



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

## Болезнь Гоше

МКБ 10: **E75.2**

Возрастная категория: **взрослые**

ID: **KP124**

Год утверждения: 2024

Профессиональные некоммерческие медицинские организации-разработчики:

- Ассоциация содействия развитию гематологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество»

Председатель ассоциации, д.м.н.

Е.Н. Паровичникова

- Общественная организация «Российское общество детских гематологов, онкологов»

Президент общества, д.м.н.

С.Р. Варфоломеева

- Всероссийская общественная организация «Российское общество рентгенологов и радиологов»

Президент общества, д.м.н.

В.Е. Сеницын

- Общероссийская общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов России»

Президент ассоциации, академик РАН

С.П. Миронов

- Национальное общество по изучению Болезни Паркинсона и расстройств движения

Президент общества, академик РАН

Иллариошкин С.Н.

## Оглавление

Список сокращений.....	5
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.2 Этиология и патогенез заболеваний или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	10
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.2 Физикальное обследование.....	12
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	12
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	15
2.5 Иные диагностические исследования .....	15
2.6 Консультации специалистов.....	16
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	17
3.1 Консервативное лечение .....	18
3.2 Хирургическое лечение.....	21
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	22

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	22
6. Организация оказания медицинской помощи .....	24
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	25
7.1 Прогноз .....	25
7.2 Ошибки и необоснованные назначения.....	26
7.3 Болезнь Гоше и беременность .....	26
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	26
Список литературы.....	28
<b>Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций .....</b>	<b>33</b>
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.....	37
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	38
Приложение В. Информация для пациентов .....	40
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических .....	42
рекомендациях .....	42

## Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БГ – болезнь Гоше

ЗФТ – заместительная ферментная терапия

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

СРТ – субстратредуцирующая терапия

УЗИ – ультразвуковое исследование

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

## Термины и определения

**В-D-глюкоцереброзидаза ( $\beta$ -глюкозидаза)** — лизосомный фермент, участвующий в деградации продуктов клеточного метаболизма

**Клетки Гоше** – перегруженные липидами макрофаги, диаметр около 70-80 мкм, овальной или полигональной формы с бледной пенистой цитоплазмой.

**Колбы Эрленмейера** - колбообразная деформация дистальных отделов бедренных костей, выявляемая при рентгенографии

**Энзимодиагностика** - методы диагностики болезней, патологических состояний и процессов, основанные на определении активности энзимов (ферментов) в биологических жидкостях.

**Заместительная ферментная терапия (enzyme replacement therapy)** – метод лечения генетических заболеваний, являющихся результатом биохимической дисфункции вследствие снижения активности фермента.

**Субстратредуцирующая терапия** — это метод лечения лизосомных болезней накопления, направленный на подавление продукции субстрата — глюкоцереброзида (в случае болезни Гоше), откладывающегося в цитоплазме макрофагов.

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Болезнь Гоше – наиболее частая форма из редких наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления

### **1.2 Этиология и патогенез заболеваний или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности  $\beta$ -D-глюкоцереброзидазы ( $\beta$ -глюкозидазы) — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма [1–5]. Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена  $\beta$ -D-глюкоцереброзидазы, в хромосомной области 1q22 [3,4]. Присутствие биаллельных патогенных вариантов гена *GBA* сопровождается снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше) – перегруженных липидами макрофагов. Следствием данного метаболического дефекта являются:

1. Хроническая активация макрофагальной системы;
2. Аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов в местах «физиологического дома»: селезенка, печень, костный мозг, следствием чего являются спленомегалия, гепатомегалия, инфильтрация костного мозга;
3. Нарушение регуляторных функций макрофагов, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы [4,6].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:100 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев-ашкенази частота заболевания достигает 1:45 [7].

Распространенность болезни Гоше среди взрослого населения России в 2019 году составила 1 : 360 000 [8], распространенность заболевания среди детского населения в 2015 году составила 0,32 : 100 000 детского населения [9].

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

Рубрика E75.2 – Другие сфинголипидозы.

#### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В соответствии с наличием или отсутствием поражения ЦНС и его особенностями выделяют три типа болезни Гоше:

- **тип I** — без неврологических проявлений, наиболее частый вариант заболевания, наблюдается у 94% пациентов с БГ [10];
- **тип II (острый нейронопатический)** — встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, ведущим к летальному исходу (больные редко доживают до возраста 2 лет);
- **тип III (хронический нейронопатический)** — объединяет более разнородную группу пациентов, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

**Тип I** является наиболее частым клиническим вариантом БГ и встречается как у детей, так и у взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания составляет от 30 до 40 лет. Спектр клинических проявлений очень широкий: на одном конце — «бессимптомные» пациенты (10—25%), на другом — больные с тяжелым течением: массивной гепато- и спленомегалией, глубокой анемией и тромбоцитопенией, выраженным истощением и тяжелыми, угрожающими жизни осложнениями (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальным составом крови, с поражением костей или без него. У детей наблюдается отставание в физическом и половом развитии; характерна своеобразная гиперпигментация кожных покровов в области коленных и локтевых суставов [7].



**При болезни Гоше II типа** основные симптомы появляются в первые 6 месяцев жизни. На ранних стадиях заболевания отмечаются мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность с характерной ретракцией шеи и сгибанием конечностей, глазовдвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазм и дисфагия. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящие к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательного центра головного мозга. На поздних стадиях развиваются тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к терапии противосудорожными препаратами [11–13]. Заболевание приводит к летальному исходу на первом-втором году жизни ребенка.

**При болезни Гоше III типа** неврологические симптомы возникают позднее, как правило, в возрасте 6—15 лет. Характерным симптомом служит парез мышц, иннервируемых глазовдвигательным нервом. Могут наблюдаться миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, появляются и прогрессируют экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции. Могут наблюдаться мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве случаев течение заболевания – медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни пациентов с БГ III типа может достигать 12—17 лет, в единичных случаях — 30—40 лет.

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

Основные клинические проявления БГ включают спленомегалию, гепатомегалию, цитопению и поражение костей.

**Спленомегалия** — селезенка может быть увеличена в 5—80 раз по сравнению с нормой. По мере прогрессирования спленомегалии в селезенке могут развиваться инфаркты, которые, как правило, не имеют клинических проявлений [14–16].

**Гепатомегалия** — размеры печени обычно увеличиваются в 2—4 раза. При УЗИ могут выявляться очаговые поражения печени, которые, предположительно, являются следствием ишемии и фиброза. Функция печени, как правило, не страдает, однако у 30—50% больных отмечается небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз, обычно не более чем в 2 раза, изредка — в 7—8 раз [4,14,15].

**Цитопенический синдром** - наиболее ранним и характерным проявлением служит тромбоцитопения со спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек или длительными кровотечениями после малых оперативных вмешательств. В дальнейшем развиваются анемия и лейкопения с относительным лимфоцитозом и абсолютной нейтропенией, однако очевидного повышения частоты инфекционных заболеваний у пациентов не наблюдается [4,14,15,17].

**Поражение костей** варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза и ишемических (аваскулярных) некрозов с развитием вторичных остеоартрозов. Поражение костно-суставной системы может проявляться острыми или хроническими болями, патологическими переломами и развитием необратимых ортопедических дефектов, требующих оперативного лечения (эндопротезирования суставов). Для детей и молодых взрослых характерно развитие, так называемых, костных кризов — эпизодов сильнейших оссалгий, сопровождающихся лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), симулирующими картину остеомиелита. Фактором риска развития костных кризов и тяжелого поражения костно-суставной системы является спленэктомия, предрасполагающая к развитию гиперкоагуляционного синдрома и ишемическому поражению костей (остеонекрозы), лежащему в основе костных кризов [4,18,19]. Поражение костно-суставной системы, как правило, является основной клинической проблемой при БГ I типа, определяет тяжесть течения заболевания и качество жизни пациентов [15,20]. У пациентов БГ III типа костная патология проявляется в виде деформаций грудной клетки и выраженного кифосколиоза с наличием или отсутствием костных болей и костных кризов [21–23].

