

Клинические рекомендации

Другие сфинголипидозы (болезнь Гоше)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E75.2

Возрастная группа: Дети

Год утверждения: 2024

Разработчик методических рекомендаций:

- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация медицинских генетиков**
- **Национальное общество детских гематологов и онкологов**

Оглавление

Список сокращений	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) ..5	
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..5	
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....5	
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	6
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....6	
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...6	
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	9
2.1 Жалобы и анамнез	10
2.2 Физикальное обследование.....	10
2.3 Лабораторные диагностические исследования	11
2.4 Инструментальные диагностические исследования	15
2.5 Другие диагностические исследования.....	19
2.5.1 Дифференциальная диагностика	19
2.5.2. Медико-генетическое консультирование и комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальная диагностика)	20
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения ..21	
3.1 Консервативное лечение.....	21
3.2 Хирургическое лечение.....	23
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	24
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	25
5.1 Профилактика	25
5.1.1 Вакцинация.....	25
5.2 Мониторинг состояния пациентов с болезнью Гоше.....	27

6. Организация оказания медицинской помощи.....	33
6.1 Показания для плановой госпитализации	33
6.2 Показания для неотложной/экстренной госпитализации	33
6.3 Показания к выписке пациента из стационара	34
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	34
7.1 Исходы и прогноз	34
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	34
Список литературы	36
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	42
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	46
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	48
Приложение А3.1 Клинические проявления при разных типах болезни Гоше [32]	50
Приложение А3.2 Минимальный клинический протокол для первоначальной оценки первичного неврологического поражения при болезни Гоше [32]	51
Приложение Б. Алгоритм действий врача [14]	53
Приложение В. Информация для пациентов.....	54
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	60
Приложение Г1. Оценка тяжести пациента с БГ по шкале PGS3	60

Список сокращений

- АЛТ/АСТ — аланин-/аспартатаминотрансферазы
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- БГ — болезнь Гоше
- ГЦБ — глюкоцереброзидаза, β -D-глюкозидаза
- ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
- КТ — компьютерная томография
- ЛБН — лизосомные болезни накопления
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ФЗТ — ферментная заместительная терапия
- ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
- МПКТ — минеральная плотность костной ткани
- НПВП - препараты групп «Другие анальгетики и антипиретики» и «Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты»
- ОЖСС — общая железосвязывающая способность сыворотки крови
- ПВ — протромбиновое время
- ТМС — тандемная масс-спектрометрия
- РДС — респираторный дистресс-синдром
- ХТ — хитотриозидаза
- ЦНС — центральная нервная система
- СОЭ Исследование скорости оседания эритроцитов
- ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) эластография — акустическая импульсно-волновая эластография
- GBA* — ген, кодирующий глюкоцереброзидазу
- Lyso-Gb1* — глюкозилсфингозин
- МСН (mean corpuscular hemoglobin) - Определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах
- МСV (mean corpuscular volume) - Определение размеров эритроцитов, определение размеров эритроцитов
- ОМА – окулоmotorная апраксия

Термины и определения

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

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

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Болезнь Гоше — редкое наследственное нарушение обмена веществ, относящееся к лизосомным болезням накопления (ЛБН), при котором в результате мутации в гене *GBA*, кодирующем лизосомный фермент глюкоцереброзидазу (ГЦБ), возникает снижение его активности, приводящее к накоплению гликофинголипидов в органах и тканях, преимущественно в костном мозге, селезенке и печени, что проявляется гепатоспленомегалией, анемией, тромбоцитопенией, поражением костной системы и в ряде случаев неврологическими нарушениями.

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

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Присутствие двух мутантных аллелей гена *GBA* ассоциируется со значительным снижением активности ГЦБ, функция которой заключается в расщеплении гликофинголипидов (или глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамида. Накопление в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов приводит к образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше). Следствием данного метаболического дефекта являются: хроническая активация макрофагальной системы, аутокринная стимуляция моноцитопоэза и увеличение абсолютного количества макрофагов, нарушение регуляторных функций макрофагов [1]. Ген *GBA*, кодирующий глюкоцереброзидазу, расположен в хромосомной области 1q21. В настоящее время описано около 600 различных мутаций [2, 3, 4].

Известны единичные случаи БГ, связанные с мутациями в гене *PSAP* (10 q 22.1.) Все эти случаи были описаны у взрослых пациентов [4].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

БГ является панэтническим заболеванием и частота ее встречаемости варьирует от 1:40000 – 1:70000 живых новорожденных. БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу [5, 7, 8].

