризующаяся сильно варьирующим сроком манифестации в любом возрасте, различной скоростью

прогрессирования, неоднородной степенью вовлечения органов и выраженностью клинических проявлений от практически бессимптомных форм до признаков тяжелого поражения внутренних органов (гепатоспленомегалия), системы кроветворения (цитопения) и опорно-двигательного аппарата (хронические костные боли, костные кризы, остеонекрозы, остеопения, остеопороз, патологические переломы) без выявления специфических неврологических симптомов [2, 3, 4].

Эта форма заболевания в прошлом трактовалась исключительно как взрослый клинический вариант, однако у большинства пациентов проявления заболевания имеются уже на первом и втором десятилетии жизни. Ранний дебют коррелирует с более тяжелым течением и высоким риском развития осложнений без специфического лечения [9,17]. Болезнь Гоше 1 типа отличается от нейронопатических форм отсутствием раннего специфического поражения ЦНС. Однако неврологические проявления в виде периферической нейропатии и синдрома паркинсонизма отмечены у взрослых пациентов старшей возрастной группы и эти симптомы значительно снижают качество жизни [18, 19].

Прогноз заболевания благоприятный при легком течении и своевременном начале патогенетической терапии. При необратимых костных поражениях показано хирургическое ортопедическое лечение, позволяющее социализировать пациентов.

Болезнь Гоше 2 типа (инфантильный/острый нейронопатический тип) – наиболее редкая форма этого заболевания, дебютирующая в первом полугодии жизни в виде тяжелой быстро прогрессирующей неврологической симптоматики, выраженной гепатоспленомегалии с развитием вторичных инфекционных осложнений. Ряд авторов выделяют два клинических варианта этого типа болезни Гоше. При перинатально-летальной форме беременность матери обычно осложняется внутриутробной водянкой плода и его антенатальной смертью, либо преждевременными родами и смертью новорожденного в ближайшие сутки после рождения. Часто у новорожденных

выявляется ихтиоз. Для данного фенотипа характерны неврологические и висцеральные нарушения, дисморфологические изменения лица [6, 20, 21]. Ранняя младенческая форма дебютирует в первые 6 месяцев жизни в виде клинического симптомокомплекса, включающего признаки поражения ЦНС и внутренних органов: выраженная гепатоспленомегалия; бульбарный синдром (дисфония, дисфагия, дизартрия); тризм; билатеральное фиксированное косоглазие; прогрессирующие пирамидные нарушения (тетрапарез, гиперрефлексия, спастичность мышц с ретракцией шеи, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексы); прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков; тонико-клонические и другие типы судорожных приступов, резистентных к терапии противосудорожными препаратами [20,21,16].

Прогноз при болезни Гоше 2 типа крайне неблагоприятный, смерть пациентов наступает по причине дыхательной недостаточности вследствие аспирационной пневмонии или респираторного дистресс-синдрома на фоне бульбарных неврологических расстройств (нарушение глотания, поперхивание). Возраст гибели пациентов варьирует от раннего неонатального периода до 4 лет, в среднем составляет 9 месяцев [22, 23].

Болезнь Гоше 3 типа (юношеский/хронический/подострый нейропатический тип) – промежуточная форма между болезнью Гоше 1 и 2 типов, характеризующаяся наряду с поражением паренхиматозных органов наличием неврологических проявлений, сходных с таковыми при заболевании 2 типа, но менее тяжело выраженных. В отличие от заболевания 1 типа степень гепатоспленомегалии выражена больше, а поражение осевого скелета характеризуется бочкообразной деформацией грудной клетки и кифосколиозом позвоночника [20, 21]. В большинстве случаев болезнь Гоше 3 типа характеризуется более поздним и широко варьирующим сроком дебюта от 1 месяца до 14 лет, более медленным характером прогрессирования и разнообразной выраженностью неврологической симптоматики с дебютом в возрасте от 6 до 15 лет [24, 9, 16]. Основными и ранними неврологическими

проявлениями являются глазодвигательные расстройства – окуломоторная апраксия и/или косоглазие (страбизм), которые длительное время могут оставаться единственным проявлением заболевания; миоклонии, которые постепенно нарастают и переходят в генерализованные тонико-клонические судороги. Со временем прогрессирует экстрапирамидная ригидность, интеллектуальные нарушения (от незначительных изменений до тяжелой деменции), расстройства письма и речи, диффузная мышечная гипотония сменяется спастичностью. Возможны изменения поведения, эпизоды психоза [24, 9, 20, 21].

