

Клинические рекомендации

Другие сфинголипидозы (болезнь Гоше)

Кодирование по Международной
статистической классификации
болезней и проблем, связанных со
здоровьем:

Возрастная группа: **дети**

Год утверждения: **202**
E75.2

Разработчик клинической рекомендации:

- Союз педиатров России
- Ассоциация медицинских генетиков

Оглавление

Ключевые слова	2
Список сокращений	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация.....	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).	6
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	11
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.3 Лабораторные диагностические исследования	12
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	16
2.5.1 Дифференциальная диагностика	19
2.6. Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика	20
3.1 Консервативное лечение	20
3.2 Хирургическое лечение	23
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	24
5.1 Профилактика.....	24
5.2 Мониторинг состояния пациентов с болезнью Гоше	24
6. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	25
6.1 Исходы и прогноз.....	25
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	26
Список литературы	27
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	31
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	34
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	36
Приложение Б1. Алгоритм действий врача.....	38
Приложение В. Информация для пациентов.....	39
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	42

Ключевые слова

- β -D-глюкозидаза (глюкоцереброзидаза)
- Астенический синдром,
- Велаглюцераза альфа,
- Геморрагический синдром,
- Гепатоспленомегалия,
- Группа лизосомных болезней накопления
- Задержка физического и полового развития,
- Имиглюцераза,
- Костные боли (костные кризы),
- Метаболический дефект,
- Нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом,
- Патологические переломы
- Полиморфизм клинических симптомов
- Талиглюцераза альфа
- Хроническая активация макрофагальной системы

Список сокращений

- АЛТ/АСТ** — аланин-/аспартатаминотрансферазы
- БГ** — болезнь Гоше
- МРТ** — магнитно-резонансная томография
- УЗИ** — ультразвуковое исследование
- ФЗТ** — ферментная заместительная терапия
- АЧТВ** – активированное частичное тромбопластиновое время
- ГЦБ** – глюкоцереброзидаза, β -D-глюкозидаза
- ГЭБ** – гематоэнцефалический барьер
- КТ** – компьютерная томография
- ЛБН** – лизосомные болезни накопления
- ЛПВП**–липопротеиды высокой плотности
- МПКТ**– минеральная плотность костной ткани
- ОЖСС** – общая железосвязывающая способность сыворотки крови
- ПВ** – протромбиновое время
- ТМС** – тандемная масс-спектрометрия
- РДС** – респираторный дистресс-синдром
- ФЭМ** – фиброэластометрия
- ХТ** – хитотриозидаза
- ЦНС** – центральная нервная система
- GBA** – ген, кодирующий глюкоцереброзидазу
- Lyso-Gb1** – глюкозилсфингозин

Термины и определения

Ферментная заместительная терапия – лечение, заключающееся в пожизненном введении препарата (рекомбинантного энзима) пациентам с врожденным дефектом метаболизма.

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезнь Гоше (БГ) – наиболее частая форма лизосомных болезней накопления, причиной которой является дефект гена *GBA*, кодирующего лизосомный фермент β -D-глюкозидазу (глюкоцереброзидазу), ответственный за катаболизм липидов.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Присутствие двух мутантных аллелей гена *GBA* ассоциируется со значительным снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы, функция которой заключается в деградации гликофинголипидов (или глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамидов. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизованных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше). Следствием данного метаболического дефекта являются: хроническая активация макрофагальной системы, аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, нарушение регуляторных функций макрофагов. Ген *GBA*, кодирующий глюкоцереброзидазу, расположен в хромосомной области 1q21. В настоящее время описано более 450 различных мутаций [1,2,3,4,5,6].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Частота БГ составляет 1:40000 – 1:70000. В популяции евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота встречаемости этого заболевания является более высокой и достигает 1:450 – 1:1000 [6]. Несмотря на то, что БГ является панэтническим заболеванием, у евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) ее распространенность (особенно 1 типа) является наиболее высокой и достигает 1:450 – 1:2500 новорожденных, составляя приблизительно 6-10% от всей популяции пациентов. Частота гетерозиготного носительства мутантного аллеля составляет от 1:640 до 1:3969 в нееврейской популяционной группе и от 1:10 до 1:18 у евреев-ашкенази. В ряде стран отмечается превалирование определенных форм заболевания: так, в Европе, Канаде, США и Австралии наиболее распространенной является БГ 1 типа, в то время как в таких странах, как Египет (палестинские арабы), Япония, Северная Швеция (популяция Норрботтен) и Польша, отмечается высокая заболеваемость различными

вариантами хронической нейронопатической формы БГ с частотой встречаемости в среднем 1:50000.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E75.2 - Другие сфинголипидозы

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).

Болезнь Гоше - хроническое прогрессирующее заболевание с варьирующим сроком манифестации и гетерогенностью клинических проявлений от бессимптомных до перинатально-летальных форм [4-6].

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа болезни Гоше:

- I тип – ненейропатический (самый частый);
- II тип – инфантильный или острый нейронопатический;
- III тип – подострый нейронопатический.

При II и III типах БГ в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейронопатическими [2,3,4,5,6].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления БГ I типа разнообразны, а возраст манифестации варьирует.

БГ I типа (ненейропатический тип, МКМ 230800) - наиболее распространенная форма заболевания, характеризующаяся сильно варьирующим сроком манифестации (от рождения до 80 лет), различной скоростью прогрессирования, неоднородной степенью вовлечения органов и выраженностью клинических проявлений от практически бессимптомных форм до признаков тяжелого поражения внутренних органов (гепатоспленомегалия), системы кроветворения (цитопения) и опорно-двигательного аппарата (хронические костные боли, костные кризы, остеонекрозы, остеопения, остеопороз, патологические переломы) без выявления специфических неврологических симптомов .

БГ I типа в прошлом трактовалась исключительно как взрослый клинический вариант, однако у большинства (56%) пациентов заболевание имеет дебют в первое и второе десятилетие жизни, у 2/3 (68%) пациентов диагностируется в первое десятилетие жизни и почти у половины (48%) до шестилетнего возраста. До 28% пациентов имеют дебют в возрасте

30-40 лет и до 17% - в 50-80 лет. Ранний дебют коррелирует с более тяжелым течением и высоким риском развития осложнений без специфического лечения [].

