



УДК 616.411-006.32.+616-08



ЯГМУР В.Б.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

ХВОРОБА ГОШЕ (сучасний погляд на проблему)

Резюме. У статті наведений огляд літератури, присвяченої найпоширенішій із лізосомальних хвороб накопичення — хворобі Гоше. Патологія пов'язана з дефектом гена, що кодує фермент глюкоцереброзидазу, яка розщеплює цереброзиди. При зниженні активності ферменту в клітинах ретикулоендотеліальної системи накопичуються сфінголіпіди, здорові клітини заміщаються дефектними. Описано клінічні прояви трьох форм хвороби, алгоритми її діагностики та сучасне специфічне лікування.

Ключові слова: хвороба Гоше, глюкоцереброзидаза, генетика, ферментозамісна терапія.

Хвороба Гоше (ХГ) — найбільш поширена хвороба накопичення. Причиною захворювання є біалельна мутація в гені, що відповідає за синтез глюкоцереброзидази (GBA1, OMIM 606463) — протеїну вагою 62 кДа, до складу якого входять 497 амінокислот. Фермент гідролізує β -глікозильний зв'язок у глюкоцереброзидах — складних ліпідах, що входять до складу клітинних мембран, сам процес гідролізу відбувається в лізосомах. Недостатність ензиму призводить до накопичення глюкоцереброзидів (глюкозилцераміду та глюкозилсфінгозиму) у лізосомах клітин макрофагально-моноцитарної системи та головного мозку. Клітини, у лізосомах яких відбулось накопичення, набувають характерного вигляду клітин Гоше [1].

Зараз патогенез ХГ продовжує уточнюватись. Так, крім зниження активності глюкоцереброзидази, у розвиток хвороби роблять внесок порушення транспорту цього ензиму в лізосоми та збільшення його деградації в ендоплазматичному ретикулумі [2]. Активація макрофагів надлишком глюкозилцерамідів створює порочне коло для активації моноцитів та нейтрофілів за допомогою різних хемокинів. Наприклад, такі хемоатрактанти, як MCP-1, CXCL8/IL8, CXCL1/KC і TNF- α , сприяють міграції активованих моноцитів і нейтрофілів у вісцеральні органи. Після проникнення у внутрішні органи моноцити дозрівають у різні тканиноспецифічні макрофаги та підвиди дендритних клітин. Клітини з дефектною глюкоцереброзидазою активністю сприяють появі нових клітин Гоше внаслідок додаткового вивільнення IFN- γ , IL-4, IL-6, TGF- β ,

а також подальшому розвитку Th1- і Th2-спровокованого запалення. Активація Т- та В-клітин призводить до гіпергаммаглобулінемії, підвищення вмісту плазмочитів крові [3–5].

Відмінність клінічних проявів у пацієнтів з однако-вим генотипом (навіть у братів і сестер) стала підставою для пошуку різних модифікаторів захворювання [2], але не всі патологічні прояви ХГ пов'язані саме з накопиченням гліколіпідів. Так, ХГ можуть супроводжувати імунологічні порушення, кальциноз клапанів серця, легенева гіпертензія. Окремою проблемою є підвищена частота злоякісних утворень. Спектр клінічних проявів представлений від безсимптомного, коли хвороба виявляється тільки при генетичному аналізі, до яскраво вираженої симптоматики.

Залежно від залученості нервової системи ХГ поділяють на три основні типи:

— перший (I) тип — ненейропатична (вісцеральна) форма;

— другий (II) тип — гостра нейропатична форма;

— третій (III) тип — підгостра нейропатична форма.

I тип хвороби більш поширений у країнах Заходу, III тип — серед арабів та у країнах Азії. Поширеність у загальній популяції становить 1 : 40 000, але, як і будь-яке інше автосомно-рецесивне захворювання, ХГ має деяке етнічне переважання. Так, ХГ із мутаціями N370S та

© Ягмур В.Б., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

84GG найбільш поширена серед ашкеназьких євреїв — у цій популяції носійство хвороби досягає 1 : 17, а її поширеність — 1 : 850 [1, 6]. Існує дві рідкісні форми хвороби: підтипи III типу IIIb та IIIc. IIIb поширена у Північній Швеції та характеризується переважанням вісцеральних проявів над невропатичними. При захворюванні з субтипом IIIc відбувається ураження серцевих клапанів — цей субтип переважає серед палестинських арабів [6].