Ряд авторов выделяют несколько вариантов болезни Гоше 3 типа. **3А тип** характеризуется преобладанием неврологических проявлений (генерализованные миоклонические приступы, атаксия, окуломоторная апраксия, когнитивные расстройства) и обычно манифестирует в детском или подростковом возрасте [20, 21].

У пациентов с **3В типом** преобладает поражение внутренних органов и костно-суставной системы, вовлечение в патологический процесс ЦНС может проявляться только глазодвигательными расстройствами в виде окуломоторной апраксии и страбизма. Обычно 3В тип манифестирует в раннем возрасте гепатоспленомегалией, а костная патология проявляется в виде деформаций грудной клетки и выраженного кифосколиоза без костных болей и костных кризов [20, 21].

3С тип (сердечно-сосудистая форма) – довольно редкий вариант хронический нейронопатической формы, проявляющийся гепатоспленомегалией; неатеросклеротическим поражением сердца и крупных сосудов в виде кальцификации сердечных клапанов, аорты и коронарных артерий и развитием застойной сердечной недостаточности; окуломоторной апраксии; помутнением роговицы;

Продолжительность жизни при болезни Гоше 3 типа в зависимости от клинических вариантов варьирует от 4 до 60 лет [22, 23].

Редкие клинические проявления БГ представлены поражением легких, развитием гошером (псевдоопухолей) и моноклональной гаммапатии [16, 25, 26, 27]. Поражение легких с развитием легочной гипертензии отмечается в 1% случаев и преимущественно у спленэктомированных пациентов. Генез вовлечения дыхательной системы до конца не ясен, возможно, поражение обусловлено инфильтрацией измененными макрофагами (клетками Гоше) легочных сосудов и альвеол [27]. Гошеромы представляют собой опухолеподобные структуры, хорошо визуализируемые при ультразвуковой диагностике и компьютерной или магнитно-резонансной томографии с контрастированием. Данные структуры выявляются преимущественно в селезенке или печени и представляют собой скопления клеток Гоше или заместивший их фиброз, который требуют динамического наблюдения, а не агрессивной тактики [26]. Частота моноклональной гаммапатии с развитием миеломной болезни по данным статистики у пациентов с болезнью Гоше выше, однако, данное клиническое проявление встречается только у взрослых пациентов [25].

При болезни Гоше установлены определенные гено-фенотипические корреляции. Показано, что мутация с.1226A>G, р.Asn409Ser (р.Asn370Ser по старой номенклатуре) в гомозиготном состоянии или в комбинации с любым другим аллелем приводит к болезни Гоше 1 типа, а инактивирующие точечные мутации, рекомбинантные аллели и крупные делеции ассоциированы с нейронопатическими формами заболевания. Мутация с.1448T>C, р.Leu483Pro (р.Leu444Pro по старой номенклатуре), одна из самых частых, описана при болезни Гоше 2 типа [6].

ДИАГНОСТИКА

При сборе **анамнеза и жалоб** следует обратить внимание на наличие:

- задержки физического и полового развития;
- слабости, повышенной утомляемости, частых респираторных инфекций;

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

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

Лабораторные диагностические исследования

Диагноз болезни Гоше следует предположить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей. Биохимическим критерием точного диагноза является снижение активности фермента β -D-глюкозидазы в крови [16, 8, 11]. В настоящее время диагностика болезни Гоше с определением активности фермента чаще проводится по пятнам сухой крови с использованием метода тандемной масс-спектрометрии. Преимуществами данной методики являются минимальные требования к забору крови на исследование, доставке и хранению биообразцов, специфичность, быстрота выполнения и возможность использования материала для повторного исследования [35].

Всем пациентам с клиническими проявлениями болезни Гоше и/или сниженной активностью фермента β -D-глюкозидазы в крови рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутаций

гена *GBA* с целью подтверждения диагноза и уточнения типа заболевания [6, 16, 8, 12]. Молекулярно-генетическая диагностика позволяет обнаружить мутантные аллели гена *GBA* и состоит из двух этапов. На первом этапе происходит поиск наиболее распространенных мутаций с помощью скрининговых панелей (особенно в популяциях с преобладанием определенных мутаций), что позволяет выявить до 80% значимых вариантов гена. На втором этапе проводят поиск редких и новых мутаций. В ряде случаев на основании генотипа возможно прогнозирование тяжести течения заболевания.