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

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

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

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

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

Ранняя младенческая форма дебютирует в первые 6 месяцев жизни в виде клинического симптомокомплекса, включающего признаки поражения ЦНС и внутренних органов:

выраженная гепатоспленомегалия; бульбарный синдром (дисфония, дисфагия, дизартрия); тризм; билатеральное фиксированное косоглазие; прогрессирующие пирамидные нарушения (тетрапарез, гиперрефлексия, спастичность мышц с ретракцией шеи, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлекссы); прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков; тонико-клонические и другие типы судорожных приступов, резистентных к терапии антиконвульсантами [108, 121, 220].

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

Прогноз при БГ 2 типа крайне неблагоприятный, смерть пациентов наступает по причине дыхательной недостаточности вследствие аспирационной пневмонии или РДС на фоне бульбарных неврологических расстройств (нарушение глотания, поперхивание). Возраст гибели пациентов варьирует от раннего неонатального периода до 4 лет, в среднем составляя 9 месяцев [159, 172, 218].

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

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

Основными и ранними неврологическими проявлениями БГ 3 типа являются: глазодвигательные расстройства - окуломоторная апраксия (ОМА) и/или косоглазие

(страбизм), которые длительное время могут оставаться единственным проявлением заболевания; миоклонии, постепенно нарастающие и переходящие в генерализованные тонико-клонические судороги. Со временем прогрессирует экстрапирамидная ригидность, интеллектуальные нарушения (от незначительных изменений до тяжелой деменции), расстройства письма и речи, диффузная мышечная гипотония сменяется спастичностью. Возможны изменения поведения, эпизоды психоза. У значительной части пациентов отмечено также поражение органов дыхательной системы [1].

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

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

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

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

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

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

Гошеромы представляют собой опухолеподобные структуры, хорошо визуализируемые при ультразвуковой диагностике и компьютерной томографии с контрастированием. Данные

структуры выявляются преимущественно в селезенке или печени и представляют собой скопления клеток Гоше или заместивший их фиброз, который требует не агрессивной тактики, а динамического наблюдения

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

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

При БГ 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 БГ 1-го типа, а инактивирующие точечные мутации, рекомбинантные аллели и крупные делеции ассоциированы с нейропатическими формами заболевания. Мутация с.1448T>C, р.Leu483Pro (р.Leu444Pro по старой номенклатуре), одна из самых частых, описана при БГ 2-го типа [6].

В рамках 2-го типа БГ или как самостоятельный клинический вариант выделяют наиболее тяжелую перинатальную летальную форму болезни (ПЛБГ), проявления которой имеют существенные отличия от признаков классического 2-го типа. В литературе описано около 50 случаев заболевания. С генетической точки зрения эта форма, в отличие от БГ 2 типа, ассоциирована с нулевыми аллелями, которые приводят к значительной потере ферментативной активности, и частый аллель L444P присутствует в виде рекомбинантного аллеля (например, RecNciI (р.L483P-р.A495P-р.V499V)). Главной особенностью БГ 3 типа является то, что наряду с поражением паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия) наблюдаются неврологические проявления, сходные с таковыми при БГ 2 типа, но менее тяжело выраженные и возникающие, как правило, в возрасте от 6 до 15 лет и позже. Основными и ранними неврологическими проявлениями БГ 3 типа являются: глазодвигательные расстройства - окуломоторная апраксия и/или косоглазие (страбизм), которые длительное время могут оставаться единственным проявлением заболевания. Также для БГ 3 типа характерны неврологические проявления.

У значительной части пациентов с БГ 3 типа выявлено поражение осевого скелета, характеризующееся бочкообразной деформацией грудной клетки и кифосколиозом позвоночника [33, 34].

В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее. Продолжительность жизни при БГ 3 типа в зависимости от варианта клинического течения варьирует от 4 до 60 лет [31,32].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика болезни Гоше базируется на комбинации клинических симптомов, данных анамнеза, клинико-лабораторного обследования, подтвержденных результатами ферментной диагностики и молекулярно-генетического анализа [18, 19].

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие:

- *семейного анамнеза (наличие спленэктомии или перечисленных выше симптомов у родных братьев и сестер [1-6].*
- *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.);*

2.2 Физикальное обследование

Пациенту с подозрением на БГ следует провести полноценное физикальное обследование, обращая особое внимание на пальпаторное и перкуторное исследование печени и селезенки.

БГ тип 2, тип 3 отличаются характеризуются следующими признаками:

- *задержка физического развития;*
- *задержка психомоторного развития*
- геморрагический синдром,
- *сплено-/ гепатоспленомегалия;*
- *асцит*
- *косоглазие*
- *судороги*
- костные боли (костные кризы),
- нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом,
- патологические переломы,
- астенический синдром
- снижение интеллекта (от незначительных изменений до тяжелой деменции);
- экстрапирамидная ригидность;
- мозжечковые нарушения;
- расстройства речи, письма;
- поведенческие изменения, эпизоды психоза;
- миоклонии, постепенно нарастающие и переходящие в генерализованные тонико-клонические судороги.

БГ тип 1

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

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- С целью своевременного выявления анемии, тромбоцитопении, лейкопении и контроля терапевтического эффекта рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам с клиническими проявлениями БГ [1-4,6, 39].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 5.

Комментарии: у большинства больных с БГ выявляет тромбоцитопению, лейкопению и анемию, как проявления гиперспленизма.

- Всем пациентам с подозрением на БГ рекомендуется (клинического) проведение анализа крови развернутого (гемоглобин, количество эритроцитов, цветовой показатель, количество лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарная формула и скорость оседания эритроцитов), для оценки основных параметров кроветворения и наличия воспалительных процессов, а также определение активности аланинаминотрансферазы в крови, активности аспартатаминотрансферазы в крови, уровня общего билирубина в крови, уровня щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня липопротеидов высокой плотности и низкой плотности, исследование уровня железа в крови, исследование уровня ферритина в крови, определение концентрации витамина В12, фолиевой кислоты, исследование уровня ионизированного кальция, с целью дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [25, 35]

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 5.

Комментарии: В биохимическом анализе крови отмечают: снижение концентрации липопротеидов, железа, витамина В12, фолиевой кислоты, ионизированного кальция; повышение содержания иммуноглобулинов [35, 37, 38].

Гиперферритинемия на фоне нормального значения общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) очень часто встречается у пациентов с БГ, поражая до 87% нелеченых субъектов. Уровни ферритина коррелируют с тяжестью БГ и наличием спленэктомии и значительно снижаются на фоне терапии [25, 36].

