

Клинические рекомендации

**Болезнь Гоше**

МКБ 10: **E75.2**

Возрастная категория: **взрослые**

ID: **КР124**

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. Синицын

* 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](#_TOC_250022)

[Термины и определения 6](#_TOC_250021)

1. [Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 7](#_TOC_250020)
   1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
   2. Этиология и патогенез заболеваний или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
   3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 7
   4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 8
   5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 8
   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
   1. [Жалобы и анамнез 11](#_TOC_250019)
   2. [Физикальное обследование 12](#_TOC_250018)
   3. [Лабораторные диагностические исследования 12](#_TOC_250017)
   4. [Инструментальные диагностические исследования 15](#_TOC_250016)
   5. [Иные диагностическая исследования 15](#_TOC_250015)
   6. [Консультации специалистов 16](#_TOC_250014)
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 17
   1. [Консервативное лечение 18](#_TOC_250013)
   2. [Хирургическое лечение 21](#_TOC_250012)
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинский 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](#_TOC_250011)
7. [Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 25](#_TOC_250010)
   1. [Прогноз 25](#_TOC_250009)
   2. [Ошибки и необоснованные назначения 26](#_TOC_250008)
   3. [Болезнь Гоше и беременность 26](#_TOC_250007)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 26](#_TOC_250006)

[Список литературы 28](#_TOC_250005)

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 33](#_TOC_250004)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 34](#_TOC_250003)

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 37](#_TOC_250002)

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача 38](#_TOC_250001)

[Приложение В. Информация для пациентов 40](#_TOC_250000)

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

**Β-D-глюкоцереброзидаза (β-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.

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

## 1.1 Оп р еделен и е забол еван и я и ли сост оян и я (гр уп пы заболеван и й и ли

**сост оян и й )**

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

## 1.2 Э т и олог и я и п ат оген ез заболеван и й и ли сост оян и я (гр уп п ы заболеван ий и ли

**сост оян и й )**

В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности β-D- глюкоцереброзидазы (β-глюкозидазы) — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма [1–5]. Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена β-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 моноцитопоэза 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 Э п и деми олог и я заболевани я или сост оян и я (гр уп пы заболеван ий и ли

**сост оян и й )**

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 Особен н ост и к оди р ован и я заболеван и я и ли сост оян и я (гр уп пы заболеван ий

**и ли сост оян ий ) п о Междун ар одн ой ст ат и ст и ческ ой к ласси фик ац ии болезн ей и**

**п р облем , связан н ы х со здор овьем**

Рубрика E75.2 **–** Другие сфинголипидозы.

## 1.5 Класси фи к ац и я заболевани я и ли сост оян и я (гр уп пы заболеван и й и ли

**сост оян и й )**

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, глазодвигательные 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 противоэпилептическими 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 глазодвигательным 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 Кли ни ческ ая к арт и н а заболеван и я и ли сост оян и я (гр упп ы заболеван и й и ли

**сост оян и й )**

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].

# 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 Ж алобы и ан ам н ез

**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 Ф и зик альн ое обследован и е

**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 Лабор ат орн ы е ди агн ост и ческ и е и сследован и я

**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 деградации клеток лейкемического клона. 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-глютамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови c 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 c 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 c целью исключения влияние дефицитного состояния на степень цитопении у пациентов с болезнью Гоше [44,45];

## Уровень убедительности рекомендаций C (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 коагулопатиии и тромбоцитопатии [46–49];

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

* + определение антител классов M, 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 C (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 C (уровень достоверности доказательств – 4)

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

## Уровень убедительности рекомендаций C (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 склелета, обусловленных сифилисом [55];

## Уровень убедительности рекомендаций C (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 Ин ст р ум ен т альны е ди агн ости ческ и е и сследован и я

**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 C (уровень достоверности доказательств – 5)

## 2.5 Ин ы е ди агн ост и ческ ая и сследован и я

**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 отличии от хитотриозидазы и хемокина CLL18, гликозилсфингозин характеризуется 100 % чувствительностью и специфичностью в отношении болезни Гоше, повышение его концентрации выше отрезной 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 Кон сульт ац и и сп еци али ст ов

**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)

1. **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 <60×109/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 высокозатратных нозологий» с 2007 г.*