**Симптомы поражения ЦНС** наблюдаются только при нейронопатических типах БГ у детей (типы II и III) и могут включать глазодвигательную апраксию или сходящееся косоглазие, атаксию, нарушения чувствительности и прогрессирующую потерю интеллекта, миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, экстрапирамидную ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагию, ларингоспазм. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции, поведенческие изменения, эпизоды психоза [4,15].

**Поражение легких** встречается у 1—2% пациентов, при БГ I типа при длительном отсутствии специфического лечения, преимущественно, у перенесших спленэктомию, при БГ II и III типов вне зависимости от размеров селезенки в дебюте заболевания, и

проявляется как интерстициальное поражение легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии [4,15].

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

*Предварительный диагноз болезни Гоше устанавливается на основании характерной клинической картины (спленомегалия и/или гепатомегалия, 1-3 ростковая цитопения, признаки вовлечения костно-суставной системы, см. раздел 1.6) и обнаружения многочисленных клеток Гоше в цитологических и/или гистологических препаратах костного мозга. Окончательный диагноз БГ верифицируется результатами энзимодиагностики – исследования бета-глюкоцереброзидазы клеток крови и результатами молекулярно-генетического исследования (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше), выявляющего биаллельную мутацию гена глюкоцереброзидазы (GBA) [4,15].*

### **2.1 Жалобы и анамнез**

**Рекомендуется** при сборе анамнеза и жалоб у всех пациентов с подозрением на болезнь Гоше обратить внимание на наличие и выраженность наиболее распространенных проявлений заболевания с целью диагностики, дифференциальной диагностики и определения степени тяжести заболевания [7,24–29]:

- семейный анамнез (наличие установленного диагноза болезни Гоше или характерных симптомов заболевания у родственников), национальность (распространенность болезни Гоше выше в популяции евреев ашкенази);
- симптомы астении: слабость, утомляемость, низкая переносимость физической нагрузки;
- симптомы, ассоциированные с наличием тромбоцитопении и/или коагулопатии: спонтанный кожно-слизистый геморрагический синдром, кровотечения после хирургических или стоматологических вмешательств;
- симптомы, ассоциированные с наличием гепатоспленомегалии: жалобы на увеличение живота в объеме, тяжесть в животе;
- симптомы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы: сведения о костных кризах в анамнезе, наличии патологических переломов, болевого синдрома в костях и суставах, нарушения походки;

- симптомы, ассоциированные с наличием легочной гипертензии (у больных, перенесших спленэктомию): одышка, утомляемость при физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке, синкопальные состояния;
- данные о спленэктомии в анамнезе;
- симптомы, ассоциированные с поражением нервной системы (у взрослых пациентов при болезни Гоше III типа): глазодвигательная апраксия, сходящееся косоглазие, миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, экстрапирамидная ригидность.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

## **2.2 Физикальное обследование**

**Рекомендуется** при физикальном исследовании у всех пациентов с подозрением на болезнь Гоше оценить следующие факторы с целью диагностики, дифференциальной диагностики и определения степени тяжести заболевания [7,24–29]:

- состояние питания: индекс массы тела (для пациентов с БГ характерен дефицит массы тела);
- наличие бледности кожных покровов, спонтанного кожно-слизистого геморрагического синдрома;
- наличие и степень увеличения размеров селезенки и печени, наличие рубца после спленэктомии;
- поражение костно-суставной системы: нарушение формы костей, длины конечностей, подвижности суставов, наличие местных симптомов воспаления (при подозрении на костный криз);
- клинические и аускультативные признаки легочной гипертензии: акроцианоз, изменение пальцев рук по типу «барабанных палочек» и ногтевых пластин по типу «часовых стекол», набухание яремной вены, акцент и расщепление II тона сердца над легочной артерией, шум трикуспидальной недостаточности.
- признаки вовлечения нервной системы: глазодвигательная апраксия, сходящееся косоглазие, экстрапирамидная ригидность (при подозрении на болезнь Гоше III типа).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

**Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на БГ для верификации диагноза проведение:

- энзимодиагностики – исследование бета-глюкоцереброзидазы клеток крови [4,19];
- молекулярно-генетической диагностики болезни Гоше – поиск мутаций в гене *GBA* (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше) [4,15].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** исследование бета-глюкоцереброзидазы клеток крови – диагноз БГ подтверждается при снижении активности фермента ниже референсных значений. Степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания.

Молекулярно-генетическая диагностика болезни Гоше (комплекс исследований для диагностики болезни Гоше) позволяет верифицировать диагноз БГ в случае выявления биаллельных патогенных вариантов гена *GBA*.

Цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) и/или цитологическое исследование отпечатков трепанобиоптата костного мозга позволяет выявить патогномоничные для болезни Гоше многочисленные макрофаги, перегруженные липидами - клетки Гоше. Однако наличие или отсутствие клеток Гоше в препаратах костного мозга не является критерием подтверждения или исключения диагноза болезни Гоше. Изредка единичные клетки с аналогичной морфологией (псевдо-Гоше клетки) встречаются при других заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией клеток, например, при хроническом миелолейкозе и лимфопролиферативных заболеваниях и отражают перегрузку макрофагальной системы продуктами деградациии клеток лейкомиического клонa. Вместе с тем, отсутствие клеток Гоше в препаратах костного мозга может отражать технические особенности приготовления мазка: клетки Гоше легко разрушаются и/или присутствуют на периферии мазка – в зонах, обычно не подвергающихся просмотру.

У взрослых пациентов с подозрением на БГ цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) и/или цитологическое исследование отпечатков

*трепанобиоптата костного мозга проводятся, как правило, до энзимодиагностики (исследования бета-глюкоцереброзидазы клеток крови) поскольку имеет целью исключить диагноз гемобластоза или неопухолевых заболеваний системы крови, характеризующихся сходной клинической симптоматикой (гепатоспленомегалия и цитопения) и встречающихся в общей популяции населения гораздо чаще, чем БГ. У детей, напротив, болезненное исследование костного мозга целесообразно проводить только после получения результатов энзимодиагностики, выявивших нормальную активность глюкоцереброзидазы и, таким образом, исключивших диагноз БГ, частота которой в детской популяции выше, чем частота гемобластозов [30].*

**Рекомендуется:** проведение всем пациентам с впервые установленным диагнозом БГ для определения степени тяжести БГ и выявления сопутствующей патологии, влияющей на характер клинических проявлений и тяжесть течения БГ, следующих рутинных исследований:

- общий (клинический) анализ крови, развернутый [15,16,31];

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

- общий (клинический) анализ мочи [32–35];

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

- анализ крови биохимический общетерапевтический:
  - исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного), определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови с целью исключения синдрома холестаза на фоне специфической инфильтрации печени при болезни Гоше [36]
  - определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови для исключения цитолитического синдрома на фоне специфической инфильтрации печени при болезни Гоше [36,37];
  - исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение альбумин/глобулинового соотношения в крови с целью

исключения нарушения белково-синтетической функции печени на фоне специфической инфильтрации при болезни Гоше [36];

- исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови с целью исключения нарушения липидного обмена, как отражения активности болезни Гоше [38–41];
- исследование уровня глюкозы в крови с целью исключения инсулинорезистентности и сахарного диабета [41]

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)**

- исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом с целью выявления характерных для болезни Гоше изменений метаболизма железа, ассоциированных с активностью заболевания [42,43];

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3)**

- определение уровня витамина В 12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови с целью исключения влияние дефицитного состояния на степень цитопении у пациентов с болезнью Гоше [44,45];

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)**

- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза): активированное частичное тромбопластиновое время, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, исследование уровня фибриногена в крови, исследование агрегации тромбоцитов) для исключения сопутствующей коагулопатии и тромбоцитопатии [46–49];

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)**

- определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови с целью дифференциальной диагностики - для исключения цитопении и/или спленомегалии обусловленной ВИЧ инфекцией [50];

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 4)**

- определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови с целью дифференциальной диагностики - для исключения цитопении и/или спленомегалии обусловленной ВИЧ инфекцией [51,52];