Дополнительные методы исследования включают определение концентрации и активности ряда биологически активных соединений, которые вырабатываются в избыточном количестве при активации макрофагов, нагруженных патологическим субстратом. На фоне терапии активность некоторых биомаркеров снижается, что обусловлено уменьшением содержания в сыворотке крови, клетках и тканях организма накопленного глюкоцереброзида. Определение концентрации глюкозилсфингозина в крови (до начала лечения, 1 раз в год для мониторинга терапии и для исключения прогрессирования заболевания) позволяет использовать указанный биомаркер для дополнительной оценки эффективности терапии.

Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, служит значительное повышение активности хитотриозидазы – гидролитического фермента, синтезируемого активированными макрофагами, в сыворотке крови. У большинства пациентов активность этого фермента повышается в 10-30 раз от нормы. Однако, 6% общей популяции составляют носители гомозиготной мутации в гене хитотриозидазы, что выражается в отсутствии активности фермента в плазме крови. Поэтому в редких случаях определение активности хитотриозидазы не может быть использовано для диагностики и мониторинга болезни Гоше и тогда применяется исследование других биохимических или иммунологических маркеров.

Всем пациентам с клиническими проявлениями болезни Гоше проводится исследование общего развернутого анализа крови (исследование

уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференциальный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСН — mean corpuscular hemoglobin), определение размеров эритроцитов (МСV — mean corpuscular volume), исследование скорости оседания эритроцитов) для оценки основных параметров кроветворения с целью своевременного выявления анемии, тромбоцитопении, лейкопении, наличия воспалительных процессов и контроля терапевтического эффекта не реже, чем 1 раз в 3 месяца или чаще по показаниям. У большинства пациентов с болезнью Гоше 1 типа выявляется анемия, тромбоцитопения, реже лейкопения как проявления гиперспленизма и инфильтрации костного мозга клетками Гоше. При болезни Гоше 2 и 3 типов гематологические проявления встречаются реже. Проведение биохимического общетерапевтического анализа крови (определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови, определение уровня общего билирубина, активности щелочной фосфатазы, уровня альбумина, уровня холестерина, исследование уровня липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности, уровня триглицеридов, исследование уровня ионизированного и общего кальция в крови, фосфора, уровня железа, общей или ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки, уровня ферритина является необходимой составляющей при диагностике. По показаниям проводится определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, уровня 25-ОН витамина Д в крови с целью дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ.

У пациентов в биохимическом анализе крови часто отмечается снижение концентрации липопротеидов, железа, витамина В12, фолиевой кислоты, ионизированного кальция. Активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ и щелочная фосфатаза) может быть повышена. Однако повышение активности ферментов обычно бывает незначительным или умеренным с превалированием

значения АСТ над АЛТ и не коррелирует со степенью гепатомегалии или тяжестью поражения печени [30, 16]. Гиперферритинемия на фоне нормального значения общей железосвязывающей способности сыворотки крови очень часто встречается у пациентов с болезнью Гоше (до 87% нелеченых субъектов). Содержание ферритина в сыворотке крови коррелирует с тяжестью заболевания и наличием спленэктомии и значительно снижается на фоне терапии [30]

Содержание паратиреоидного гормона и остеокальцина в крови проводится для исключения других причин заболевания костей и для оценки остеопении/остеопороза [31].

Для оценки функционального состояния печени и свертывающей системы крови при постановке диагноза всем пациентам с подозрением на болезнь Гоше проводится исследование коагулограммы: определение протромбинового времени в крови или в плазме, определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО).

Рекомендовано также проведение тестирования на вирусные гепатиты (определение в крови суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С в крови, определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В) и/или вирус иммунодефицита человека пациентам, у которых в анамнезе были переливания крови, с целью своевременной диагностики этих заболеваний у пациентов с болезнью Гоше.

В качестве первой линии диагностики детям с клиническими проявлениями болезни Гоше показано морфологическое исследование костного мозга [1–4, 6, 16]. Морфологическое исследование костного мозга способствует выявлению характерных диагностических элементов – клеток Гоше и одновременно исключению диагноза гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатоспленомегалии. Однако результат цитологического исследования не всегда может быть однозначным: довольно высок риск ложноотрицательных результатов при редком распределении клеток Гоше в миелограмме.