Печеночные ферменты (аминотрансферазы) и щелочная фосфатаза, могут быть повышены у пациентов с БГ. Однако повышение активности ферментов обычно бывает незначительным или умеренным с превалированием значения аспартатаминотрансферазы (АСТ) над аланинаминотрансферазой (АЛТ) и не коррелирует со степенью гепатомегалии или тяжестью поражения печени [25, 35].

Всем пациентам с клиническими проявлениями БГ рекомендуется проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) для оценки функционального состояния печени и свертывающей системы крови.

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 5.

Комментарии: В коагулограмме регистрируют удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ) [35, 39, 40].

- Не рекомендуется в качестве первой линии диагностики морфологическое исследование костного мозга детям с клиническими проявлениями БГ [1-4,6, 35].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 5.

Комментарии: 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, процедура забора клеток костного мозга является болезненной для пациента, а результат цитологического исследования не всегда может быть однозначным: довольно высок риск ложноотрицательных результатов при неопытности врача-гистолога, описывающего препарат и при редком распределении клеток Гоше в миелограмме. Ложноположительные результаты связаны с выявлением псевдо-клеток Гоше (альтернативно активированных макрофагов), определяемых при ряде других заболеваний: множественная миелома, миелодисплазия и миелодиспластический синдром, хроническая миелоидная лейкемия, легочный туберкулез, микобактериозы, серповидно-клеточная анемия, иммунная тромбоцитопения. При этом ложноотрицательные результаты не позволяют полностью исключить БГ, поскольку клетки Гоше чувствительны к механическим повреждениям и легко разрушаются при приготовлении и окраске мазков. Кроме того, клетки-маркеры могут располагаться на периферии мазка костного мозга и не всегда попадают в поле зрения морфолога, [6, 35, 50].

- Всем пациентам с клиническими проявлениями БГ рекомендуется с целью верификации диагноза проведение биохимического исследования: определение активности β -D-глюкозидазы [1-4, 35].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 5.

Комментарии: Биохимическим критерием точного диагноза является снижение активности фермента β -D-глюкозидазы. [35, 45, 46]. В настоящее время диагностика БГ с определением активности фермента чаще проводится по пятнам сухой крови с использованием методов тандемной масс-спектрометрии (ТМС). Преимуществами данной методики являются минимальные требования к забору, доставке и хранению биообразцов, специфичность, быстрота выполнения и возможность использования материала для повторного исследования [47].

- Всем пациентам с клиническими проявлениями БГ и снижением активности фермента β -D-глюкозидазы с целью верификации диагноза рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене *GBA* [6, 35, 45, 48].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 5.

Комментарии: Молекулярно-генетическая диагностика БГ позволяет обнаружить мутантные аллели гена *GBA* и состоит из двух этапов. На первом этапе происходит поиск наиболее распространенных мутаций с помощью скрининговых панелей (особенно в популяциях с преобладанием определенных мутаций), что позволят выявить до 80% значимых вариантов гена. На втором этапе проводят поиск редких и новых мутаций [48, 49].

- Всем пациентам с клиническими проявлениями БГ рекомендуется определение активности хитотриозидазы в плазме крови и уровня глюкозилсфингозина (Lyso-Gb1) для мониторинга терапии [6, 35, 41].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств- 5.

Комментарии: Дополнительные методы исследования при болезни Гоше включают: определение концентрации и активности ряда биологически активных соединений,

которые вырабатываются в избыточном количестве при активации макрофагов, нагруженных патологическим субстратом. На фоне терапии активность биомаркеров снижается, что обусловлено уменьшением содержания в сыворотке крови, клетках и тканях организма накопленного глюкоцереброзида [42]. Это позволяет использовать указанные биомаркеры для дополнительной оценки эффективности терапии.

Хитотриозидаза - наиболее чувствительный из известных до недавнего времени биомаркеров, активность которого у больных повышена в десятки и даже сотни раз. Однако активность данного фермента может быть повышена и при других ЛБН и воспалительных заболеваниях. Наряду с этим в 6-35% случаев в различных популяциях отмечается генетически обусловленный дефицит ХТ, в связи с чем фермент не всегда может быть использован для диагностики и мониторинга БГ [43].

Хемокин CCL18/PARC также повышен при БГ, однако, не является специфичным маркером БГ и может быть также повышен при различных онкологических заболеваниях, воспалительных процессах суставов, легких и кожи [44].

Новый биомаркер глюкозилсфингозин (Lyso-Gb1), обладает наибольшей специфичностью и чувствительностью и достоверно коррелирующего с активностью ХТ и CCL18, гепатоспленомегалией у пациентов с БГ. Значение Lyso-GL1 более 420 нг/мл ассоциировано с тяжелым течением заболевания [41].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с клиническими проявлениями БГ Рекомендовано проведение рентгенографии трубчатых костей скелета для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы [1,2,3,4,6, 35].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств – 5.

Комментарии: Применяется для обнаружения деформаций скелета, переломов и определения толщины коркового слоя костей [3,19, 95]. Изменения костной ткани при рентгенографии трубчатых костей могут быть представлены: истончением надкостницы, эндостальной зубчатостью и пониженной трабекулярностью; 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 [58, 59, 60].

- Рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1,2,,6, 35, 63].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств-5.

Комментарии: *___магнитно-резонансная томография бедренных костей и тазобедренных суставов - надежный метод исследования степени инфильтрации костного мозга и его структурных изменений при БГ, как во время постановки диагноза, так и при последующем наблюдении за пациентами и оценке эффективности лечения. МРТ помогает в диагностике костных кризов и выявлении очагов асептического некроза кости [35, 60, 63].*

- Рекомендовано проведение денситометрии [1,2,3,4,6, 35].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств-5.

Комментарии: *Количественным методом лучевой диагностики у детей с БГ является остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника, которая представляет собой “золотой стандарт” для выявления сниженной минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Метод основывается на определении проекционной МПКТ, устанавливает изменения на ранних стадиях БГ и позволяет проводить мониторинг эффективности терапии. Степень снижения МПКТ у детей определяется с помощью Z-критерия (Z-score) – количества стандартных отклонений (SD), на которое результат измерения отличается от средней величины для данного возраста и пола. Неинвазивность, широкая доступность, низкая лучевая нагрузка, быстрое получение результатов и высокая точность количественного анализа позволяют использовать денситометрию у детей с 5-летнего возраста. Анализ результатов проводится на костный возраст ребенка, определяемый предварительно по рентгенограммам костей кистей [35, 56, 57].*

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) и МРТ печени и селезенки [1,2,3,4,6].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств-5.