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови с целью дифференциальной диагностики – для исключения цитопении, обусловленной вирусным гепатитом [53,54];

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови с целью дифференциальной диагностики - для исключения цитопении, спленомегалии и поражения костей скелета, обусловленных сифилисом [55];

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

- Исследование уровня иммуноглобулинов в крови. Исследование уровня иммуноглобулина А в крови. Исследование уровня иммуноглобулина М в крови. Исследование уровня иммуноглобулина G в крови. Исследование уровня парапротеинов в крови [56].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

## **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

**Рекомендуется:** всем пациентам с БГ для определения степени тяжести заболевания и выявления сопутствующей патологии, влияющей на характер клинических проявлений и тяжесть течения БГ, проведение следующих инструментальных исследований:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) с определением исходных размеров и структуры печени и селезенки, ультразвуковое исследование почек [57,58];



- рентгенография или компьютерная томография бедренных костей с захватом коленных и тазобедренных суставов (согласно номенклатуре медицинских услуг: рентгенография бедренной кости (с двух сторон), рентгенография коленного сустава (с двух сторон), рентгенография тазобедренного сустава (с двух сторон) - с целью сокращения лучевой нагрузки необходимо выполнять в рамках одного исследования, компьютерная томография костей (бедренные кости с двух сторон), компьютерная томография сустава (бедренные и коленные суставы с двух сторон) – с целью сокращения лучевой нагрузки необходимо выполнять в рамках одного исследования [59–61];
- магнитно-резонансная томография бедренных костей с захватом коленных и тазобедренных суставов (согласно номенклатуре медицинских услуг: магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) – бедренные кости, магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) – коленные и тазобедренные суставы) [58,60–62];
- магнитно-резонансная томография органов брюшной полости или компьютерная томография органов брюшной полости с определением объемов органов [58,62]
- регистрация электрокардиограммы [63,64] .

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

## **2.5 Иные диагностическая исследования**

**Рекомендуется** пациентам по показаниям проведение дополнительных исследований для определения сопутствующей патологии, которые включают:

- Эхокардиография — у пациентов, перенесших спленэктомию, и при подозрении на БГ III типа [65].
- Эзофагогастродуоденоскопия — при наличии диспепсии, болей в животе или признаков портальной гипертензии [66,67].
- Рентгенография пораженной части костного скелета и/или компьютерная томография костей (пораженная область скелета) при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах [68].
- Рентгенденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости - обязательные исследования при наличии патологических переломов костей в анамнезе [69].
- Компьютерная томография органов грудной полости – для исключения очагово-инфильтративных изменений бронхолегочной системы [70].

Для эхокардиографии, рентгенографии, компьютерной томографии - **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

Для эзофагогастродуоденоскопии - **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** в качестве дополнительного маркера активности БГ используется гликозилсфингозин (lyso-Gb1) – биомаркер, представляющий собой деацилированную форму глюкозилцерамида. Концентрация lyso-Gb1 в плазме пациентов с болезнью Гоше коррелирует с клиническими показателями тяжести заболевания, объемом селезенки и печени, фактом спленэктомии (выше у спленэктомированных больных), наличием неврологических проявлений (значительно выше у пациентов с нейронопатическими формами). Концентрация lyso-Gb1, как правило, снижается в ответ на проведение патогенетической терапии и, обычно, достигает плато через 3-4 года лечения. В отличие от хитотриозидазы и хемокина CLL18, гликозилсфингозин характеризуется 100 % чувствительностью и специфичностью в отношении болезни Гоше, повышение его концентрации выше пороговой точки не описано при других заболеваниях, в том числе из группы лизосомных болезней накопления. Значение концентрации гликозилсфингозина может использоваться в качестве дополнительного показателя в индивидуальной программе комплексной оценки активности болезни Гоше, особенно у спленэктомированных пациентов [71–74].

## **2.6 Консультации специалистов**

**Рекомендуется:** всем пациентам с впервые установленным диагнозом БГ проведение консультаций специалистов для диагностики возможной сопутствующей патологии, влияющей на характер клинических проявлений и тяжесть течения БГ: врача-гематолога и врача-гастроэнтеролога (при цитопеническом, геморрагическом и гепатолиенальном синдромах); врача-травматолога-ортопеда и врача-ревматолога (при наличии симптомов поражения костно-суставной системы – оссалгии, артралгии, костные кризы, рентгенологические изменения костей); врача-невролога и врача-офтальмолога (для уточнения типа болезни Гоше, при наличии неврологической симптоматики и специфических мутаций/генотипов, а также в связи с повышенной частотой развития болезни Паркинсона у пациентов с БГ); врача-генетика (при подозрении на другую наследственную патологию и для медико-генетического консультирования семьи); врача-оториноларинголога (при частых носовых кровотечениях); врача-эндокринолога (при задержке физического и полового развития) [50,63,64,75–84].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

### 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Болезнь Гоше – первая наследственная ферментопатия, для которой была разработана высокоэффективная ЗФТ [4, 20, 48]. К настоящему времени мировой опыт лечения болезни Гоше ферментными препаратами составляет около 30 лет, ЗФТ является «золотым стандартом» лечения данного заболевания. Многолетний зарубежный и отечественный опыт применения ЗФТ при БГ позволяет говорить о ее исключительной эффективности и высокой безопасности. В 2013 г. был опубликован анализ эффективности ЗФТ, который включил более 750 пациентов, получавших терапию имиглюцеразой\*\* в течение 10 лет. Было показано, что подавляющее большинство пациентов достигают целей лечения БГ: у 90% больных нормализуется концентрация гемоглобина; более 90% пациентов, имеющих исходную глубокую тромбоцитопению, демонстрируют значительное повышение количества тромбоцитов (количество тромбоцитов  $<60 \times 10^9/\text{л}$  через 10 лет терапии зарегистрировано только у 1% больных); у 97% пациентов регистрируется уменьшение размеров селезенки (в среднем в 4 раза) [85].

В Российской Федерации ЗФТ предоставляется пациентам с болезнью Гоше в рамках государственной программы «7-14 высокочастотных нозологий» с 2007 г.

При оценке эффективности патогенетической терапии ориентируются на цели лечения болезни БГ, которые включают [86]:

- стабильное повышение концентрации гемоглобина ( $> 120 \text{ г/л}$  у мужчин,  $> 110 \text{ г/л}$  у женщин);
- повышение количества тромбоцитов (до нормальных значений у спленэктомированных больных и до количества, достаточного для профилактики геморрагического синдрома, у неспленэктомированных больных);
- уменьшение размеров селезенки до объема, не превышающего 8 норм; уменьшение размеров печени на 30-40 % от исходного;
- прекращение болей в костях, предупреждение развития остеонекрозов и повышение минеральной плотности костей;

Согласно данным международного регистра болезни Гоше (ICGG), через 4 года ЗФТ 41 % пациентов достигают всех целей лечения болезни Гоше и 77 % пациентов - всех целей, за исключением одной (чаще, размеров селезенки)[87].