Ложноположительные результаты связаны с выявлением псевдо-клеток Гоше (альтернативно активированных макрофагов), определяемых при ряде других заболеваний: миелодиспластический синдром, хронический миелоидный лейкоз, легочный туберкулез, микобактериозы, врожденная дизэритропоэтическая анемия. При этом ложноотрицательные результаты не позволяют полностью исключить болезнь Гоше, поскольку клетки Гоше чувствительны к механическим повреждениям и легко разрушаются при приготовлении и окраске мазков. Кроме того, клетки-маркеры могут располагаться на периферии мазка костного мозга и не всегда попадают в поле зрения морфолога [6, 16, 25].

Инструментальные диагностические исследования

Для диагностики болезни Гоше и поражения костной ткани всем пациентам с клиническими проявлениями данного заболевания проводится МРТ-исследование бедренных костей и тазобедренных суставов. Также целесообразно МРТ-исследование суставов (один сустав) с целью оценки степени инфильтрации костного мозга, диагностики костных кризов и выявления очагов асептического некроза кости. Выполнение данного исследования проводится в динамике по показаниям.

Рентгенография трубчатых костей скелета (рентгенография пораженной части костного скелета) при невозможности проведения МРТ для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы применяется для обнаружения деформаций скелета, переломов и определения толщины коркового слоя костей [3,28]. Изменения костной ткани при рентгенографии трубчатых костей могут быть представлены истончением надкостницы, эндостальной зубчатостью и пониженной трабекулярностью; диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колбы Эрленмейера), повышением рентгенопрозрачности костной ткани; наличием кистовидных просветлений, очагами остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза, патологическими переломами. При поражении крупных суставов

и осевого скелета показано также проведение КТ исследования с целью оценки тяжести поражения.

Количественным методом лучевой диагностики является рентгенденситометрия поясничного отдела позвоночника, которая представляет собой «золотой стандарт» для выявления сниженной минеральной плотности костной ткани. Метод основывается на определении проекционной минеральной плотности костной ткани, устанавливает изменения на ранних стадиях болезни Гоше и позволяет проводить мониторинг эффективности терапии. Степень снижения минеральной плотности костной ткани у детей определяется с помощью Z-критерия (Z-score) – количества стандартных отклонений (SD), на которое результат измерения отличается от средней величины для данного возраста и пола. Значение T(Z)-критерия в интервале от -1 до -2,5 SD свидетельствует о наличии остеопении, значение от -2,5 и ниже – о наличии остеопороза. Снижение плотности губчатого вещества кости и истончение кортикального слоя определяется практически у всех больных Гоше и ассоциируется с повышенным риском возникновения переломов [10, 16]. Неинвазивность, широкая доступность, низкая лучевая нагрузка, быстрое получение результатов и высокая точность количественного анализа позволяют использовать рентгенденситометрию у детей. Анализ результатов проводится с учетом костного возраста ребенка, определяемого предварительно по рентгенограммам костей кистей [16]. Рекомендуется всем пациентам с 5 лет (по данным костного возраста) с клиническими проявлениями болезни Гоше проведение рентгеноденситометрии с целью выявления сниженной минеральной плотности костной ткани при постановке диагноза болезни Гоше и далее 1 раз в год.

УЗИ и МРТ печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии. По данным литературы у 20% пациентов в структуре органов выявляются крупные гипэхогенные участки неправильной формы, однородной структуры,

с нечетким размытым контуром и без четкой локализации – так называемые «узлы Гоше» или гошеромы, представляющие собой очаги избыточного накопления клеток Гоше [16, 26]. Наиболее информативным методом в динамической оценке состояния, в т.ч., размеров печени и селезенки, является метод МРТ. Эластометрия печени (фиброэластометрия или ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse — акустическая импульсноразрывная) является альтернативной неинвазивной ультразвуковой методикой определения изменений паренхимы печени и селезенки. Эластометрия печени – современная методика, предложенная в клинических рекомендациях отдельных стран Европы для неинвазивной оценки структурных изменений печени при болезни Гоше. Изменение плотности органа по данным эластометрии печени – достоверный индикатор изменений состояния паренхимы печени и прогрессирования фиброза, одного из главных показателей неблагоприятного исхода заболевания [46, 47].