Останні десятиріччя проводиться ретельний аналіз мутацій при ХГ. Хоча і було знайдено близько 300 мутацій гена GBA1, на переважну більшість пацієнтів припадає лише декілька з них. Вважається, що 4 мутації (N370S, IVS2 (+1), 84GG, L444P) зустрічаються у 96,5 % хворих ашкеназьких євреїв в західній півкулі та у 50–60 % пацієнтів неєврейської популяції [7]. Наявність як мінімум однієї мутації N370S виключає розвиток нейропатичного захворювання, а наявність L444P тісно пов'язана (хоча не винятково) із залученням нервової системи [8].

При вісцеральній формі ХГ в основному спостерігається ураження печінки, селезінки та кісток. Печінка і селезінка можуть бути збільшені незначно та ледве доступні пальпації, а можуть досягати великих розмірів, причому зазвичай селезінка збільшена значно. Так, якщо розміри печінки збільшуються вдвічі, у деяких пацієнтів із I формою хвороби селезінка збільшується у десятки разів [8]. Від вираженості гепатоспленомегалії залежить і наявність абдомінальних симптомів типу раннього насичення, відчуття розпирання. Біль у животі трапляється рідко і може бути наслідком інфаркту селезінки або субкапсулярної гематоми [9]. Інфільтрація печінки клітинами Гоше, крім гепатомегалії, може призвести до прогресування фіброзу та портальної гіпертензії [10].

Гематологічна маніфестація хвороби є надзвичайно поширеною. Часто саме обстеження з приводу анемії сприяє встановленню діагнозу. Зниження кількості еритроцитів, тромбоцитів є наслідком як витискування нормальних клітин кісткового мозку клітинами

Гоше, так і результатом гіперспленізму — депонування клітин у збільшеній селезінці [11]. Крім того, причинами анемії при ХГ можуть бути кровотечі, аутоімунний гемолиз і дефіцит вітаміну B₁₂. Коагулопатія у таких хворих значно підвищує ризик хірургічних втручань і пологів [12].

В основі патології кісток при ХГ лежить інфільтрація клітинами Гоше кісткового мозку, механізми розвитку подальшого процесу достеменно не вивчені. Запропоновано теорії порушення формування та резорбції кісткової тканини, а також підвищення внутрішньокісткового тиску та оклюзії судин [13, 14]. У пацієнтів спостерігаються відставання у рості, патологічні переломи, остеонекрози, кістково-мозкові інфаркти, кісткові кризи. Останні найбільш поширені в дитячому та підлітковому віці та являють собою епізоди сильного болю у кістках, що супроводжуються лихоманкою і лейкоцитозом. Схожість клінічної картини кризів з остеомієлітом і відсутність ознак інфекції пояснюють використання термінів «псевдоостеомієліт» та «асептичний остеомієліт» [11, 15].

Ураження легень при ХГ спостерігається при уражених вісцеральних проявах і є результатом інфільтрації альвеол і капілярів клітинами Гоше. Додаткові фактори патології легень — гепатопульмональний синдром та аспірація внаслідок неврологічної патології [16–18].

Різноманітні ураження нервової системи, що спостерігаються при ХГ, подані у табл. 1 [19]. Зазвичай нейропатія є прерогативою II та III форм хвороби, але сьогодні доведений зв'язок вісцеральної форми з проявами паркінсонізму [20, 21].