***Показаниями к началу заместительной ферментной терапии у взрослых пациентов служат:***

- *клинически значимая, стойкая цитопения; при этом требуют исключения цитопении, обусловленные другими заболеваниями, например, тромбоцитопения, ассоциированная с хроническими вирусными инфекциями и/или циррозом печени, анемии, обусловленные дефицитом витамина B12 и фолиевой кислоты;*
- *клинические и радиологические признаки поражения костей; жалобы на оссалгии и/или артралгии должны быть подтверждены радиологической и/или МРТ-картиной, типичной для БГ (инфильтрация костного мозга, некрозы, патологические переломы); колбы Эрленмейера не являются основанием для назначения заместительной ферментной терапии;*
- *клинически значимая спленомегалия и/или гепатомегалия (у спленэктомированных пациентов);*
- *симптомы поражения легких и других жизненно важных органов в отсутствии других очевидных причин их поражения [10,14].*

*В РФ зарегистрированы 4 ферментных препарата для терапии болезни Гоше:*

- *2 ферментных препарата имиглюцеразы\*\* - синтезируются клеточной линией, полученной из яичников китайских хомяков (производства Джензайм, компания Санофи, США, и АО «ГЕНЕРИУМ», РФ);*
- *велаглюцераза альфа\*\* – производится клеточной линией HT-1080 фибробластов человека.*
- *талиглюцераза альфа\*\* – синтезируется генетически модифицированными растительными клетками.*

### **3.1 Консервативное лечение**

**Рекомендуется** всем пациентам, при наличии показаний (клинически значимая, стойкая цитопения; клинические и радиологические признаки поражения костей; клинически значимая спленомегалия и/или гепатомегалия; симптомы поражения легких и других жизненно важных органов, обусловленные болезнью Гоше), пожизненная заместительная ферментная терапия ферментными препаратами (A16AB по АТХ-классификации) - аналогами глюкоцереброзидазы человека (имиглюцераза\*\*, велаглюцераза альфа\*\*, талиглюцераза альфа\*\*) [31,88].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *имиглюцераза\*\**, *велаглюцераза альфа\*\** и *талиглюцераза альфа\*\** предоставляются пациентам в рамках государственной программы «14 высокозатратных нозологий». Форма выпуска лекарственных препаратов *имиглюцеразы\*\** и *велаглюцеразы альфа\*\** – флаконы по 400 Ед, *талиглюцеразы альфа* - 200 Ед. Путь и частота введения – внутривенное введение лекарственных препаратов каждые 2 недели (2 раза в месяц). Содержимое каждого флакона растворяют водой для инъекций и аккуратно перемешивают, не допуская образования пузырьков. Весь приготовленный раствор собирают в одном флаконе и разводят 0,9% раствором натрия хлорида\*\* для внутривенных инъекций до общего объема 100—200 мл. Внутривенное введение лекарственных препаратов проводят в течение 1-2 часов. Не следует вводить препарат одновременно с другими лекарственными средствами. Лечение характеризуется отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью у пациентов с болезнью Гоше I и 3 типов.

Стартовая доза ферментных препаратов является предметом дискуссии и в разных странах варьирует от 10 до 60 Ед/кг массы тела с частотой введения - каждые 2 недели (2 раза в месяц). При определении дозы учитывают возраст пациента, характер и тяжесть клинических проявлений, прогноз течения болезни, наличие осложнений, сопутствующих заболеваний. В странах, предоставляющих ЗФТ в рамках государственной программы бесплатно, существуют экспертные советы по болезни Гоше, в функции которых входит назначение и мониторинг эффективности ЗФТ.

**Рекомендуется** взрослым пациентам с тяжелыми проявлениями болезни Гоше I типа назначение начальной дозы *имиглюцеразы\*\**/*велаглюцеразы альфа\*\**/ *#талиглюцеразы альфа\*\**, составляющей 30 Ед/кг массы тела x 2 раза в месяц [31,89–91].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** *в отдельных случаях (тяжелый остеопороз с повторными патологическими переломами трубчатых костей; поражение легких с развитием легочной гипертензии или гепатопульмонарного синдрома)* стартовая доза ферментных препаратов у взрослых пациентов может повышаться до 60 Ед/кг на одно введение, однако решение об этом принимает Экспертный совет, созданный 01.04.2009 г. при поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

*Решение о модификации дозы (повышение или снижение) или о смене препарата (неэффективность или непереносимость) пациентам любого возраста, получающим ЗФТ, принимается Экспертным советом, созданным 01.04.2009 г. при поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации.*

**Рекомендуется** взрослым пациентам с болезнью Гоше I типа, достигшим целей лечения, переход на поддерживающую дозу ферментных препаратов в виде внутривенных инфузий (#имиглуцераза\*\*, #велаглуцераза альфа\*\*, #галиглуцераза альфа\*\*): 15 Ед/кг x 2 раза в месяц или на поддерживающий режим заместительной ферментной терапии (#имиглуцераза\*\*, #велаглуцераза альфа\*\*): 15-20 Ед/кг x 1 раз в месяц [92–95].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** режим и доза поддерживающей терапии определяется индивидуально на основании анализа совокупности клинических (исходная тяжесть БГ, достижение целей лечения, наличие и характер сопутствующих заболеваний) и социальных факторов (возраст, трудовая деятельность, приверженность к лечению и др.). Эффективность и безопасность поддерживающего режима заместительной ферментной терапии показаны в рамках протокола клинической апробации (№ 18-1, 2015 г.): увеличение интервалов между инфузиями ферментных препаратов до 4 недель у пациентов, достигших целей лечения, не привело к клинически значимому ухудшению лабораторных и инструментальных показателей, ассоциированных с активностью БГ, на протяжении последующих 12-36 месяцев наблюдения [92].

**Рекомендуется** взрослым пациентам с легкой и умеренно тяжелой формой БГ, как альтернативный способ лечения – **субстратредуцирующая терапия (СРТ)**, направленная на подавление продукции субстрата — глюкоцереброзида, откладывающегося в цитоплазме макрофагов [96–99].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** преимуществом СРТ является прием таблетированных препаратов внутрь, вместо в/в инфузий ферментных препаратов при ЗФТ. С 2006 по 2015 гг. прошли клинические исследования (2—3 фазы) нового лекарственного препарата СРТ —

*элиглулата, которые показали его высокую эффективность, хорошую переносимость и долгосрочную (8 лет) безопасность применения, сопоставимые с таковыми при ЗФТ.*

*В 2014—2015 гг. элиглулат был зарегистрирован в США и ЕС как препарат первой линии для лечения взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа. В 2016 г. элиглулат был зарегистрирован в РФ. НМИЦ гематологии располагает 15-летним опытом применения элиглулата у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой болезни Гоше без клинически значимой сопутствующей патологии, в том числе патологии сердца. По нашим наблюдениям, элиглулат является эффективным, хорошо переносимым и безопасным методом лечения болезни Гоше I типа у взрослых.*

### **3.2 Хирургическое лечение**

**Рекомендуется** пациентам проведение хирургического ортопедического лечения при наличии необратимых поражений и хронических инфекций костно-суставной системы [100–103].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *Показания к проведению хирургического ортопедического лечения определяются врачами-травматологами-ортопедами, имеющими опыт наблюдения и лечения пациентов с БГ, при участии врачей-гематологов, врачей-радиологов и, при необходимости, других специалистов, участвующих в ведении данного пациента. Плановые ортопедические операции целесообразно проводить в медицинских учреждениях, специализирующихся на диагностике и лечении орфанных заболеваний, располагающих опытом хирургического лечения пациентов с болезнью Гоше и возможностями заместительной терапии компонентами крови в случае развития геморрагических осложнений.*

**Не рекомендуется** пациентам с БГ проведение спленэктомии [19,31].

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

**Комментарии:** *при установленном диагнозе БГ проведение спленэктомии возможно только по абсолютным показаниям (например, травматический разрыв селезенки). При необходимости проведения лечебно-диагностической спленэктомии у пациентов молодого возраста с неясной спленомегалией и цитопенией, целесообразно предварительно провести энзимодиагностику для исключения БГ.*

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

**Рекомендуется** пациентам с БГ с поражением костно-суставной системы и/или после эндопротезирования суставов реабилитация в санаториях ортопедического профиля: услуги по медицинской реабилитации пациента с заболеваниями опорно-двигательной системы, лечебная физкультура при заболеваниях и травмах суставов [104–106].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

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

*Профилактики БГ, как наследственного метаболического заболевания, не существует.*

**Рекомендуется** проведение пациентам с БГ:

1. Медико-генетическое консультирование семей с детьми, страдающими болезнью Гоше, и взрослых пациентов с БГ при планировании семьи и рождения детей [107]
2. Комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (внутриутробно) с целью своевременного решения вопроса и прерывании беременности у женщин, имевших ранее детей с БГ II–III типов [108].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

#### **Мониторинг течения болезни Гоше и оценка эффективности ЗФТ**

- **Рекомендуется** всем пациентам с БГ динамическое наблюдение, включающее периодические осмотры специалистов, лабораторные (общий (клинический) анализ крови развернутый, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного



(неконъюгированного), определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение альбумин/глобулинового соотношения в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня железа в сыворотке крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки в крови, исследование насыщения трансферрина железом и инструментальные исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), магнитно-резонансная томография бедренных костей с захватом коленных и тазобедренных суставов (согласно номенклатуре медицинских услуг: магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) – бедренные кости, магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) – коленные и тазобедренные суставы)), частота которых зависит от возраста пациентов, длительности и режима ЗФТ и СРТ (Табл. 1 и Табл. 2) [25,26,36,38–42,44,58–61,109,110]

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

**Комментарии:** для оценки эффективности лечения и коррекции дозы ферментных препаратов 1 раз в 1-3 года проводится контрольное обследование пациентов с оценкой результатов проведенных исследований специалистами разного профиля: врач-терапевт, врач-гематолог, врач-радиолог, врач-травматолог-ортопед, врач-невролог, врач-кардиолог, имеющих опыт диагностики и лечения болезни Гоше.