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

* + *стабильное повышение концентрации гемоглобина (> 120 г/л у мужчин,> 110 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 Кон сер ват и вн ое лечен и е

**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 (А16АВ 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 1 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 х 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 (#имиглюцераза\*\*, #велаглюцераза альфа\*\*, #талиглюцераза альфа\*\*): *15* Ед/кг х 2 раза в месяц или на поддерживающий *режим* заместительной ферментной терапии (#имиглюцераза\*\*, #велаглюцераза альфа\*\*): 15-20 Ед/кг х 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 —*

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

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

## 3.2 Х и р ур ги ческ ое лечен и е

**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 лечение 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.*

# Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов

**медицинский 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)

1. **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**

o **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- глютамилтрансферазы 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

Т

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Пациенты, не Пациент получающие ЗФТ | |  | |  |  | |
| Цели лечения не Цели леч достигнуты достигнут | | | |  |  | |
| Каж Каждые Ка  дые 12-24 мес**.** жд  12 ые  мес. 3-  6 м ес. | | Каждые Каждые  12 мес. 12 -24 ме | |  | с. | |
| Осмотр врача- Х гематолога | Х | Х | |  | Х | |
| Общий Х  (клинический) анализ крови развернутый | Х | Х | |  | Х | |
| Анализ крови Х биохимический общетерапевтическ  ий | Х | Х | |  | Х | |
| Исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающ ей способности сыворотки, исследования уровня ферритина в крови,  исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения |  | Х | |  | Х | |

ения ы

В период изменения дозы или развития клинических осложнений

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

# 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.

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

## 7.1 Пр огн оз

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 Оши бк и и н еобосн ован ны е н азн ачен и я

* 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].

1. Назначение препаратов железа нелеченым пациентам с болезнью Гоше, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления» [15,19,31].
2. Проведение спленэктомии [15,19,31].

## 7.3 Б олезн ь Г оше и бер ем ен н ост ь

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 *GBA* (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше при постановке диагноза | 4 | C |
| 2 | Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый | 3 | С |
| 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 общетерапевтический: исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного), определение активности гамма-глютамилтрансферазы 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 | С |
| 7 | Проведено лечение ферментными препаратами при наличии показаний: клинически значимая, стойкая цитопения; клинические и радиологические признаки поражения костей; клинически значимая спленомегалия 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. T. 2. М.: Ньюдиамед, 2003. 202– 205 p.
  2. К.Д. К. Наследственные болезни обмена веществ. 2005. 20–22 p.
  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 p.
  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 p.
  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.

* 1. Zimran A. How I treat Gaucher disease // Blood. 2011. Vol. 118, № 6. P. 1463– 1471.
  2. Zimran A. et al. Survey of hematological aspects of Gaucher disease // Hematology. 2005. Vol. 10, № 2.
  3. Deghady A. et al. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease in children

// Pediatr Hematol Oncol. 2006.

* 1. Öztürk G. et al. Coagulopathy in Gaucher disease. // Indian journal of pediatrics. 1998.
  2. 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.
  3. Mitrovic M. et al. Haemostatic abnormalities in treatment-nave patients with Type 1 Gaucher’s disease // Platelets. 2012. Vol. 23, № 2.
  4. 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. P. 28–33.
  5. 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.
  6. Furrer H. Prevalence and clinical significance of splenomegaly in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1-infected adults // Clinical Infectious Diseases. 2000.
  7. Jiang H. et al. Relationship between Hepatitis B virus infection and platelet production and dysfunction // Platelets. 2022.
  8. Ramos-Casals M. et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naive hepatitis C virus infection clinical description of 35 cases // Medicine. 2003.
  9. Singh A.E., Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features // Clinical Microbiology Reviews. 1999.
  10. Arends M. et al. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature // Br J Haematol. 2013.
  11. Santoro D., Rosenbloom B.E., Cohen A.H. Gaucher disease with nephrotic syndrome: response to enzyme replacement therapy. // Am J Kidney Dis. 2002.
  12. Ivanova M. et al. Gaucheromas: When macrophages promote tumor formation and dissemination // Blood Cells Mol Dis. 2018.
  13. Baldini M. et al. Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: Not just bone mineral density // Blood Cells Mol Dis. 2018.
  14. Simpson W.L. Imaging of gaucher disease // World J Radiol. 2014.
  15. 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.
  16. 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.
  17. Ponomarev R. V. et al. Progressive pulmonary hypertension in a patient with type 1 Gaucher disease // Ter Arkh. 2017.
  18. Solanich X. et al. Myocardial infiltration in Gaucher’s disease detected by cardiac MRI // Int J Cardiol. 2012.
  19. Elstein D. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher’s disease // Lancet. 1998.
  20. Bandyopadhyay R., Bandyopadhyay S., Maity P.K. Gaucher’s disease presenting with portal hypertension // Indian Pediatr. 2011.
  21. 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.
  22. Simpson W.L. Imaging of gaucher disease // World J Radiol. 2014.
  23. Lebel E. et al. Bone density changes with enzyme therapy for Gaucher disease // J Bone Miner Metab. 2004.
  24. de Farias L. de P.G. et al. Pulmonary involvement in gaucher disease // Radiologia Brasileira. 2017.
  25. 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.