Комментарии: *УЗИ и МРТ печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходный объем органов, что необходимо для оценки течения*

заболевания и 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 [35,55].

- Рекомендовано проведение фиброэластометрии [35, 61, 62]

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств-5.

Комментарии: *Фиброэластометрия является альтернативной неинвазивной ультразвуковой методикой определения изменений паренхимы печени и селезенки. Ультразвуковая фиброэластометрия (ФЭМ) – современная методика, предложенная в клинических рекомендациях отдельных стран Европы для неинвазивной оценки структурных изменений печени при БГ [61, 62].*

Изменение плотности органа по данным ФЭМ - достоверный индикатор изменений состояния паренхимы печени и прогрессирования фиброза, одного из главных показателей неблагоприятного исхода заболевания [61, 62].

- Рекомендовано проведение доплер-эхокардиографии, электрокардиографии, рентгенографии грудной клетки, определение функции внешнего дыхания у спленэктомированных пациентов с высоким риском поражения легких для исключения легочной гипертензии и дыхательной недостаточности [3,5,6].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств-5.

- Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопия при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии [3,5,6].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств-5.

- Рекомендовано проведение электроэнцефалографии у пациентов с неврологическими типами БГ [3,5,6]. .

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств – 5.

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуются** при постановке диагноза пациентам с клиническими признаками БГ 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].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств – 5

Комментарии: *показаны первичные и повторные консультации врача-генетика, врача-офтальмолога, врача-невролога, врача-гастроэнтеролога, врача-трансплантолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-педиатра, врача-терапевта, а также врачей других специальностей пациентам с БГ [1,4].*

2.5.1 Дифференциальная диагностика

Диагноз болезнь Гоше ставится на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования, биохимического и молекулярно-генетического анализа.

Учитывая выраженную фенотипическую гетерогенность, широкую вариабельность возраста дебюта БГ, неспецифичность ранних клинических проявлений, необходимо проводить дифференциальную диагностику с большим количеством гематологических, печеночных, костных, неврологических заболеваний и другими наследственными метаболическими болезнями [3, 6, 35].

Диагноз БГ следует заподозрить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей.

Для БГ 1 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 миелопролиферативными заболеваниями, миелодиспластическим синдромом, анемиями другой этиологии, иммунной тромбоцитопенией, тромбоцитопатиями и коагулопатиями (гемофилия) [50, 51].

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, гликогеновая болезнь, недостаточность альфа-1-антитрипсина, тирозинемия, дефицит лизосомной кислой липазы, гемохроматоз, гистиоцитоз, болезнь Фарбера) [23, 35, 52, 53].

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 [35, 54].

При диагностике гепатоспленомегалии с неврологической симптоматикой (2 и 3 типы БГ) 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 [23, 35, 52].

2.6. Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика

- Семьям с больными детьми рекомендуется *медико-генетическое консультирование* с целью разъяснения генетического риска [1,2,3,4,5,6].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств – 5.

Комментарии: *как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при БГ для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть больной ребенок, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики.*

Пренатальная диагностика проводится молекулярно-генетическими или биохимическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9-11-й неделе беременности и/или клеток амниотической жидкости, плодной крови на 20-22-й неделе беременности.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

- Рекомендована пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой пациентам с подтвержденным диагнозом БГ 1 типа без поражения нервной системы [1,2,3,5,6].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств – 5.

- Рекомендована пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой пациентам с хроническим поражением нервной системы (БГ 3 тип), у которых имеются клинически значимые неврологические проявления заболевания [2,4,5,6].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств – 5.

- Не рекомендована ферментная заместительная терапия при 2 типе БГ, так как не эффективна [1,2,3,5,6].

Уровень убедительности доказательств – В, уровень достоверности доказательств – 2.

Комментарии: *ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов: нормализует уровни гемоглобина, тромбоцитов; объем печени и селезенки (у несplenэктомизированных больных); 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 проявлений [1, 4, 5, 64]. Преимуществом ФЗТ является высокая профиль безопасности и эффективности для купирования основных проявлений БГ, а недостатки обусловлены частыми инфузиями, снижающими качество жизни пациентов и отсутствием влияния на неврологическую симптоматику (даже при высоких дозах) в связи с невозможностью проникновения препарата через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)[35, 64, 65].

В Российской Федерации зарегистрировано 3 лекарственных средства для проведения ФЗТ:

- *имиглюцераза**;*

- *велаглюцераза альфа*^{**}.
- *талиглюцераза альфа*^{**}.

Имиглюцераза^{**} – модифицированная форма кислой β-глюкозидазы человека, у детей с БГ начальная доза имиглюцеразы составляет:

- *при 1 типе БГ без поражения трубчатых костей скелета - 30 ЕД/кг на 1 введение [6,7,8];*
- *при 2 типе БГ с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей) - 60 ЕД/кг на 1 введение [6,7,8,9,10,11];*
- *при 3 типе БГ – 60 ЕД/кг на 1 введение.*

Велаглюцераза альфа^{**} показана для длительного лечения детей с болезнью Гоше I типа. Рекомендуемая доза составляет 30-60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели.

Дозу можно корректировать индивидуально, на основании достижения ожидаемого эффекта и его сохранения, однако применение доз выше 60 ЕД/кг не изучено [6,12,13,14,15].

Талиглюцераза альфа – показана для лечения детей и взрослых с подтвержденным диагнозом болезни БГ1. Для лечения детей в возрасте от 2 до 18 лет с висцеральными или гематологическими проявлениями БГ. Рекомендуемая доза составляет 30-60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели, в зависимости от клинической оценки проведенной лечащим врачом [16, 17].

- При развитии проявлений остеопороза для замедления и прекращения потери костной массы, повышения ее прочности, предотвращения переломов костей в комплексной терапии рекомендуется применять: *альфакальцидол*^{**}, *холекальциферол*, соли кальция^{**} [1,3,5,6]

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств-5.