Спленэктомизированным пациентам с высоким риском поражения лёгких (обязательно), а также пациентам без спленэктомии или пациентам с клиническими признаками болезни Гоше по показаниям проводится доплероэхокардиография, ЭКГ для диагностики и контроля лёгочной гипертензии; рентгенография лёгких или КТ органов грудной полости для диагностики и контроля состояния лёгких; возможно также исследование функции внешнего дыхания для оценки лёгочной функции детям с 5 лет [3, 5, 6].

Эзофагогастродуоденоскопия проводится при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии.

С нейропатическими типами болезни Гоше рекомендовано обязательное проведение электроэнцефалографии с видеомониторингом с целью диагностики эпилептической активности, МРТ (менее предпочтительно КТ) головного мозга с целью визуализации поражений головного мозга при наличии показаний. У пациентов с нейропатическими типами заболевания описаны случаи корково-подкорковой атрофии головного мозга. Также данные

методы позволяют проводить дифференциально-диагностический поиск среди заболеваний со сходными клиническими проявлениями.

Консультации специалистов

При постановке диагноза и в дальнейшем в процессе наблюдения за пациентами с болезнью Гоше необходимо применять мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [1, 4]. Показаны первичные и повторные консультации врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача), врача-гематолога/врача детского онколога-гематолога, врача-гастроэнтеролога, врача-генетика, врача-невролога, врача-офтальмолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-детского кардиолога, врача-пульмонолога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-психиатра, медицинского психолога, а также врачей других специальностей пациентам в зависимости от клинической ситуации [1, 4].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз болезнь Гоше устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования, включающего биохимический и молекулярно-генетический анализ. Учитывая выраженную фенотипическую гетерогенность, широкую вариабельность возраста дебюта заболевания, неспецифичность ранних клинических проявлений, необходимо проводить дифференциальную диагностику с большим количеством гематологических, печеночных, костных, неврологических заболеваний и другими наследственными метаболическими болезнями [3, 6, 16].

Диагноз болезни Гоше следует заподозрить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей. Для 1 типа болезни в зависимости от вида манифестации – разнообразные экзогенные и наследственные заболевания, сопровождающиеся висцеромегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью. Цитопенический и геморрагический

синдромы чаще всего необходимо дифференцировать с лимфопролиферативными и миелолиферативными заболеваниями, миелодиспластическим синдромом, анемиями другой этиологии, иммунной тромбоцитопенией, тромбоцитопатиями и коагулопатиями (гемофилия) [25].

Дифференциальную диагностику гепатолиенального синдрома проводят с другими заболеваниями, характеризующимися увеличением печени и селезенки, прежде всего со сфинголипидозами (болезнь Ниманна-Пика тип А/В), заболеваниями печени с развитием цирроза и портальной гипертензии (внутриутробные инфекции, вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона-Коновалова, гликогеновая болезнь, недостаточность альфа-1-антитрипсина, тирозинемия, дефицит лизосомной кислой липазы, гемохроматоз, гистиоцитоз) [24, 16, 14].

Дифференциальную диагностику асептических некрозов головки бедренной кости проводят с болезнью Пертеса; костных кризов с остеомиелитом; хронических оссалгий и артралгий с болями роста, ревматологической патологией (артриты), гемобластозами, синдромом Банти и костным туберкулезом [16].

При диагностике гепатоспленомегалии с неврологической симптоматикой (2 и 3 типы болезни Гоше) необходимо исключить все инфантильные формы сфинголипидозов (болезнь Ниманна-Пика тип С), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, болезнь Вольмана, болезнь Фарбера (атипичные формы), а также врожденную окуломоторную апраксию [24, 16, 14]. Также рекомендовано дифференцировать с GM2-ганглиозидозом, Основными клиническими проявлениями болезни являются регресс моторных и психоречевых навыков, ухудшение когнитивных процессов, прогрессирующая макроцефалия, диффузная мышечная гипотония (возможен паралич), судорожный синдром. Практически у всех пациентов с данным заболеванием при офтальмоскопии выявляется симптом «вишневой косточки» на глазном дне.

ЛЕЧЕНИЕ

Основные цели лечения пациентов с болезнью Гоше включают:

- устранение болевого синдрома, нормализация самочувствия больных;
- регресс или ослабление цитопенического синдрома;
- сокращение размеров селезенки и печени;
- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и жизненно важных внутренних органов (печень, легкие, почки).

Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии рекомбинантной глюкоцереброзидазой, которая обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов: нормализует концентрацию гемоглобина, количество тромбоцитов, размеры печени и селезенки; купирует костные боли, предотвращает развитие остеонекрозов и костных кризов; приводит к нормализации роста и значительно повышает качество жизни детей с болезнью Гоше.

В связи с гетерогенностью заболевания доза препарата должна подбираться индивидуально, зависит от тяжести проявлений и может повышаться или снижаться в зависимости от успешности достижения терапевтических целей на основании оценки клинических и лабораторно-инструментальных проявлений [1, 4, 5, 6]. Преимуществом ферментной заместительной терапии является высокая профиль безопасности и эффективности для купирования основных проявлений болезни, а недостатки обусловлены частыми инфузиями, снижающими качество жизни пациентов и отсутствием влияния на неврологическую симптоматику (даже при высоких дозах) в связи с невозможностью проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер и отсутствием маннозных рецепторов [16, 54, 55]. Рекомендуется пожизненная терапия рекомбинантной глюкоцереброзидазой пациентам с подтвержденным диагнозом болезни Гоше 1 типа без поражения нервной системы [1, 2, 3, 5, 6] и пациентам с хроническим поражением нервной системы (болезнь Гоше 3 тип), у которых имеются клинически значимые не неврологические проявления заболевания [2, 4, 5, 6].

В Республике Беларусь зарегистрированы следующие препараты глюкоцереброзидазы:

- имиглуцераза (Церезим, Глуразим) – синтезируется клеточной линией, полученной из яичников китайских хомяков;
- велаглуцераза альфа (Вприв) – производится клеточной линией НТ-1080 фибробластов человека.

Показаниями к началу заместительной терапии служат:

- детский возраст;
- цитопения;
- клинические и рентгенологические признаки поражения костей;
- сплено- и гепатомегалия;
- симптомы поражения легких и других органов.

Имиглуцераза и велаглуцераза вводятся внутривенно капельно 1 раз в 2 недели. Форма выпуска данных лекарственных препаратов – флаконы по 400 ЕД лиофилизата для приготовления раствора для инфузий. Содержимое каждого флакона растворяют водой для инъекций и аккуратно перемешивают, не допуская образования пузырьков. Весь приготовленный раствор собирают в одном флаконе и разводят 0,9% раствором хлорида натрия для внутривенных инъекций до общего объема 150-200 мл. Препарат вводится внутривенно капельно в течение 1-2 часов. Не следует вводить препарат одновременно с другими лекарственными средствами. Лечение характеризуется отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью у пациентов с болезнью Гоше 1 типа.

Стартовая доза рекомбинантной глюкоцереброзидазы является предметом дискуссии и в разных странах варьирует от 10 до 60 ЕД/кг веса с частотой введения каждые 2 недели. При определении дозы учитывают возраст пациента, характер и тяжесть клинических проявлений, прогноз течения болезни, наличие осложнений, сопутствующих заболеваний. В странах, предоставляющих заместительную ферментную терапию в рамках государственной программы бесплатно, существуют экспертные советы по

болезни Гоше, в функции которых входит назначение и мониторинг эффективности терапии. В Республике Беларусь ферментная заместительная терапия для лечения болезни Гоше назначается решением Республиканского консилиума.

Помимо ферментной заместительной терапии применяется симптоматическая терапия, включающая назначение диеты, обогащенной кальцием, и препаратов кальция совместно с препаратом группы витамина D и его аналогов. В качестве симптоматической терапии скелетных осложнений болезни Гоше 1 типа применяют местные и пероральные препараты, обладающие противовоспалительным эффектом (нестероидные противовоспалительные средства) и, в ряде случаев, противомикробные препараты для системного использования – при вторичном инфицировании.

Рекомендуется пациентам при развитии проявлений остеопороза в комплексной терапии применять: альфакальцидол, холекальциферол, препараты кальция, кальция карбонат + холекальциферол для замедления и прекращения потери костной массы, повышения ее прочности, предотвращения переломов костей [1, 3, 5, 6].

Хирургическое лечение показано пациентам в редких случаях при необратимых костных поражениях (остеоартрозы), а именно эндопротезирование суставов для купирования хронической боли, восстановления функции и значительного улучшения качества жизни пациентов.