**Таблица 1.** Схема мониторинга взрослых пациентов с болезнью Гоше

	Пациенты, получающие ЗФТ		Пациенты, получающие ЗФТ			
			Цели лечения не достигнуты		Цели лечения достигнуты	В период изменения дозы или развития клинических осложнений
	Каждые 12 мес.	Каждые 12-24 мес.	Каждые 3-6 мес.	Каждые 12 мес.	Каждые 12-24 мес.	
Осмотр врача-гематолога	X		X		X	X
Общий (клинический) анализ крови развернутый	X		X		X	X
Анализ крови биохимический общетерапевтический	X		X		X	X
Исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки, исследования уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения				X		X

трансферрина железом						
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) или компьютерная томография органов брюшной полости		X		X	X	X
Магнитно- резонансная томография костной ткани (одна область) – бедренные кости, магнитно- резонансная томография суставов (один сустав) – коленные и тазобедренные суставы		X		X	X	X

## 6. Организация оказания медицинской помощи

Заместительную ферментную терапию пациенты с БГ получают амбулаторно. Обеспечение ферментными препаратами происходит в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 26.11.2018 № 1416 «О порядке организации обеспечения лекарственными препаратами лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей, рассеянным склерозом, гемолитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и IV типов, апластической анемией неуточненной, наследственным дефицитом факторов II (фибриногена), VII (лабильного), X (Стюарта-Пауэра), лиц после трансплантации органов и (или) тканей».

### Показания для плановой госпитализации:

- При установлении диагноза болезни Гоше – госпитализация с целью оценки степени тяжести заболевания и определения показаний к заместительной ферментной терапии

- Оценка эффективности лечения и коррекция дозы ферментных препаратов 1 раз в 1-3 года;
- Необходимость ортопедического лечения;
- Необходимость хирургических вмешательств;
- Наличие отягощающих состояние больного сопутствующих заболеваний.

**Показания для экстренной госпитализации:**

- Необходимость оказания экстренной помощи при острой хирургической патологии и травмах;
- Срочное начало заместительной ферментной терапии

**Показания к выписке пациента из стационара:**

- Улучшение состояния больного
- Окончание контрольного обследования

Для достижения максимального эффекта в отношении всех клинических проявлений заболевания необходима разработка индивидуализированного плана лечения, который базируется на экспертной оценке тяжести течения болезни Гоше и предполагает обследование пациента в специализированном медицинском учреждении, располагающем специалистами разного профиля, имеющими значительный опыт диагностики и лечения данного заболевания. В РФ обследование взрослых пациентов для оценки тяжести болезни Гоше и определения стартовой дозы ЗФТ проводится в Центре Гоше на базе отделения орфанных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; первичное обследование детей – в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России или ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

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

### **7.1 Прогноз**

При болезни Гоше I типа – прогноз благоприятный в случае своевременного назначения ЗФТ. При развитии необратимых поражений костно-суставной системы

показано хирургическое ортопедическое лечение для коррекции ортопедических дефектов. При поражении жизненно важных внутренних органов прогноз определяется степенью дисфункции пораженных органов и развитием осложнений (например, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с циррозом печени и портальной гипертензией; дыхательная недостаточность у больных с поражением легких) [1–3,16,19,31].

При болезни Гоше II и III типов – прогноз неблагоприятный [17].

## **7.2 Ошибки и необоснованные назначения**

1. Повторное получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени и/или селезенки при помощи лапароскопии) при доказанном диагнозе болезни Гоше не нужны [15,19,31].
2. Оперативное лечение костных кризов, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита [15,19,31].
3. Назначение глюкокортикоидов с целью купирования цитопенического синдрома [15,19,31].
4. Назначение препаратов железа нелеченым пациентам с болезнью Гоше, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления» [15,19,31].
5. Проведение спленэктомии [15,19,31].

## **7.3 Болезнь Гоше и беременность**

Болезнь Гоше не является противопоказанием для наступления беременности. Планировать беременность целесообразно после достижения целей лечения БГ. Вопрос о продолжении ЗФТ во время беременности и грудного вскармливания решается в индивидуальном порядке с учетом состояния пациентки и ее приверженности к лечению. Ведение беременности проводится опытными врачами-акушерами-гинекологами совместно с врачом-гематологом. Способ родоразрешения определяется акушерскими показаниями с учетом наличия цитопении и состояния системы гемостаза [111].

## **Критерии оценки качества медицинской помощи**

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнено исследование бета-глюкоцереброзидазы клеток крови и/или молекулярно-генетическая диагностика болезни Гоше – поиск мутаций в гене <i>GBA</i> (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше при постановке диагноза)	4	C
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	3	C
3	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) или компьютерная томография органов брюшной полости	5	C
4	Проведена консультация врача-травматолога-ортопеда при наличии патологии костно-суставной системы	5	C
5	Проведена магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) – бедренных костей, магнитно-резонансная томография суставов (один сустав) – коленных и тазобедренных суставов	5	C
6	Проведен анализ крови биохимический: исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного), определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности лактатдегидрогеназы в крови, исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, определение альбумин/глобулинового соотношения в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня глюкозы в крови	4	C
7	Проведено лечение ферментными препаратами при наличии показаний: клинически значимая, стойкая цитопения; клинические и радиологические признаки поражения костей; клинически значимая спленоmegалия и/или гепатомегалия; симптомы	1	A

	поражения легких и других жизненно важных органов, обусловленные болезнью Гоше		
--	--	--	--

## Список литературы

1. Ворробьев А.И. Руководство по гематологии. Т. 2. М.: Ньюдиамед, 2003. 202–205 р.
2. К.Д. К. Наследственные болезни обмена веществ. 2005. 20–22 р.
3. Horowitz M. et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: Structure and evolution // *Genomics*. 1989.
4. Futerman A.H., Zimran A. Gaucher disease // *Gaucher Disease*. 2006.
5. Pastores G.M. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease // *Semin Hematol*. 2004.
6. Boven L.A. et al. Gaucher cells demonstrate a distinct macrophage phenotype and resemble alternatively activated macrophages // *Am J Clin Pathol*. 2004.
7. Futerman A.H., Zimran A. Gaucher disease // *Gaucher Disease*. 2006.
8. Р.В. П. Динамика лабораторных показателей, отражающих активность макрофагальной системы, у пациентов с болезнью Гоше на фоне патогенетической терапии. Дис. канд. мед. наук. 2020. 105 р.
9. Movsisyan G.B. et al. Demographic, Clinical and Genetic Characteristics of Child Gaucher Disease Patients in Russia: Pediatric Register Data // *Pediatric pharmacology*. 2016.
10. Mikosch P. Editorial: Gaucher disease // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2010.
11. Gupta N. et al. Type 2 Gaucher disease: Phenotypic variation and genotypic heterogeneity // *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2011.
12. Huang W.J., Zhang X., Chen W.W. Gaucher disease: A lysosomal neurodegenerative disorder // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015.
13. Weiss K. et al. The clinical management of type 2 Gaucher disease // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015.
14. Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. Current concepts review gaucher disease: New approaches to an ancient disease: New approaches to an ancient disease // *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*. 2001.
15. Е.А. Л. Болезнь Гоше. М.: Литерра, 2011. 54 р.
16. Zimran A. et al. Gaucher disease: Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients // *Medicine (United States)*. 1992.