* 1. 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.
  2. Murugesan V. et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease // Am J Hematol. 2016. Vol. 91, № 11. P. 1082–1089.
  3. Savostyanov K. et al. Glucosylfingosine (Lyso-GL1) may be the primary biomarker for screening Gaucher disease in Russian patients // Mol Genet Metab. 2019.
  4. Baldini M. et al. Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: Not just bone mineral density // Blood Cells Mol Dis. 2018.
  5. 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.
  6. Mikosch P., Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease // Wiener Medizinische Wochenschrift. 2010.
  7. Mullin S. et al. Neurological effects of glucocerebrosidase gene mutations // European Journal of Neurology. 2019.
  8. Simchen M.J. et al. Impaired platelet function and peripartum bleeding in women with Gaucher disease // Thromb Haemost. 2011.
  9. Geens S., Kestelyn P., Claerhout I. Corneal manifestations and in vivo confocal microscopy of gaucher disease // Cornea. 2013.
  10. Starosta R.T. et al. Liver involvement in patients with Gaucher disease types I and III // Mol Genet Metab Rep. 2020.
  11. Khan A. et al. Middle-ear involvement in type i Gaucher’s disease - A unique case

// Journal of Laryngology and Otology. 2013.

* 1. Kałużna M. et al. Endocrine and metabolic disorders in patients with Gaucher disease type 1: A review // Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019.
  2. Levy-Lahad E., Zimran A. Gaucher’s disease: Genetic counselling and population screening // Baillieres Clin Haematol. 1997.
  3. 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.
  4. 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.
  5. 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.
  6. Shemesh E. et al. Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015.
  7. Cox T.M. Recommendations for treating patients with Gaucher disease with emerging enzyme products // Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2010.
  8. Van Rossum A., Holsopple M. Enzyme replacement or substrate reduction? A review of gaucher disease treatment options // Hospital Pharmacy. 2016. Vol. 51,

№ 7.

* 1. 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.
  2. 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.

* 1. Zimran A. et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher’s disease // The Lancet. 1995. Vol. 345, № 8963.
  2. 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.
  3. 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.
  4. 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.
  5. 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.
  6. Cox T.M. et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy // Blood. 2017.
  7. 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.
  8. Soloveva A.A. et al. Differential radiological diagnosis of tuberculous sacroiliitis and bone involvement in Gaucher disease: A clinical case // Ter Arkh. 2019.
  9. Lukina A.E. et al. Tuberculous sacroiliitis in a patient with Gaucher disease // Ter Arkh. 2013.
  10. Lebel E. et al. Outcome of total hip arthroplasty in patients with Gaucher disease // Journal of Arthroplasty. 2001.
  11. Itzchaki M. et al. Orthopedic considerations in Gaucher disease since the advent of enzyme replacement therapy // Acta Orthopaedica Scandinavica. 2004.
  12. Madara K.C. et al. PROGRESSIVE REHABILITATION AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY: A PILOT AND FEASIBILITY STUDY // Int J Sports Phys Ther. 2019.
  13. 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.