Клінічна значущість ХГ не обмежується тільки переважанням органів ретикулоендотеліальної системи сфінголіпідами. Останнім часом чимало наукових праць присвячено зв'язку хвороби з деякими злоякісними новоутвореннями. Так, наприклад, доведений зв'язок із виникненням мєломи, описані випадки гліобластоми, гепатоцелюлярної карциноми, раку легень, лейкемії [22–25]. Порівняно з генеральною

Таблиця 1 — Неврологічні прояви хвороби Гоше у різні періоди життя

Пренатальний період	Немовлята	Раннє дитинство	Підлітковий вік	Літній вік
Акінезія плода Артрогрипоз Мікроцефалія	Неонатальний дистрес-синдром Поганий смоктальний рефлекс Ларингеальний стридор Гіперекстензія шиї Косоокість Апноє Опістотонус Гіпотонія кінцівок Підвищення сухожильних рефлексів Утруднення ковтання Окуломоторна апраксія Езофагеальна дисмоторика Відставання у розвитку	Опістотонус Гіпотонія кінцівок Швидкі рефлекс кінцівок Утруднення при ковтанні Відставання у розвитку Окуломоторна апраксія Езофагеальна дисмоторика Міоклональна епілепсія Аутизм Порушення здатності до навчання Затримка мовлення Розумова відсталість Сповільнення горизонтальних сакадильних (переривистих, судомних) рухів Внутрішньочерепні крововиливи	Міоклонічна епілепсія Аутизм Порушення здатності до навчання Затримка мовлення Розумова відсталість Сповільнення горизонтальних сакадильних (переривистих, судомних) рухів Психічні розлади Компресія спинного мозку	Психічні розлади Внутрішньочерепні крововиливи Компресія спинного мозку Паркінсонізм Деменція Периферичні нейропатії Помірні когнітивні порушення

популяцією ризик виникнення різних гематологічних новоутворень у цієї категорії хворих підвищений майже у 25 разів [26]. Деякі вчені пов'язують це не з самою хворобою, а з препаратами, що використовуються для її лікування. Вважається, що зменшення синтезу глюкоцереброзидів внаслідок застосування терапії призводить до блокування протитуморної активності натуральних кілерів. Крім того, глюкоцереброзиди (як сфінголіпіди) чинять протизапальну дію, а пригнічення їх синтезу може призводити до прозапального канцерогенезу [27, 28]. З іншого боку, основним аргументом проти канцерогенної дії специфічної терапії є відсутність переконливих даних про збільшення захворюваності на рак за останні 25 років, тобто від початку застосування специфічної терапії [29].

Діагностика ХГ проводиться на підставі зниження активності кислоти β -глюкоцереброзидази у лейкоцитах периферичної крові, або фібробластів, отриманих з біопсії шкіри. Аналіз вважається високоспецифічним. Нормальні рівні ензиму коливаються від 2,1 мкмоль/л до 5,3 мкмоль/л, зниження його активності при ХГ може досягати 90 % [30].

Молекулярний генетичний аналіз ускладнюється наявністю високогомологічних псевдогенів, що приховують мутації у справжніх генах. Тому відсутність мутацій при аналізі гена GBA не завжди свідчить про відсутність захворювання, і при підозрі на ХГ доцільно проводити повне секвестрування гена [31].

Деякі біохімічні маркери хоча й є досить неспецифічними, але надають лише додаткову інформацію. Так, при ХГ спостерігається підвищення у крові рівня феритину, зниження концентрації ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, підвищення вмісту ангіотензинперетворюючого ензиму, тартратрезистентної кислоти фосфатази, хітотріозидази та хемокіну

CCL18. Може спостерігатись низький рівень вітаміну B_{12} [32–34].

Аналіз аспірату кісткового мозку як рутинне дослідження при ХГ не рекомендується. Це пояснюють наявністю більш специфічних та надійних маркерів і небезпекою процедури при коагулопатії, що є досить частою у цих хворих. Крім того, при різних гематологічних патологіях наявні так звані псевдоклітини Гоше, що може привести до гіпердіагностики хвороби [35].

У Копенгагені на конференції онкологів, гематологів і спеціалістів із хвороб накопичення був запропонований алгоритм діагностики ХГ, що бере до уваги етнічну predisпозицію цієї патології. Так, серед популяції євреїв-ашкеназі, у яких ХГ спостерігається значно частіше, ніж гематологічні новоутворення, ферментативний аналіз повинен передувати аналізу кісткового мозку (рис. 1).