17. Stein P. et al. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease // *Am J Hematol.* 2010. Vol. 85, № 7. P. 472–476.
18. Wenstrup R.J. et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: A review // *British Journal of Radiology.* 2002.
19. Лукина К.А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: дис. канд. мед. наук. 2013. 142 p.
20. Cox T.M., Schofield J.P. Gaucher's disease: Clinical features and natural history // *Baillieres Clin Haematol.* 1997.
21. Erikson A. Gaucher disease--Norrbottnian type (III). Neuropaediatric and neurobiological aspects of clinical patterns and treatment. // *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1986.
22. Grabowski G.A., Zimran A., Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry // *American Journal of Hematology.* 2015.
23. Tylki-Szymańska A. et al. 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.
24. Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. Current concepts review gaucher disease: New approaches to an ancient disease: New approaches to an ancient disease // *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A.* 2001.
25. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: 10 лет спустя. Общество с ограниченной ответственностью "ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА," 2021. 56 p.
26. Zimran A. et al. Gaucher disease: Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients // *Medicine (United States).* 1992.
27. Wenstrup R.J. et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: A review // *British Journal of Radiology.* 2002.
28. Лукина К.А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа: дис. канд. мед. наук. 2013. 142 p.
29. Cox T.M., Schofield J.P. Gaucher's disease: Clinical features and natural history // *Baillieres Clin Haematol.* 1997.
30. Mariani S. et al. Gaucher Disease and Myelofibrosis: A Combined Disease or a Misdiagnosis // *Acta Haematol.* 2018.
31. Zimran A. How I treat Gaucher disease // *Blood.* 2011.

32. Santoro D., Rosenbloom B.E., Cohen A.H. Gaucher disease with nephrotic syndrome: response to enzyme replacement therapy. // *Am J Kidney Dis.* 2002.
33. Becker-Cohen R. et al. A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease // *American Journal of Kidney Diseases.* 2005.
34. Morimura Y. et al. Gaucher's disease, type I (adult type), with massive involvement of the kidneys and lungs // *Virchows Archiv.* 1994.
35. Chander P.N., Nurse H.M., Pirani C.L. Renal involvement in adult Gaucher's disease after splenectomy // *Arch Pathol Lab Med.* 1979.
36. Starosta R.T. et al. Liver involvement in patients with Gaucher disease types I and III // *Mol Genet Metab Rep.* 2020.
37. Пономарев Р.В., Модел С.В., Авербух О.М., Гаврилов А.М., Галстян Г.М., Лукина Е.А. Прогрессирующая легочная гипертензия у пациента с болезнью Гоше I типа // *Терапевтический архив.* 2017. Vol. 89, № 10. P. 71–74.
38. Cohen I.J., Yaniv I., Baris H. Diagnosis of severe Type 1 Gaucher's disease before irreversible damage occurs : iiiis HDL cholesterol the answer?: Correspondence // *British Journal of Haematology.* 2010. Vol. 150, № 1.
39. de Fost M. et al. Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease // *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 204, № 1. P. 267–272.
40. Le N.A. et al. Abnormalities in lipoprotein metabolism in Gaucher type 1 disease // *Metabolism.* 1988.
41. Kałużna M. et al. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: A review // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2019.
42. Stein P. et al. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease // *Am J Hematol.* 2010.
43. Regenboog M. et al. Hyperferritinemia and iron metabolism in Gaucher disease: Potential pathophysiological implications // *Blood Rev. Elsevier Ltd,* 2016. Vol. 30, № 6. P. 431–437.
44. Zimran A. How I treat Gaucher disease // *Blood.* 2011. Vol. 118, № 6. P. 1463–1471.
45. Zimran A. et al. Survey of hematological aspects of Gaucher disease // *Hematology.* 2005. Vol. 10, № 2.
46. Deghady A. et al. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease in children // *Pediatr Hematol Oncol.* 2006.

47. Öztürk G. et al. Coagulopathy in Gaucher disease. // Indian journal of pediatrics. 1998.
48. Billett H.H., Rizvi S., Sawitsky A. Coagulation abnormalities in patients with Gaucher's disease: Effect of therapy // Am J Hematol. 1996. Vol. 51, № 3.
49. Mitrovic M. et al. Haemostatic abnormalities in treatment-naïve patients with Type 1 Gaucher's disease // Platelets. 2012. Vol. 23, № 2.
50. ДАВЫДКИН И.Л. Х.Р.К., Д.О.Е., К.И.В., Н.Л.А., С.Т.Ю., К.С.П. БОЛЕЗНЬ ГОШЕ: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ? // УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. 2012. № 1. Р. 28–33.
51. Fan L., Li C., Zhao H. Prevalence and Risk Factors of Cytopenia in HIV-Infected Patients before and after the Initiation of HAART // Biomed Res Int. 2020.
52. Furrer H. Prevalence and clinical significance of splenomegaly in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1-infected adults // Clinical Infectious Diseases. 2000.
53. Jiang H. et al. Relationship between Hepatitis B virus infection and platelet production and dysfunction // Platelets. 2022.
54. Ramos-Casals M. et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection clinical description of 35 cases // Medicine. 2003.
55. Singh A.E., Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features // Clinical Microbiology Reviews. 1999.
56. Arends M. et al. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature // Br J Haematol. 2013.
57. Santoro D., Rosenbloom B.E., Cohen A.H. Gaucher disease with nephrotic syndrome: response to enzyme replacement therapy. // Am J Kidney Dis. 2002.
58. Ivanova M. et al. Gaucheromas: When macrophages promote tumor formation and dissemination // Blood Cells Mol Dis. 2018.
59. Baldini M. et al. Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: Not just bone mineral density // Blood Cells Mol Dis. 2018.
60. Simpson W.L. Imaging of gaucher disease // World J Radiol. 2014.
61. Соловьева А.А. Костина И.Э., Пономарев Р.В., Лукина Е.А., Мамонов В.Е., Яцык Г.А., Сысоева Е.П. БОЛЕЗНЬ ГОШЕ: ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА КОСТНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ. Москва: ООО "Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа," 2024.

62. Andrade-Campos M. et al. The utility of magnetic resonance imaging for bone involvement in Gaucher disease. Assessing more than bone crises // *Blood Cells Mol Dis*. 2018.
63. Ponomarev R. V. et al. Progressive pulmonary hypertension in a patient with type 1 Gaucher disease // *Ter Arkh*. 2017.
64. Solanich X. et al. Myocardial infiltration in Gaucher's disease detected by cardiac MRI // *Int J Cardiol*. 2012.
65. Elstein D. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease // *Lancet*. 1998.
66. Bandyopadhyay R., Bandyopadhyay S., Maity P.K. Gaucher's disease presenting with portal hypertension // *Indian Pediatr*. 2011.
67. Kim Y.M. et al. Case report of unexpected gastrointestinal involvement in type 1 Gaucher disease: Comparison of eliglustat tartrate treatment and enzyme replacement therapy // *BMC Med Genet*. 2017. Vol. 18, № 1.
68. Simpson W.L. Imaging of gaucher disease // *World J Radiol*. 2014.
69. Lebel E. et al. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease // *J Bone Miner Metab*. 2004.
70. de Farias L. de P.G. et al. Pulmonary involvement in gaucher disease // *Radiologia Brasileira*. 2017.
71. Hurvitz N. et al. Glucosylsphingosine (Lyso-gb1) as a biomarker for monitoring treated and untreated children with gaucher disease // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, № 12. P. 1–9.
72. Rolfs A. 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.
73. Murugesan V. et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease // *Am J Hematol*. 2016. Vol. 91, № 11. P. 1082–1089.
74. Savostyanov K. et al. Glucosylfingosine (Lyso-GL1) may be the primary biomarker for screening Gaucher disease in Russian patients // *Mol Genet Metab*. 2019.
75. Baldini M. et al. Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: Not just bone mineral density // *Blood Cells Mol Dis*. 2018.
76. Andrade-Campos M. et al. The utility of magnetic resonance imaging for bone involvement in Gaucher disease. Assessing more than bone crises // *Blood Cells Mol Dis*. 2018.