* 1. Samuels N. et al. Acupuncture for symptoms of Gaucher disease // Complement Ther Med. 2012.
  2. Altarescu G. Prevention is the Best Therapy: The Geneticist’s Approach // Pediatr Endocrinol Rev. 2016.
  3. Yoshida S. et al. Prenatal diagnosis of Gaucher disease using next-generation sequencing // Pediatrics International. 2016.
  4. Regenboog M. et al. Hyperferritinemia and iron metabolism in Gaucher disease: Potential pathophysiological implications // Blood Reviews. 2016.
  5. Becker-Cohen R. et al. A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease // American Journal of Kidney Diseases. 2005.
  6. 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.1, д.м.н., генеральный директор
2. Лукина Е.А.1, д.м.н., профессор, зав. отделением гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний
3. Пономарев Р.В. 1, к.м.н., руководитель сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний
4. Сысоева Е.П.1, к.м.н., ведущий научный сотрудник сектора изучения неопухолевых заболеваний системы крови, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний
5. Чавынчак Р.Б.1, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии орфанных заболеваний
6. Мамонов В.Е.1, к.м.н., зав. отделением гематологической ортопедии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
7. Соловьева А.А.1, к.м.н., врач-рентгенолог
8. Яцык Г.А. 1, к.м.н., зав. отделением МРТ и УЗИ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
9. Костина И.Э.1, к.м.н., зав. отделением рентгенологии и компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России
10. Фисенко Андрей Петрович 2, д.м.н. профессор, директор
11. Мовсисян Г.Б. 2, к.м.н., врач-педиатр, гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой
12. Савостьянов К.В. 2, д.б.н., начальник Медико-генетического центра
13. Пушков Александр Алексеевич 2, к.б.н., ведущий научный сотрудник
14. Сметанина Н.С. 3, д.м.н., гематолог, профессор, заместитель директора
15. Супонева Н. А.4, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор института нейрореабилитации и восстановительных технологий
16. Иллариошкин С.Н. 4, академик РАН, заместитель директора по научной работе
17. Ершова М.В. 4, 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 отделения4
19. Синицын В.Е.5,6, д.м.н., профессор зав. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии факультетата фундаментальной медицины, рук. отд. лучевой диагностики
20. Мершина Е. А.5,6, к.м.н., доц. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии, зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ
21. Миронов С.П.7, д.м.н., проф., академик РАН, президент
22. Очкуренко А.А.7, д.м.н., проф. кафедры травматологии и ортопедии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России

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

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

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

4 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», г. Москва

5 Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова

6 Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

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

**Кон фли кт и нт ер есов** : 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.

## Мет одолог и я сбор а док азат ельст в

**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** |
| A | Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) |
| B | 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) |
| C | 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.

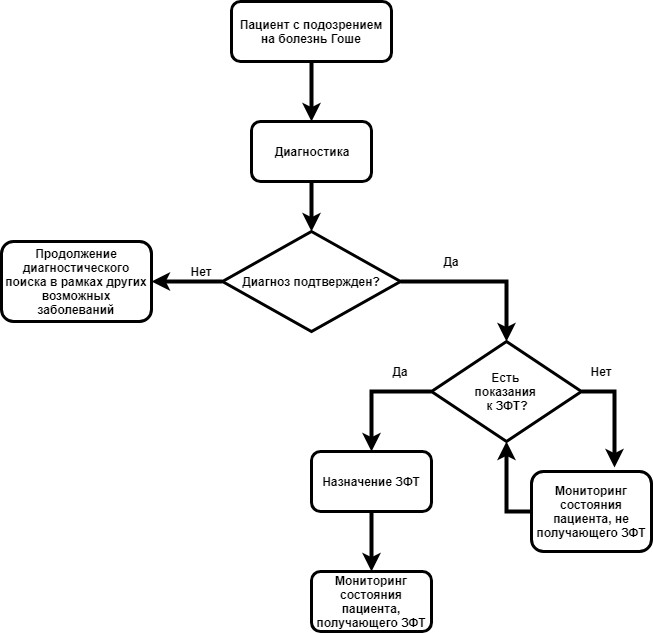
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных 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 - глюкоцереброзидазы, участвующего в переработке продуктов клеточного метаболизма (обмена веществ). В результате недостаточной активности этого фермента в клетках -

«мусорщиках» (макрофагах) накапливаются непереработанные «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 маркерного активности -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.