Комментарии: *Помимо ФЗТ у детей с БГ применяется симптоматическая терапия, включающая назначение диеты, обогащенной кальцием, и препаратов кальция с холекальциферолом. В качестве симптоматической терапии скелетных осложнений БГ I типа применяют местные и пероральные нестероидные противовоспалительные и антибактериальные средства. В редких случаях при необратимых костных поражениях (остеоартрозы) необходимо проведение оперативного лечения -*

эндопротезирование суставов для купирования хронической боли, восстановления функции и значительного улучшения качества жизни пациентов [57, 60, 66].

- Не рекомендовано проведение спленэктомии пациентам с БГ [1,3,5,6].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств – 5.

- При доказанном диагнозе БГ не рекомендованы повторные пункции костного мозга и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки) [1,3,5,6].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств – 5.

- Не рекомендовано оперативное лечение костных кризов, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования [1,2,5,6].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств – 5.

- Противопоказано назначение кортикостероидов с целью купирования цитопенического синдрома При доказанном диагнозе БГ [1,2,5,6].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств – 5.

- Не рекомендовано и не обосновано назначение препаратов железа больным с развернутой картиной БГ, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления» [1,2,5,6].

Уровень убедительности доказательств – С, уровень достоверности доказательств – 5.

3.2 Хирургическое лечение

Не требуется

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Не требуется

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Профилактика

- Семьям, имеющим ребенка с БГ **рекомендуется** консультация врача-генетика, с целью определения генетических рисков для семьи и прогноза потомства [31].

Уровень достоверности доказательств – 5 (уровень убедительности рекомендаций С).

Комментарии: *Как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях при БГ для каждой беременности риск рождения ребенка составляет 25%. В семьях, где есть ребенок с БГ, существует возможность проведения пренатальной и преимплантационной диагностики. Пренатальная диагностика БГ возможна методами ДНК-диагностики. Однако, с учетом курбельности данного заболевания, необходимо обсудить с семьей все риски и прогнозы при раннем начале терапии.*

5.2 Мониторинг состояния пациентов с болезнью Гоше

Ведение пациентов рекомендуется осуществлять в соответствии с рекомендациями по минимально необходимому мониторингу состояния больных при БГ I типа, разработанными Объединенной международной группой по изучению болезни Гоше (International Collaborative Gaucher Group). Контроль показателей крови необходимо проводить 1 раз в 3 мес, размеров паренхиматозных органов (УЗИ, МРТ) - 1 раз в 6 мес, а также при изменении дозировки препарата или при значительных клинических осложнениях (табл. 1). Определение состояния костной ткани осуществляют 1 раз в год. Определение активности хитотриозидазы на фоне ферментной заместительной терапии проводят 1 раз в 12 мес.

Рекомендуется пациентов с БГ наблюдать по месту жительства в амбулаторно-поликлинических условиях врачам педиатрам, гематологам, при БГ III типа – неврологам, при наличии костных нарушений – ортопедам, до достижения возраста 18 лет.

Рекомендуется введение ФЗТ проводить регулярно при наличии показаний в случае осложненного течения болезни - в условиях круглосуточного стационара, в стабильном состоянии – в стационаре дневного пребывания или амбулаторно 1 раз в 2 недели. До достижения клинико-лабораторной ремиссии все пациенты с БГ должны проходить контрольное обследование с целью коррекции дозы ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре 2 раза в год; в дальнейшем обследование проводится 1 раз в год.

Таблица 1- Принципы мониторинга болезни Гоше

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

Примечание.

АЛТ/АСТ — аланин-/аспартатаминотрансферазы, УЗИ — ультразвуковое исследование, МРТ — магнитно-резонансная томография.

6. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

6.1 Исходы и прогноз

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

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 2 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи	Специализированная медицинская помощь
Условия оказания медицинской помощи	Стационарно / в дневном стационаре
Форма оказания медицинской помощи	Плановая

Таблица 3 - Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Оценка выполнения
1.	Выполнено определение активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах периферической кров и/или пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге, и/или определение активности хитотриозидазы в плазме крови	Да/нет
2.	Проведена подтверждающая ДНК-диагностика	Да/нет
3.	Проведена ферментная заместительная терапия (при подтвержденном диагнозе Болезнь Гоше I типа без поражения нервной системы)	Да/нет
4.	Проведена ферментная заместительная терапия (при хроническом поражением нервной системы (Болезнь Гоше III типа), у которых имеются клинически значимые неневрологические проявления заболевания)	Да/нет

Список литературы

1. Baldellou A, Andria G, Campbell PE et al Paediatric nonneuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004–v.163–p.67-75.
2. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ et al Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998–v.158–p.1754-1760.
3. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A et al Pediatric nonneuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004 – v.163–p.58-66
4. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB et al Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001. v.24-p.319-327
5. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, Grabowski GA, Mistry PK, Tytki-Szymanska A (2004). Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 41(4 Suppl 5): 4–14.
6. Stone, D. L., Tayebi, N., Orvisky, E., Stubblefield, B., Madike, V., & Sidransky, E. (2000). Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. *Human Mutation*, 15(2), 181–188. doi:10.1002/(sici)1098-1004(200002)15:2<181::aid-humu7>3.0.co;2-s
7. Инструкция к лекарственному препарату: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=10644&t=
8. Neal J. Weinreb, Jack Goldblatt, Jacobo Villalobos, Joel Charrow, J. Alexander Cole, Marcelo Kerstenetzky, Stephan vom Dahl, Carla Hollak. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Sep 14.
9. 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.
10. Charrow, J., Dulisse, B., Grabowski, G. and Weinreb, N. (2007), The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clinical Genetics*, 71: 205–211. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00769.x
11. Sims, K., Pastores, G., Weinreb, N., Barranger, J., Rosenbloom, B., Packman, S., Kaplan, P., Mankin, H., Xavier, R., Angell, J., Fitzpatrick, M. and Rosenthal, D. (2008), 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. *Clinical Genetics*, 73: 430–440. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.00978.x
12. Инструкция к лекарственному препарату: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=36175&t=
13. Gonzalez, D. E., Turkia, H. B., Lukina, E. A., Kisinovsky, I., Dridi, M.-F. B., Elstein, D., Zahrieh, D., Crombez, E., Bhirangi, K., Barton, N. W. and Zimran, A. (2013), Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am. J. Hematol.*, 88: 166–171. doi: 10.1002/ajh.23381
14. 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. *Genetics in Medicine*. 2014;16(5):359-366. doi:10.1038/gim.2013.154.
15. Giraldo P, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in children with type 1 Gaucher disease: 2-year experience. Poster presented at the American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting. *Charlotte, North Carolina, USA*. 2012, March 27–31.
16. Инструкция к лекарственному препарату : http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=40906850-0018-4a7e-b9e1-21ab4ff89194&t=
17. Zimran A, et al; 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
18. Ari Zimran, Nadia Belmatoug, Bruno Bembi et al. Demographics and patient characteristics of 1209 patients with GD. *Am J Hematol*. 2018; 93:205–212.