І, навпаки, у пацієнтів іншого походження захворювання системи крові зустрічаються частіше, ніж хвороби накопичення. У них доцільно спочатку проводити біопсію кісткового мозку (рис. 2) [36].

Лікування ХГ є досить складною проблемою, специфічна терапія здебільшого спрямована на вісцеральні прояви хвороби та майже неефективна при нейропатичних типах. Першим препаратом, що використовувався для ферментозамісної терапії (ФЗТ) був плацентарний глюкоцереброзид аглюцераза (Ceredase®); у 1994 р. на заміну йому прийшов рекомбінантний засіб — іміглюцераза (Cerezyme®). Наступний препарат для ФЗТ — велглюцераза альфа (velaglucerase alfa; VPRIV®; Shire Human Genetic Therapies, В, Ірландія) з'явився у 2010 р. і третій — таліглюцераза альфа (taliglucerase alfa, Elelyso®; Protalix, Carmiel, Ізраїль) став доступним у США та Ізраїлі у 2012 р., у Бразилії — у 2013 р. [37].

Альтернативним підходом до лікування є використання засобів, що зменшують уміст субстратів шляхом

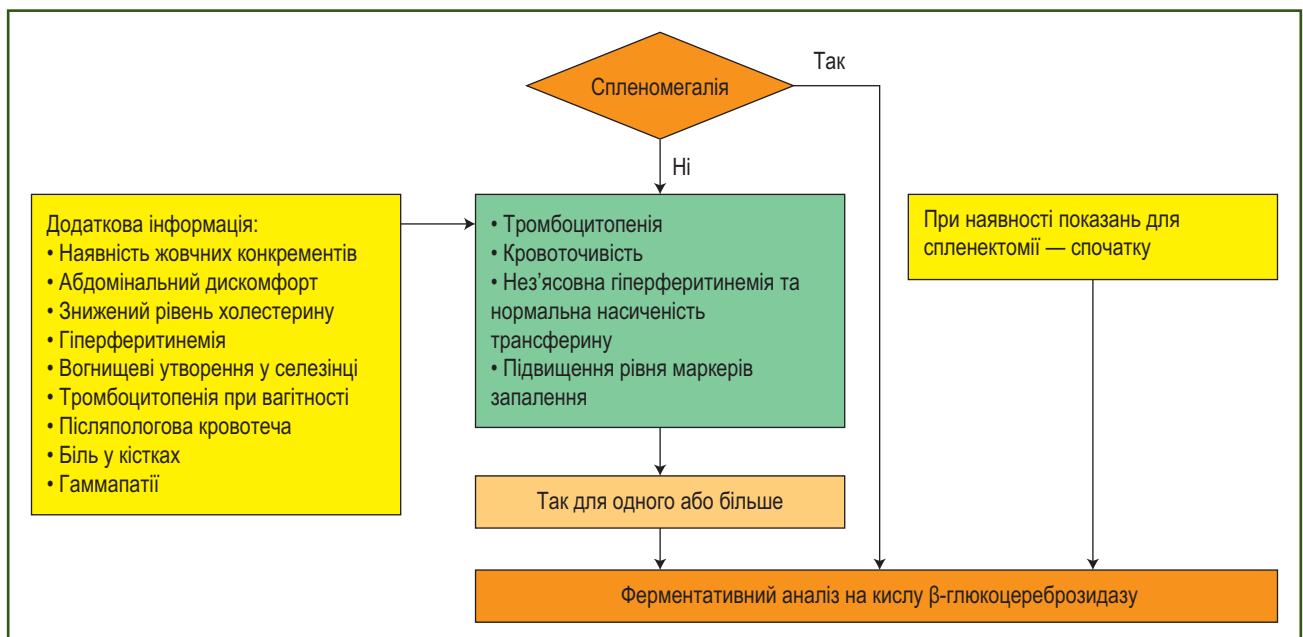


Рисунок 1 — Діагностичний алгоритм у пацієнтів євреїв-ашкеназі. Хвороба Гоше $\approx 1 : 800$; онкологічні захворювання системи крові $\approx 1 : 2500$ (за Pramod K. Mistry et al., 2011 [35])