Не рекомендуется проведение спленэктомии пациентам с болезнью Гоше, т.к. после удаления селезенки клетки Гоше в основном накапливаются в печени, костях, легких. У пациентов, перенесших спленэктомию, отмечена также ассоциация между повышенным содержанием тромбоцитов в крови и остеонекрозом, что может быть связано с развитием внутрикостного тромбоза [1,3, 5].

Также не показано пациентам с болезнью Гоше оперативное лечение костных кризов, которые ошибочно рассматриваются как проявления

остеомиелита. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования [1, 2, 5, 6].

МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ

Ведение пациентов следует осуществлять в соответствии с рекомендациями по минимально необходимому мониторингу состояния пациентов с болезнью Гоше I типа, разработанными Объединенной международной группой по изучению болезни Гоше (International Collaborative Gaucher Group). Пациентов до достижения возраста 18 лет наблюдает: врач-педиатр/врач общей практики (семейный врач), врач-детский онколог-гематолог, врач-гастроэнтеролог, врач-офтальмолог, врач-невролог, врач-детский психиатр, медицинский психолог, врач-травматолог-ортопед, врач-сурдолог, врач физической и реабилитационной медицины, врач-физиотерапевт, врач по лечебной физкультуре и другие специалисты при клинической необходимости, в среднем, ежегодно и при необходимости изменения дозового режима или смены препарата ферментной заместительной терапии.

Динамическое наблюдение за пациентами с болезнью Гоше включает периодические осмотры и лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови), частота которых зависит от возраста пациентов, длительности и фазы заместительной ферментной терапии. Клинический осмотр педиатром проводят 2 раза в месяц перед каждым введением препарата.

Для оценки эффективности лечения и коррекции дозы рекомбинантной глюкоцереброзидазы 1 раз в 1-3 года проводится контрольное обследование пациентов с оценкой результатов проведенных исследований специалистами разного профиля: педиатр, гематолог, ортопед, невролог, кардиолог, имеющих опыт диагностики и лечения болезни Гоше. Контрольное обследование включает осмотр, лабораторные и инструментальные исследования, консультации специалистов.

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови и общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (билирубин; активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы; мочевины, креатинина, холестерина, триглицериды, глюкоза, общий белок, альбумин, электрофорез глобулинов; суррогатные маркеры активности болезни Гоше (хитотриозидаза сыворотки);
- сывороточные показатели метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин) и содержание витамина В12 и фолатов.

Инструментальные исследования:

- электрокардиограмма;
- УЗИ органов брюшной полости и почек;
- рентгенография бедренных костей (с захватом коленных и тазобедренных суставов);
- МРТ бедренных костей;
- МРТ или КТ печени и селезенки с определением объемов органов (см³);
- денситометрия костей скелета (стандарт – поясничные позвонки и шейка бедренной кости).

По показаниям проводятся дополнительные исследования, которые включают:

- морфологический анализ костного мозга при подозрении на развитие гемобластоза или миелодисплазии;
- исследование коагулограммы при необходимости оперативных вмешательств или наличии немотивированного геморрагического синдрома;
- определение сывороточных маркеров гепатитов В и С при наличии признаков дисфункции печени;
- доплер-эхокардиография;
- эзофагогастродуоденоскопия по показаниям (при наличии диспепсии или признаков портальной гипертензии);

- рентгенография других отделов костно-суставной системы при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах.

Консультации специалистов:

- осмотр ортопеда;
- осмотр окулиста;
- осмотр невролога (по показаниям);
- осмотр кардиолога (по показаниям);
- осмотр гинеколога (по показаниям).

ПРОФИЛАКТИКА

Всем семьям, имеющим ребенка с болезнью Гоше, необходима консультация врача-генетика, с целью определения генетических рисков для семьи и прогноза потомства [22, 31]. Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях при этом заболевании для каждой беременности риск рождения ребенка с болезнью Гоше составляет 25%. В семьях, где есть ребенок с болезнью Гоше существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики. Пренатальная диагностика возможна методами ДНК-диагностики. Однако, с учетом курбельности данного заболевания, необходимо обсудить с семьей все риски и прогнозы при раннем начале терапии.