77. Mikosch P., Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease // Wiener Medizinische Wochenschrift. 2010.
78. Mullin S. et al. Neurological effects of glucocerebrosidase gene mutations // European Journal of Neurology. 2019.
79. Simchen M.J. et al. Impaired platelet function and peripartum bleeding in women with Gaucher disease // Thromb Haemost. 2011.
80. Geens S., Kestelyn P., Claerhout I. Corneal manifestations and in vivo confocal microscopy of gaucher disease // Cornea. 2013.
81. Starosta R.T. et al. Liver involvement in patients with Gaucher disease types I and III // Mol Genet Metab Rep. 2020.
82. Khan A. et al. Middle-ear involvement in type i Gaucher's disease - A unique case // Journal of Laryngology and Otology. 2013.
83. Kałużna M. et al. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: A review // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019.
84. Levy-Lahad E., Zimran A. Gaucher's disease: Genetic counselling and population screening // Baillieres Clin Haematol. 1997.
85. Starzyk K. et al. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease // Mol Genet Metab. 2007. Vol. 90, № 2. P. 157–163.
86. Biegstraaten M. et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease // Blood Cells Mol Dis. 2018.
87. Serratrice C. et al. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: An evidence-based review of its place in therapy // Core Evid. 2016. Vol. 11. P. 37–47.
88. Shemesh E. et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.
89. Cox T.M. Recommendations for treating patients with Gaucher disease with emerging enzyme products // Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2010.
90. Van Rossum A., Holsopple M. Enzyme replacement or substrate reduction? A review of gaucher disease treatment options // Hospital Pharmacy. 2016. Vol. 51, № 7.
91. Weinreb N. et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase // Am J Hematol. 2008. Vol. 83, № 12.
92. Ponomarev R. V. et al. REDUCED DOSING REGIMEN OF ENZYME REPLACEMENT THERAPY IN ADULT PATIENTS WITH TYPE I GAUCHER

- DISEASE: PRELIMINARY RESULTS // Russian journal of hematology and transfusiology. 2019.
93. Zimran A. et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease // The Lancet. 1995. Vol. 345, № 8963.
  94. Zimran A. et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase // Am J Hematol. 2013. Vol. 88, № 3. P. 172–178.
  95. Pastores G.M. et al. Enzyme replacement therapy with taliglucerase alfa: 36-month safety and efficacy results in adult patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase // Am J Hematol. 2016. Vol. 91, № 7.
  96. Lukina E. et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1 // Blood. 2010.
  97. Lukina E. et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-Year results of a phase 2 study // Blood. 2010.
  98. Cox T.M. et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy // Blood. 2017.
  99. Mistry P.K. et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial // Am J Hematol. 2017.
  100. Soloveva A.A. et al. Differential radiological diagnosis of tuberculous sacroiliitis and bone involvement in Gaucher disease: A clinical case // Ter Arkh. 2019.
  101. Lukina A.E. et al. Tuberculous sacroiliitis in a patient with Gaucher disease // Ter Arkh. 2013.
  102. Lebel E. et al. Outcome of total hip arthroplasty in patients with Gaucher disease // Journal of Arthroplasty. 2001.
  103. Itzhaki M. et al. Orthopedic considerations in Gaucher disease since the advent of enzyme replacement therapy // Acta Orthopaedica Scandinavica. 2004.
  104. Madara K.C. et al. PROGRESSIVE REHABILITATION AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY: A PILOT AND FEASIBILITY STUDY // Int J Sports Phys Ther. 2019.
  105. Paunescu F., Didilescu A., Antonescu M. Does Physiotherapy Contribute to the Improvement of Functional Results and of Quality of Life after Primary Total Hip Arthroplasty? // Maedica -a Journal of Clinical Medicine Maedica A Journal of

Clinical Medicine MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine Maedica A Journal of Clinical Medicine. 2014.

106. Samuels N. et al. Acupuncture for symptoms of Gaucher disease // Complement Ther Med. 2012.
107. Altarescu G. Prevention is the Best Therapy: The Geneticist's Approach // *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016.
108. Yoshida S. et al. Prenatal diagnosis of Gaucher disease using next-generation sequencing // *Pediatrics International.* 2016.
109. Regenboog M. et al. Hyperferritinemia and iron metabolism in Gaucher disease: Potential pathophysiological implications // *Blood Reviews.* 2016.
110. Becker-Cohen R. et al. A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease // *American Journal of Kidney Diseases.* 2005.
111. Lau H. et al. Reported outcomes of 453 pregnancies in patients with Gaucher disease: An analysis from the Gaucher outcome survey // *Blood Cells Mol Dis.* 2018.

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

1. Паровичникова Е.Н.<sup>1</sup>, д.м.н., генеральный директор
2. Лукина Е.А.<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, зав. отделением гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний
3. Пономарев Р.В.<sup>1</sup>, к.м.н., руководитель сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний
4. Сысоева Е.П.<sup>1</sup>, к.м.н., ведущий научный сотрудник сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний
5. Чавынчак Р.Б.<sup>1</sup>, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний
6. Мамонов В.Е.<sup>1</sup>, к.м.н., зав. отделением гематологической ортопедии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
7. Соловьева А.А.<sup>1</sup>, к.м.н., врач-рентгенолог
8. Яцык Г.А.<sup>1</sup>, к.м.н., зав. отделением МРТ и УЗИ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
9. Костина И.Э.<sup>1</sup>, к.м.н., зав. отделением рентгенологии и компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
10. Фисенко Андрей Петрович<sup>2</sup>, д.м.н. профессор, директор
11. Мовсисян Г.Б.<sup>2</sup>, к.м.н., врач-педиатр, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой
12. Савостьянов К.В.<sup>2</sup>, д.б.н., начальник Медико-генетического центра
13. Пушкин Александр Алексеевич<sup>2</sup>, к.б.н., ведущий научный сотрудник
14. Сметанина Н.С.<sup>3</sup>, д.м.н., гематолог, профессор, заместитель директора
15. Супонева Н. А.<sup>4</sup>, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор института нейрореабилитации и восстановительных технологий
16. Иллариошкин С.Н.<sup>4</sup>, академик РАН, заместитель директора по научной работе
17. Ершова М.В.<sup>4</sup>, к.м.н., старший научный сотрудник 5-го неврологического отделения с молекулярно-генетической лабораторией
18. Нужных Евгений Петрович, к.м.н., врач-невролог, старший научный сотрудник 5 неврологического отделения<sup>4</sup>



19. Синицын В.Е.<sup>5,6</sup>, д.м.н., профессор зав. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины, рук. отд. лучевой диагностики
20. Мершина Е. А.<sup>5,6</sup>, к.м.н., доц. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии, зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ
21. Миронов С.П.<sup>7</sup>, д.м.н., проф., академик РАН, президент
22. Очкуренко А.А.<sup>7</sup>, д.м.н., проф. кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», г. Москва

<sup>5</sup> Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

<sup>6</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

<sup>7</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

**Конфликт интересов:** авторы не имеют конфликта интересов.

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи- гематологи;
2. Врачи-терапевты;
3. Врачи-гастроэнтерологи;
4. Врачи-инфекционисты;

5. Врачи-травматологи-ортопеды;
6. Врачи-генетики;
7. Врачи-психиатры.

### **Методология сбора доказательств**

#### **Методы, использованные для сбора / селекции доказательств:**

- Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях
- Поиск в электронных базах данных.

#### **Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:**

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

#### **Методы, использованные для анализа доказательств:**

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

#### **Методы, использованные для качества и силы доказательств:**

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств проводилась в соответствии со шкалой оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (Табл. 2) и для методов профилактики, лечения и реабилитации (Табл. 3).