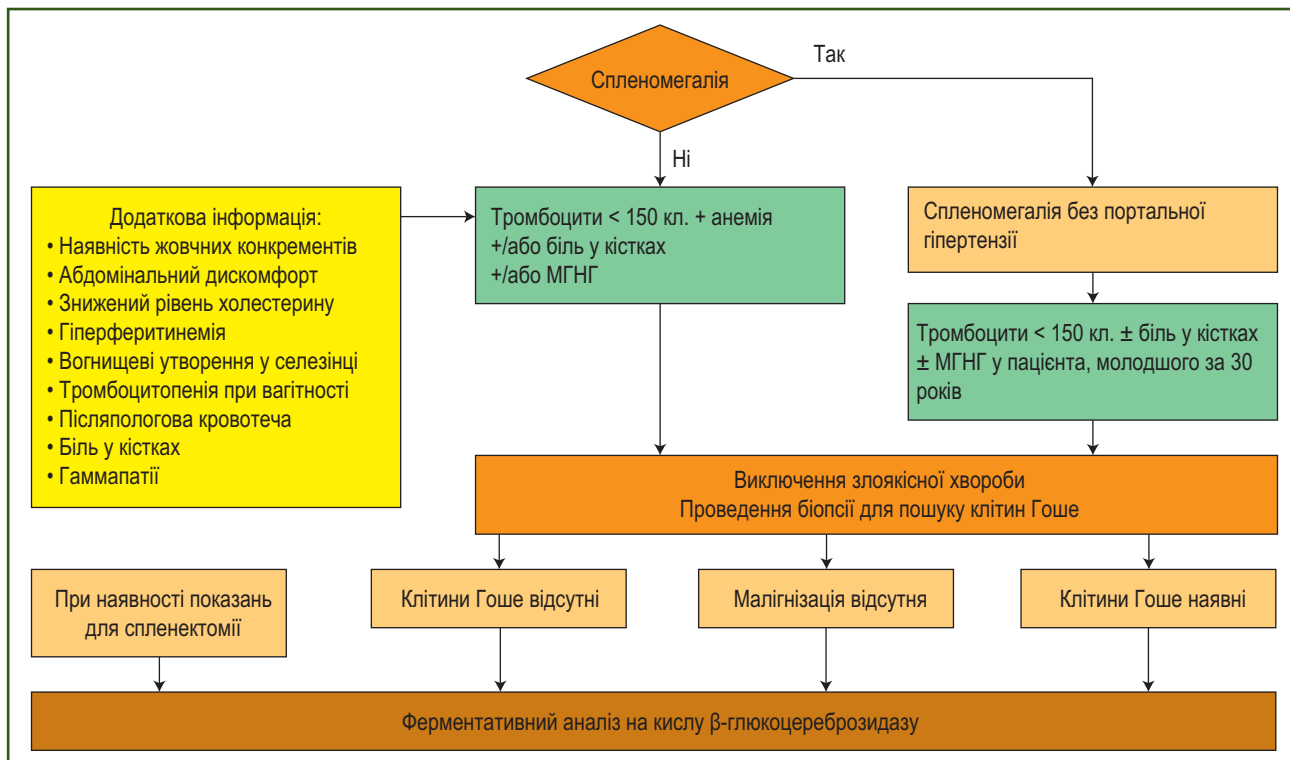


Рисунок 2 — Діагностичний алгоритм у пацієнтів неєврейського походження. Хвороба Гоше ≈ 1 : 40 000–100 000; онкологічні захворювання системи крові ≈ 40 : 100 000 (за Pramod K. Mistry et al., 2011 [35])

гальмування синтезу глюкоцереброзиду. Перший препарат цієї лінії — міглустат (miglustat, Zavesca®, Actelion Ltd, Basel, Швейцарія) був ліцензований у 2002 р. Препарат має використовуватись пацієнтами з помірно вираженою хворобою, для яких не підходить ФЗТ [37]. У рамках клінічних випробувань доступний препарат тієї ж групи еліглустат тартрат (Cerdelga™; Genzyme Corporation, Cambridge, Массачусетс, США) [38].