Пациенты с болезнью Гоше являются группой риска по развитию инфекционных заболеваний. Данных о специфических противопоказаниях для плановой вакцинации по национальному календарю прививок у пациентов с болезнью Гоше нет.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

Прогноз болезни Гоше при 1 и 3 типах зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни пациентов (при наличии показаний для ферментной заместительной терапии), предотвращая их инвалидизацию. При болезни Гоше 2 типа прогноз крайне неблагоприятный (летальный исход на 1-2-м году жизни).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baldellou A., Andria G., Campbell P.E. et al. Paediatric nonneuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr*, 2004; 163: 67–75
2. Charrow J., Esplin J.A., Gribble T.J. et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 1754–1760
3. Grabowski G.A., Andria G., Baldellou A. et al. Pediatric nonneuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*, 2004;163: 58–66
4. Vellodi A., Bembi B., de Villemeur T.B. et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis*, 2001; 24: 319–327
5. Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*, 2004; 41(4 Suppl 5): 4–14
6. Stone DL, Tayebi N, Orvisky E, Stubblefield B, Madike V, Sidransky E. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. *Human Mutation*, 2000; 15(2): 181–188. doi:10.1002/(sici)1098-1004(200002)15:2<181:aid-humu7>3.0.co;2-s
7. Zimran A., Wajnrajch M., Hernandez B., Pastores G.M. Taliglucerase alfa: safety and efficacy across 6 clinical studies in adults and children with Gaucher disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2018 Feb; 23:13(1): 36
8. Букина Т.М. Биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика болезни Гоше у российских пациентов: дис. канд. биол. наук: 3.00.15. М.;2005; 114 с.
9. Grabowski G., Zimran A., Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am J Hematol*, 2015; 90(1): 12–18
10. Nalysnyk L., Rotella P., Simeone J. et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*, 2017; 22(2): 65–73

11. Bodamer O., Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2010; 160(23-24): 600–604
12. Sibille A., Eng C., Kim S. et al. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type 1: clinical and therapeutic implications. *Am J Hum Genet.* 1993; 52(6): 1094–1101
13. Sidransky E., Bottler A., Stubblefield B., Ginns E. DNA mutational analysis of type 1 and type 3 Gaucher patients: How well do mutations predict phenotype? *Hum Mutat*, 1994; 3(1): 25–28
14. Grabowski G. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am Soc Hematol. Educ Program*, 2012; 8(1): 13–18
15. Revel-Vilk S., Szer J., Mehta A., Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. *Br J Haematol*, 2018; 182: 467–480
16. Мовсисян Г.Б. Оптимизация оказания медицинской помощи детям с болезнью Гоше в Российской Федерации. Автореф. канд. мед. наук. М., 2018
17. Kaplan P., Andersson H., Kacena K., Yee J. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006; 160(6): 603–608
18. Bultron G., Kacena K., Pearson D. et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*, 2010; 33(2): 167–173
19. Pastores G., Barnett N., Bathan P., Kolodny E. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*, 2003; 26(7): 64138
20. Huang W, Zhang X, Chen W. Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder. *Eur Rev Wed Pharmacol Sci*, 2015; 19(7): 1219–1226
21. Tylki-Szymanska A., Vellodi A., El-Beshlawy A., Cole J., Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inherit Metab Dis*, 2010; 33(4): 339–346
22. Rosenbloom B., Weinreb N. Gaucher Disease: A Comprehensive Review. *Crit Rev Oncog*, 2013; 18(3): 163–175

23. Weinthal J.A. Prognosis of patients with Gaucher disease. *Clin Adv Hematol & Oncol*, 2012;10(6):10–11
24. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: Фохат; 2005; 364 с.
25. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение. *Клиническая онкогематология*, 2009; 2(2):196–199
26. Hadas-Halpern I., Deeb M., Abrahamov A. et al. Gaucher disease: spectrum of sonographic findings in the liver. *J Ultrasound Med*, 2010; 29(5): 727–733
27. Miller A., Brown L.K., Pastores G.M. et al. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. *Clin Genet* 2003; 63: 5: 368–376
28. Andrade-Campos M., Alfonso P., Irun P. et al. Diagnosis features of pediatric Gaucher. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2017; May 3;12(1):84
29. Сметанина Н.С. Гематологические проявления болезни Гоше. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*, 2016;15(2):53–58
30. Carubbi F., Cappellini M.D., Fargion S. Fracanzani A.L., Nascimbeni F. Liver involvement in Gaucher disease: A practical review for the hepatologist and the gastroenterologist. *Digestive and Liver Disease*, 2020;52: 368–373
31. Hughes D., Sidransky E. Gaucher disease: Initial assessment, monitoring, and prognosis <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-initial-assessment-monitoring-and-prognosis>.