**Таблица 2.** 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 3.** 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

### **Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл.3).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 4).

**Таблица 4.** 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)

### Окончательная редакция

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

### Порядок обновления клинических рекомендаций.

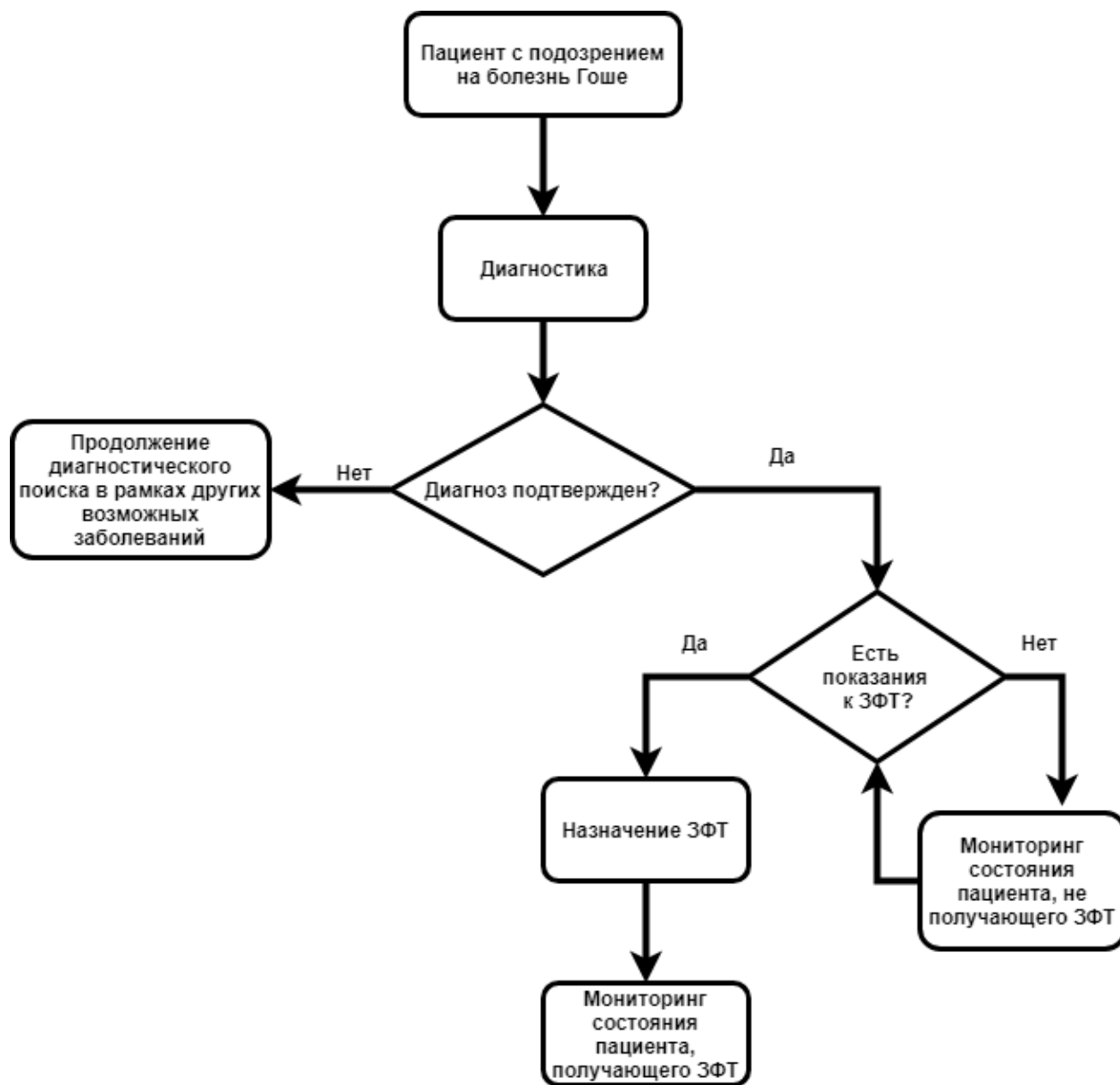
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных 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**

Нет.

**Приложение Б. Алгоритмы действий врача**

## Алгоритм ведения пациента с болезнью Гоше



## Приложение В. Информация для пациентов

**В основе болезни Гоше** лежит наследственный дефицит активности фермента  $\beta$ -глюкоцереброзидазы, участвующего в переработке продуктов клеточного метаболизма (обмена веществ). В результате недостаточной активности этого фермента в клетках - «мусорщиках» (макрофагах) накапливаются переработанные «отходы» метаболизма, и клетки принимают характерный вид клеток Гоше или «клеток накопления». Клетки, переполненные «отходами производства» накапливаются, как на складе, во внутренних органах, сначала в селезенке, затем в печени, костях скелета, костном мозге, легких (отсюда термин - «болезнь накопления»). Болезнь Гоше встречается с частотой от 1: 40 000 до 1: 60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев Ашкенази частота этого заболевания достигает 1:450.

**Основные проявления болезни Гоше** обусловлены накоплением клеток, перегруженных «шлаками», и нарушением функции этих клеток. Накопление клеток в различных органах приводит к увеличению их размеров (селезенка, печень) и/или нарушению структуры и функции (кости, костный мозг, легкие). Нарушение работы клеток (макрофагов), перегруженных шлаками, имеет следствием развитие малокровия, кровоточивости, истощения, хрупкости костей, болевых кризов. Это связано с тем, что круг «профессиональных обязанностей» макрофагов в организме человека очень широкий и включает регуляцию многих жизненно важных процессов: кроветворения, свертывания крови, обмена костной ткани и др. Наиболее типичными проявлениями болезни Гоше служат увеличение размеров селезенки и печени, развитие анемии, тромбоцитопении, хронические боли в костях или развитие внезапных приступов сильнейших болей в костях (костные кризы). Последние сопровождаются лихорадкой и местными островоспалительными явлениями (отек, покраснение), напоминающими картину остеомиелита. Реже болезнь может впервые проявиться переломом кости вследствие незначительной травмы. Поражение костей зачастую представляет основную клиническую проблему и может привести к тяжелой инвалидизации (обездвиженность вследствие многочисленных патологических переломов, деформации костей и суставов, необходимость замены разрушенных тазобедренных или плечевых суставов).

**Диагноз болезни Гоше** устанавливается на основании биохимического анализа активности маркера активности  $\beta$ -D-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови. Снижение фермента менее 30% от нормального уровня подтверждает диагноз. Также диагноз болезни Гоше можно установить с помощью молекулярного анализа гена глюкоцереброзидазы.

**Лечение болезни Гоше** заключается в назначении заместительной терапии ферментными препаратами, полученными с помощью генно-инженерных технологий.

**Цели лечения** – предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и других жизненно важных органов (печень, легкие, почки); регресс или ослабление цитопенического синдрома, сокращение размеров селезенки и печени. При достижении поставленных целей назначается поддерживающее лечение в дозе 7,5-15 Ед/кг/инфузия (пожизненно). Заместительная ферментная терапия болезни Гоше – исключительно дорогостоящее лечение, которое во всех развитых странах мира обеспечивается специальными государственными программами. Пациенты получают лечение бесплатно. В Российской Федерации бесплатная заместительная ферментная терапия болезни Гоше стала доступной с 2007 года в рамках программы «7 нозологий».

**Контакты:**

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

**Научно-клиническое отделение орфанных заболеваний**

Тел: 8 (495) 612-4332

8 (495) 612 -4402

8 (903)719-9933

Email: [nko-orb@mail.ru](mailto:nko-orb@mail.ru)

**Пациентские организации:**

**Межрегиональная благотворительная общественная организация инвалидов  
«Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям»**

**Рабочая группа по болезни Гоше:**

Колыханов Алексей Борисович:

Тел 8(917) 325-1777,

Email: [alex\\_sar-silver@mail.ru](mailto:alex_sar-silver@mail.ru)

<http://vk.com/gaucherspiporz>

веб-сайт <http://spiporz.ru/>

+7 499 270-35-20



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

Нет.