Лікування покращує якість життя пацієнтів, запобігає прогресуванню абдомінальних та гематологічних ускладнень, але має проводитись пожиттєво і переривання його може спричинити погіршення стану. Крім того, на фоні лікування у деяких пацієнтів може прогресувати патологія кісткової системи, не зовсім з'ясований вплив терапії на частоту виникнення супутніх захворювань [39]. Величезною проблемою є надзвичайна вартість лікування, що коливається залежно від регіону, маси тіла, режиму дозування, — від 200 000 до 38 000 доларів США, або 154 000–292 600 євро на одного пацієнта на рік. Через неспроможність препаратів, що використовуються для специфічної терапії, проникати через гематоенцефалічний бар'єр лікування майже неефективне при нейропатичній формі хвороби [40].

У 1994 р. було засновано об'єднання пацієнтів із ХГ та закріплено у вигляді Європейського альянсу у 2008 р. В асоціацію входять організації пацієнтів, хворих на ХГ, із 32 стран Європи та 7 стран поза Європою. Всеукраїнська громадська організація «Об'єднання інвалідів, хворих на хворобу Гоше» була створена та за-

реєстрована в Україні у 2004 р. На сьогодні в Україні зареєстровано 56 пацієнтів із ХГ. Організації вдалося долучити гуманітарну допомогу на суму понад 90 мільйонів гривень. Завдяки цьому 20 хворих отримують специфічне лікування за рахунок благодійних фондів, 16 — за інші рахунки, але ще для 20 пацієнтів лікування залишається недоступним [41].

Отже, ХГ є лізосомальною хворобою накопичення глюкоцереброзидів зі значним генотиповим та фенотиповим різноманіттям. В її розвитку беруть участь численні клітини імунної системи, цитокіни, хемокіни, що спричинюють не тільки пряме ураження органів макрофагально-моноцитарної системи та головного мозку, але й викликають опосередковані прояви з боку інших систем. ХГ залишається значною медичною проблемою не стільки через її поширеність, скільки внаслідок складного доступу до специфічного лікування при I типі та майже відсутньої терапії при II та III типах хвороби. Зусилля сучасної науки мають бути спрямовані на подолання цієї проблеми.

Список літератури

1. Grabowski G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease / G.A. Grabowski // *Lancet*. — 2008. — № 372. — P. 1263–1271.
2. Sardi S.P. Gaucher-related synucleinopathies: The examination of sporadic neurodegeneration from a rare (disease) angle / Sardi S.P., Seng H. Cheng, Lamya S. Shihabuddin // *Prog. Neurobiol.* — 2015. [Electronic Resource]. — Mode of access: URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.12.001>