19. Marcio Andrade-Campos, Pilar Alfonso, Pilar Irun et al. Diagnosis features of pediatric Gaucher. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2017.
20. Jérôme Stirnemann, Nadia Belmatoug, Fabrice Camou et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 441
21. Atul Mehtaa, Nadia Belmatougb, Bruno Bembic et al. Exploring the patient journey to diagnosis of Gaucher disease from the perspective of 212 patients with Gaucher disease and 16 Gaucher. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2017; 122: 122–129.
22. Shoshana Revel-Vilk, Jeff Szer, Atul Mehta and Ari Zimran. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. *British Journal of Haematology*, 2018; 182: 467–480.
23. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: Фохат; 2005;364 с.
24. Atul Mehta, David J. Kuter, Sam S. Salek et al. Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C), *Internal Medicine Journal* 49, 2019, 578–591.
25. 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.* 52, 2020, 368–373.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Pastores G., Barnett N., Bathan P., Kolodny E. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2003; 26(7): 641-645.
31. Rosenbloom B., Weinreb N. Gaucher Disease: A Comprehensive Review. *Crit Rev Oncog.* 2013; 18(3): 163-175.
32. Weinthal J.A. Prognosis of patients with Gaucher disease. *Clinical Advances in Hematology and Oncology.* 2012;10(6):10-11.
33. Huang W., Zhang X., Chen W. Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder. *Eur. Rev. Wed. Pharmacol. Sci.* 2015; 19(7): 1219-1226.
34. 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.
35. Мовсисян Г.Б. Оптимизация оказания медицинской помощи детям с болезнью Гоше в Российской Федерации. Автореф. канд. мед. наук. М., 2018.
36. Mekinian A., Stirnemann J., Belmatoug N. et al. Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: Mechanisms and progression under treatment. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2012;49(1): 53-57
37. Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34(2): 429-43
38. Wine E., Yaniv I., Cohen I. Hyperimmunoglobulinemia in pediatric-onset type 1 Gaucher disease and effects of enzyme replacement therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29(7):451-457.
39. Сметанина Н.С. Гематологические проявления болезни Гоше. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016;15(2):53-58.
40. Deghady A., Marzouk I., El-Shayeb A., Wali Y. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease in children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 23(5): 411-417.

41. Rolfs A., Giese A., Grittner U. et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79732.
42. Aerts J.M., van Breemen M., Bussink A. et al. Biomarkers for lysosomal storage disorders: identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease. *Acta Paediatr*. 2008; 97: 7-14.
43. Hollak C., van Weely S., van Oers M., Aerts J. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J. Clin. Invest*. 1994; 93(3): 1288-1292.
44. Boot R., Verhoek M., de Fost M. et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood*. 2004; 103(1):33-39.
45. Букина Т.М. Биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика болезни Гоше у российских пациентов: дис. канд. биол. наук: 3.00.15. М.; 2005; 114 с.
46. Bodamer O., Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2010; 160(23-24): 600-604.
47. Stroppiano M., Calevo M., Corsolini F. et al. Validity of β -D-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem*. 2014; 47(13-14): 1293-1296.
48. 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.
49. 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.
50. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение. *Клиническая онкогематология*. 2009; 2(2):196-199. 51. Белогурова М.Б. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение болезни Гоше. *Педиатрия и детская хирургия*. 2010; №3:43-48.
51. Kaplan P., Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, Martins AM, Nasco I, Rohrbach M, Steinbach L, Cohen JJ. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013 Apr; 172(4):447-458.
52. Grabowski G. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2012; 8(1): 13-18.
53. vom Dahl S., Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hepatosplenomegaly. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2010; 24(5): 619-628.
54. Marcucci G., Zimran A., Bembi B. et al. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int*. 2014; 95(6): 477-494.
55. 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
56. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. и др. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике. М.: ФГБУ «ГНИЦПМ»; 2015; 36 с.
57. Giuffrida G., Cappellini M., Carubbi F. et al. Management of bone disease in Gaucher disease type 1: clinical practice. *Adv Ther*. 2014; 31(12): 1197-1212.
58. Мазырко Е.В., Ростовцев М.В., Коробкин А.В. Болезнь Гоше. Опыт рентгенодиагностики поражения скелета. *Медицинская визуализация*. 2010; №2: 48-53.
59. Faden M., Krakow D., Ezgu F. et al. The Erlenmeyer flask bone deformity in the skeletal dysplasias. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2009; 149A(6): 1334-1345.
60. Maas M., Hangartner T., Mariani G. et al. Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol*. 2008; 37(3): 185-188.
61. Bohte A., van Dussen L., Akkerman E. et al. Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. *PLoS One*. 2013; 8(3): e57507.
62. de Lédinghen V., Le Bail B., Rebouissoux L. et al. Liver Stiffness Measurement in Children Using FibroScan: Feasibility Study and Comparison With Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index, and Liver Biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45(4):443-450.

63. Vom Dahl S., Poll L., Di Rocco M. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(6): 1045-1064.
64. Goker-Alpan O. Optimal therapy in Gaucher disease. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2010;6: 315-323.
65. 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.
66. Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future. *Mol Genet Metab.* 2011; 104: 438-447.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Байдакова Галина Викторовна**- к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков.
2. **Баранов Александр Александрович**- академик РАН, профессор, д.м.н., Почетный Председатель Исполкома Союза педиатров России.
3. **Вашакмадзе Нато Джумберовна**- д.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии ПФ ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, член Союза педиатров России.
4. **Гундобина Ольга Станиславовна**, к.м.н., в.н.с., врач-гастроэнтеролог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН член Союза педиатров России
5. **Захарова Екатерина Юрьевна** -д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM).
6. **Куцев Сергей Иванович** - чл.-корр РАН, д.м.н., директор ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова ", Президент Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).
7. **Лаврова Алла Евгеньевна** -д.м.н., главный научный сотрудник, врач высшей квалификационной категории по специальности "Педиатрия", заведующая 2-м педиатрическим отделением, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ
8. **Михайлова Светлана Витальевна** -д.м.н., заведующая отделением ФГБУ «Российская Детская Клиническая Больница» МЗ РФ.
9. **Мовсисян Гоар Борисовна** – к.м.н., врач отделения гастроэнтерологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ
10. **Назаренко Людмила Павловна** - профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики, Томского НИМЦ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ).

11. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**- академик РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.
12. **Николаева Екатерина Александровна** - д.м.н., проф., член Российского общества медицинских генетиков
13. **Первунина Татьяна Михайловна**, к.м.н., Директор Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова МЗ РФ
14. **Печатникова Наталья Леонидовна**, врач-невролог, заведующий отделением, Морозовская ДГКБ ДЗМ
15. **Погосян Нелли Сергеевна** – представитель Всероссийского общества орфанных заболеваний
16. **Потапов Александр Сергеевич**, д.м.н., профессор, отделение гастроэнтерологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" МЗ РФ, кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
17. **Пушков Александр Алексеевич** – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.
18. **Репина Светлана Афанасьевна** – к.м.н., врач-генетик отдела организации медицинской помощи ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова "
19. **Савостьянов Кирилл Викторович** – д.б.н., начальник Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков.
20. **Селимзянова Лилия Робертовна** - к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
21. **Смирнова Ольга Яковлевна** – врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН
22. **Сметанина Наталия Сергеевна**, д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заместитель главного врача по

лечебно-консультативной работе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

23. **Строкова Татьяна Викторовна**- д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
24. **Сурков Андрей Николаевич**, д.м.н., заведующий отделением гастроэнтерологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, член Союза педиатров России
25. **Тепяев Рустэм Фаридович** –д.м.н. заведующий реанимацией и интенсивной терапии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-педиатры;
- врачи общей семейной практики (семейная медицина);
- врачи-гастроэнтерологи;
- врачи-генетики;
- врачи-детские гематологи;
- врачи-детские хирурги;
- врачи-неврологи;
- врачи-онкологи детские;
- медицинские психологи;
- студенты медицинских ВУЗов, интерны, ординаторы;

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за

	исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 917н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»
3. Постановление Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2015 года №333 «Об утверждении Правил формирования перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов».
4. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

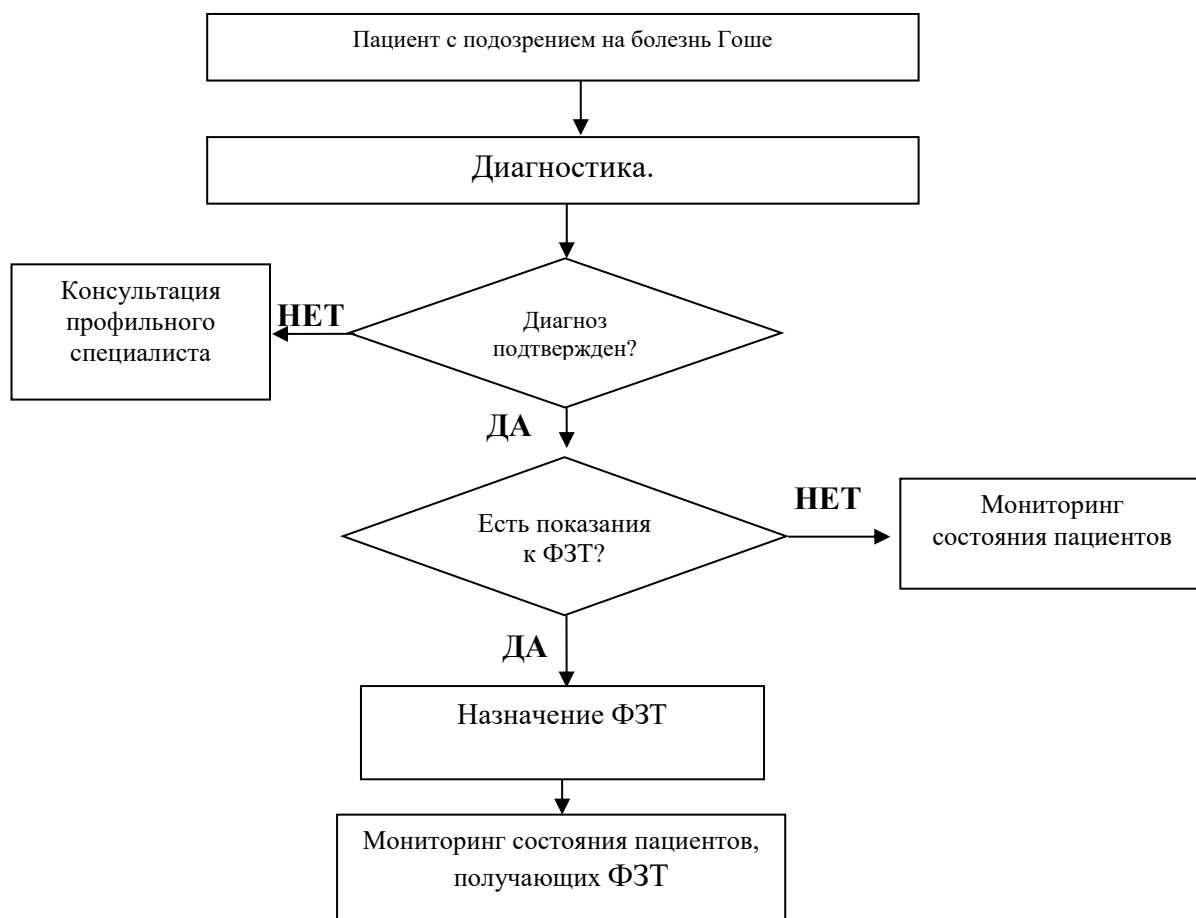
1. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам оказания паллиативной медицинской помощи" от 06.03.2019 № 18-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России от 31.05.2019 № 372н «Об утверждении положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».
3. Приказ Минздрава России № 348н от 31 мая 2019 года «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому».
4. Приказ Минздрава России № 505н от 10 июля 2019 года «Об утверждении Порядка передачи от медицинской организации пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи».
5. Приказ МЗ РФ № 831 от 3 октября 2019 года «Об утверждении ведомственной целевой программы «Развитие системы оказания паллиативной медицинской помощи».

Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
2. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
3. Приказ МЗ РФ от 20 декабря 2012г. № 1183н Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников.
4. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.

5. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
6. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
7. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
8. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. № 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы";
9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 14 января 2019 г. № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения»
10. Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
11. Перечень специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов на 2020 год, Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2019 года № 2984-р

Приложение Б1. Алгоритм действий врача



Приложение В. Информация для пациентов

Болезнь Гоше - это наследственное заболевание. У пациентов с болезнью Гоше - снижена активность фермента, β -D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), ответственного за расщепление липидов (жиров). В результате недостаточности фермента в клетках накапливается особое вещество, называемое глюкоцереброзид. Накопление его в печени, селезенке, костях и других тканях может привести к возникновению симптомов, которые могут варьировать от легкой до тяжелой степени и появляться в любом возрасте от младенчества до зрелости.

Ген глюкоцереброзидазы картирован на хромосоме 1q21. В настоящее время описано более 400 различных мутаций, которые частично или полностью блокируют каталитическую активность фермента.

Клинические проявления болезни Гоше

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа болезни Гоше:

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

При типах 2 и 3 в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейропатическими. Клинические проявления БГ типа 1 разнообразны. Возраст манифестации заболевания варьирует от 0 до 60 лет. БГ типа 1 имеет хроническое течение.

Клиническая картина характеризуется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), панцитопенией и патологией трубчатых костей скелета:

- гепатоспленомегалия (увеличение печени и селезенки);

Изолированная спленомегалия

- геморрагический синдром;

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

Постоянный и наиболее ранний признак заболевания – спленомегалия. Размеры селезенки при БГ могут превышать норму в 5-80 раз.

По мере прогрессирования спленомегалии в селезенке могут развиваться инфаркты и фиброзные изменения, которые не имеют клинических проявлений. Геморрагический синдром, связанный с тромбоцитопенией и нарушением функции тромбоцитов, проявляется в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек и длительных кровотечений после малых оперативных вмешательств. Поражение легких встречается редко (1-2% больных), преимущественно у пациентов, которым была удалена селезенка. Типичным проявлением БГ типа 1 является поражение костно-суставной системы, которое протекает от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза с множественными патологическими переломами и ишемическими некрозами, ведущими к развитию вторичных остеоартрозов и, как следствие, необратимых ортопедических дефектов. У большинства больных с БГ наблюдаются хронические боли в костях. Характерны костные кризы, сопровождающиеся мучительными болями в костях, гиперемией и болезненностью в области суставов, снижением двигательной активности, лихорадкой, ознобом. На пике криза отмечаются высокий лейкоцитоз и повышенная скорость оседания эритроцитов. Именно поражение костно-суставной системы определяет тяжесть течения БГ и качество жизни пациентов.

В последние годы ряд исследователей, показала, что оценка накопления не прямого субстрата, а его модифицированной формы, лизосфинголипидов, является наиболее чувствительным маркером ЛБН. В частности, обсуждается,

что для диагностики и мониторинга ответа на терапию при болезни Гоше, наиболее чувствительным тестом сегодня является оценка глюкозилсфингозина (GlcSph).

Лечение болезни Гоше

Изучение патогенеза болезни Гоше привело к открытию ферментной заместительной и субстрат-редуцирующей терапии. В РФ доступно несколько препаратов, которые назначает врач в зависимости от клинических проявлений болезни.

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Шкала оценки тяжести заболевания при болезни Гоше (Maja Di Rocco et al. Haematologica 2008; 93: 1211–1218)

Клинические и лабораторные признаки	Признаки	Баллы
Скелетные нарушения		
Инфильтрация костного мозга на основании результатов МРТ или скинтиграфии		
	Отсутствуют/минимальные	0
	Средняя	1
	Промежуточная	2
	Тяжелая	3
Нарушение минеральной плотности костей		
	Отсутствуют/минимальные	0
	Средняя	1
	Промежуточная	2
	Тяжелая	3
Остеонекроз		
	Нет	0
	Медулярный инфаркт	1
	Остеонекроз	2
	Наличие протезов	3
Патологические переломы		
	Нет	0
	Были/есть	2
Гематологические нарушения		
Концентрация гемоглобина		
	>12 г/дл (муж) >11,5 (жен)	0
	10–12 г/дл	1
	8–9,9 г/дл	2
	<8 г/дл*	3
Число лейкоцитов		
	$>4 \times 10^9/\text{л}$	0
	$4 \times 10^9/\text{л} - 2,5 \times 10^9/\text{л}$	1а/в
	Менее $2,5 \times 10^9/\text{л}$	2а/в
	Менее $1,9 \times 10^9/\text{л}$	3а/в
Число тромбоцитов		
	$>150 \times 10^9/\text{л}$	0
	$101 - 150 \times 10^9/\text{л}$	1а/в
	$60 - 100 \times 10^9/\text{л}$	2 а/в
	Менее $60 \times 10^9/\text{л}$	3 а/в
Время кровотечения		
	Менее 8 мин	0
	Более 8 мин	1
Активность хитотриоздазы		
	Менее 600 нмоль/мл/ч	0
	600–4000 нмоль/мл/ч	1
	4001–15 000 нмоль/мл/ч	2
	Более 15 000 нмоль/мл/ч	3
Концентрация легочного хемокина		
	<72 нг/мл	0
	72–236 нг/мл	1

	237–1000 нг/мл	2
	Более 1000 нг/мл	3
Селезенка		
	Нет изменений по данным МРТ/УЗИ	0
	Есть изменения по данным МРТ/УЗИ	3
	Без спленэктомии	0
	Спленэктомия	2
	Увеличение размеров до 5 N	0
	Увеличение размеров 5–9 N	1
	Увеличение размеров 10–15 N	2
	Увеличение размеров более 15 N	3
Печень		
	Нет изменений	0
	Есть нарушения функции	3
	Увеличение размеров до 1,25 N	0
	Увеличение размеров 1,25–2,5N	1
	Увеличение размеров более 2,5N	2
Легочная гипертензия		
	Нет	0
	Средняя	1
	Тяжелая	2
Дыхательная недостаточность		
	Нет	0
	Средняя	1
	Тяжелая	2
Неврологические нарушения		
	Нет симптомов	0
	Периферическая полиневропатия	1
	Болезнь Паркинсона	3

* — или необходимость в гемотрансфузии.