3. Camou F. Extended remission of B-cell lymphoma with monoclonal gammopathy in a patient with type 1 Gaucher disease treated with enzyme replacement therapy / F. Camou, J.F. Viallard // *Blood Cells. Mol. Dis.* — 2011. — № 48. — P. 51-52.
4. Coxarthrosis as the presenting symptom of Gaucher disease type 1 / G. Brisca, M. Di Rocco, P. Picco [et al.] // *Arthritis.* — 2011. [Electronic Resource]. — Mode of access: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3199935/>
5. Pandey M.K. Immunological Cells and Functions in Gaucher Disease / Manoj Kumar Pandey, Gregory A. Grabowski // *Crit. Rev. Oncog.* — 2013. — № 18(3). — P. 197-220.
6. Zimran Ari. How I treat Gaucher disease / Ari Zimran // *Blood.* — 2011. — № 6(18). [Electronic Resource]. — Mode of access: URL: www.bloodjournal.org
7. Mutations in Jewish patients with Gaucher disease / E. Beutler, T. Gelbart, W. Kuhl [et al.] // *Blood.* — 1992. — № 79. — P. 1662-1666.
8. Gaucher disease: Phenotypic and Genetic Variation / G.A. Grabowski, E.H. Kolodny, N.J. Weinreb [et al.]. [Electronic Resource]. — Scriver's Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Published January 2006. Mode of access: URL: <http://ommbid.mhmedical.com/content.aspx?bookid=474&Sectionid=45374149>
9. Lee R.E. The pathology of Gaucher disease / R.E. Lee // *Prog. Clin. Biol. Res.* — 1982. — № 95. — P. 177-217.
10. Simpson W.L. Imaging of Gaucher disease / William L. Simpson, George Hermann, Manisha Balwani // *World J. Radiol.* — 2014. — № 6(9). — P. 657-668.
11. Mandibular and dental manifestations of Gaucher disease / H.R. Saranjam, E. Sidransky, W.Z. Levine, A. Zimran // *Oral. Diseases.* — 2012. — № 18. — P. 421-429.
12. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review / R.J. Wenstrup, M. Roca-Espiau, N.J. Weinreb, B. Bembi // *Br. J. Radiol.* — 2002. — № 75. [Electronic Resource]. — Mode of access: URL: http://dx.doi.org/10.1259/bjr.75.suppl_1.750002
13. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study / K.B. Sims, G.M. Pastores, N.J. Weinreb [et al.] // *Clin. Genet.* — 2008. — № 73. — P. 430-440.
14. Gaucher's disease type I: assessment of bone involvement by CT and scintigraphy / G. Hermann, J. Goldblatt, R.N. Levy [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 1986 — № 147. — P. 943-948.
15. Pulmonary involvement in adult Gaucher's disease: high resolution CT appearance. K. Aydin, N. Karabulut, F. Demirkazık, A. Arat // *Br. J. Radiol.* — 1997. — № 70. — P. 93-95.
16. Theise N.D. Pulmonary hypertension and Gaucher's disease: logical association or mere coincidence? / N.D. Theise, P.C. Ursell // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1990. — № 12. — P. 74-76.
17. Pulmonary hypertension in type 1 Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy / P.K. Mistry, S. Sirrs, A. Chan et al. // *Mol. Genet. Metab.* — 2002. — № 77. — P. 91-98.
18. Sidransky E. Gaucher Disease: Insights from a Rare Mendelian Disorder / Ellen Sidransky // *Discov. Med.* — 2012 — № 14(77). — P. 273-281.
19. Beavan M.S. Glucocerebrosidase mutations and the pathogenesis of Parkinson disease / M.S. Beavan, A.H. Schapira // *Ann. Med.* — 2013. — № 45. — P. 511-521.
20. Sidransky E. The link between the GBA gene and parkinsonism / E. Sidransky, G. Lopez // *Lancet Neurol.* — 2012. — № 11. — P. 986-998.
21. Gaucher's Disease and Cancer: a Sphingolipid Perspective. Brian M. Barth., Sriram S. Shanmugavelandy, Diana M. Tace-losky et al. // *Crit. Rev. Oncog.* — 2013. — № 18(3). — P. 221-234.
22. Choy F.Y., Campbell T.N. Gaucher disease and cancer: concept and controversy / F.Y. Choy, T.N. Campbell // *Int. J. Cell. Biol.* — 2011. [Electronic Resource]. — Mode of access: URL: 150450. <http://dx.doi.org/10.1155/2011/150450>
23. Rosenbloom B.E. Multiple myeloma and Gaucher genes / B.E. Rosenbloom, P. Becker, N. Weinreb // *Genet. Med.* — 2009. — № 11(2). — P. 134. [Electronic Resource]. — Mode of access: URL: doi: 10.1097/GIM.0b013e318195e2b6.
24. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry / B.E. Rosenbloom, N.J. Weinreb, A. Zimran [et al.] // *Blood.* — 2005. — № 105(12). — P. 4569-4572.
25. The under-recognized progressive nature of N370S Gaucher disease and high risk of cancer in 403 patients / Taddei T.H., Kacena K.A., Yang M., [et al.] // *American. J. Hematology.* — 2009. — № 84. — P. 208-214.
26. Impaired selection of invariant natural killer T cells in diverse mouse models of glycosphingolipid lysosomal storage diseases / Gadola S.D., Silk J.D., Jeans A. [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2006. — № 203(10). — P. 2293-2303.
27. Implications for invariant natural killer T cell ligands due to the restricted presence of isoglobotrihexosylceramide in mammals / A.O. Speak, M. Salió, D.C. Neville [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 2007. — № 104(14). — P. 5971-5976.
28. Gaucher disease: resetting the clinical and scientific agenda / P.K. Mistry, N.J. Weinreb, R.O. Brady, G.A. Grabowski // *Am. J. Hematol.* — 2009. — № 84(4). — P. 205-207.
29. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring / J. Charrow, J.A. Esplin, T.J. Gribble [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — № 158. — P. 1754-1760.
30. Mistry P. Phenotype variations in Gaucher disease / P. Mistry, D.P. Germain // *Rev. Med. Interne.* — 2006. — № 27. — P. 3-10.
31. Gaucher disease type I: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients / N.J. Weinreb, M.C. Aggio, H.C. Andersson [et al.] // *Semin. Hematol.* — 2004. — № 41. — P. 15-22.
32. Biomarkers for lysosomal storage disorders: identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease / J.M. Aerts, M.J. Breemen, A.P. Bussink [et al.] // *Acta Paediatr. Suppl.* — 2008. — № 97. — P. 7-14.
33. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease / P. Stein, H. Yu, D. Jain, P.K. Mistry // *Amer. J. Hematol.* — 2010. — № 85. — P. 472-476.
34. Costello R. Gaucher disease and multiple myeloma / R. Costello, T. O'Callaghan, G. Sébahoun // *Leuk Lymphoma.* — 2006. — № 47. — P. 1365-1368.
35. Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease — diagnosis and disease management algorithms / Pramod K. Mistry, Maria Domenica Cappellini, Elena Lukina [et al.] // *Am. J. Hematol.* — 2011. — № 86(1). — P. 110-115.
36. Council to the European Working Group on Gaucher Disease: The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher

disease: a position statement / T.M. Cox, J.M. Aerts, G. Andria [et al.] // *J. Inherit. Metab. Dis.* — 2003. — № 26. — P. 513-526.

37. 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 / E. Lukina, N. Watman, E.A. Arreguin [et al.] // *Blood.* — 2010. — № 116. — P. 4095-4098.

38. Cessation of enzyme replacement therapy in Gaucher disease / K.A. Grinzaid, E. Geller, S.L. Hanna // *Elsas. Genet. Med.* — 2002. — № 4. — P. 427-433.

39. Osellame L.D. Quality control gone wrong: mitochondria, lysosomal storage disorders and neurodegeneration / L.D. Osellame

and M.R. Duchon // *British Journal of Pharmacology.* — 2014. — № 171. — P. 1958-1972.

40. Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future / O. Goker-Alpan // *Mol. Genet. Metab.* — 2011. — № 104. — P. 438-447.

41. The European Gaucher Alliance: a survey of member patient organisations' activities, healthcare environments and concerns / Žnidar [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, [Electronic Resource].* — Mode of access: URL:<http://www.ojrd.com/content/9/1/134>

Отримано 25.05.15 ■

Ягмур В.Б.

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ (СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ)

Резюме. В статье представлен обзор литературы, посвященной самой распространенной из лизосомальных болезней накопления — болезни Гоше. Патология связана с дефектом гена, кодирующего фермент глюкоцереброзидазу, расщепляющий цереброзиды. При снижении активности фермента в клетках ретикулоэндотелиальной системы на-

капливаются сфинголипиды, здоровые клетки замещаются дефектными. Описаны клинические проявления трех форм болезни, алгоритмы ее диагностики и современное специфическое лечение.

Ключевые слова: болезнь Гоше, глюкоцереброзидаза, генетика, ферментозамещающая терапия.

Yagmur V.B.

SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

GAUCHER'S DISEASE (THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM)

Summary. The article presents a literature review of the most common lysosomal storage diseases — Gaucher's disease. This pathology is caused by a inherited deficiency in glucocerebrosidase that cleaves cerebrosides. Decrease glucocerebrosidase results in the sphingolipids accumulation in the reticuloendothelial system and the health

cells are substituted by defective ones. We describe the clinical manifestations of the three forms of the disease, its diagnosis algorithms and advanced specific treatment.

Key words: Gaucher's disease, glucocerebrosidase, genetics, enzyme replacement therapy.