На основании 49 исследований по оценке эпидемиологии БГ за период с 1990 по 2015 гг., было получено, что частота БГ от 0,39 до 5,80 на 100 000 новорожденных, а распространенность — от 0,70 до 1,75 на 100 000 населения [9].

У евреев-ашкенази частота БГ является наиболее высокой и достигает 1:450 – 1:2500 новорожденных [5].

Частота гетерозиготного носительства мутаций составляет 1:640 – 1:3969 в разных этнических группах, у евреев-ашкенази - 1:10 – 1:18 [10, 11, 12, 13]. В ряде стран отмечается превалирование определенных форм заболевания: в Европе, Канаде, США и Австралии наиболее распространенной является БГ 1 типа, в то время как в Египте (палестинские арабы), Японии, Северной Швеции (регион Норрботтен) и Польше, отмечается высокая частота хронической нейронопатической формы БГ с частотой в среднем 1:50 000 [6, 8, 9, 14].

По данным педиатрического регистра болезни Гоше у детей в РФ распространенность заболевания составляет 0,32 на 100 000 детского населения [15].

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

E75.2 — Другие сфинголипидозы

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

Болезнь Гоше — хроническое прогрессирующее заболевание с варьирующим сроком манифестации и гетерогенностью клинических проявлений от бессимптомных до перинатально-летальных форм [3, 18, 19].

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа болезни Гоше:

- 1 тип — ненеурнопатический (самый частый);
- 2 тип — инфантильный или острый нейронопатический;
- 3 тип — подострый или хронический нейронопатический.

При 2 и 3 типах БГ в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейронопатическими [3, 16, 17, 18, 19].

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

Клинические проявления БГ 1 типа разнообразны, а возраст манифестации варьирует.

БГ 1 типа (ненейропатический тип) — наиболее распространенная форма заболевания, характеризующаяся сильно варьирующим сроком манифестации в любом возрасте, различной скоростью прогрессирования, неоднородной степенью вовлечения органов и выраженностью клинических проявлений от практически бессимптомных форм до признаков тяжелого поражения внутренних органов (гепатоспленомегалия), системы кроветворения (цитопения) и опорно-двигательного аппарата (хронические костные боли, костные кризы, остеонекрозы, остеопения, остеопороз, патологические переломы) без выявления специфических неврологических симптомов [16, 18, 19].

БГ 1 типа в прошлом трактовалась исключительно как взрослый клинический вариант. Однако у большинства пациентов проявления заболевания имеются уже на первом и втором десятилетии жизни. Ранний дебют коррелирует с более тяжелым течением и высоким риском развития осложнений без проведения специфического лечения [8, 20].

БГ 1 типа отличается от нейропатических форм отсутствием раннего специфического поражения ЦНС. Неврологические проявления в виде периферической нейропатии и синдрома паркинсонизма наблюдаются у пациентов старшей возрастной группы с БГ 1 типа и значительно снижают их качество жизни [21, 22].

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

БГ 2 типа (инфантильный/острый нейропатический тип) — наиболее редкая форма заболевания, дебютирующая в первом полугодии жизни в виде тяжелой быстро прогрессирующей неврологической симптоматики, выраженной гепатоспленомегалии с развитием вторичных инфекционных осложнений.

Ряд авторов выделяют два клинических варианта БГ 2 типа. При перинатально-летальной форме БГ 2 типа беременность матери обычно осложняется внутриутробной водянкой плода и его антенатальной смертью, либо преждевременными родами и смертью новорожденного в ближайшие сутки после рождения. Часто у новорожденных выявляется ихтиоз. Для данного фенотипа характерны неврологические и висцеральные нарушения, дисморфологические изменения лица [3, 23, 24].

Ранняя младенческая форма дебютирует в первые 6 месяцев жизни в виде клинического симптомокомплекса, включающего признаки поражения ЦНС и внутренних органов: значительная гепатоспленомегалия; бульбарный синдром (дисфония, дисфагия, дизартрия); тризм; билатеральное фиксированное косоглазие; прогрессирующие пирамидные нарушения (тетрапарез, гиперрефлексия, спастичность мышц с ретракцией шеи, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексы); прогрессирующая задержка психомоторного

развития и регресс ранее приобретенных навыков; тонико-клонические и другие типы судорожных приступов, резистентных к терапии противоэпилептическими препаратами [15, 23, 24].

Прогноз при БГ 2 типа крайне неблагоприятный, смерть пациентов наступает по причине дыхательной недостаточности вследствие аспирационной пневмонии или респираторного дистресс-синдрома (РДС) на фоне бульбарных неврологических расстройств (нарушение глотания, поперхивание). Возраст летального исхода пациентов варьирует от раннего неонатального периода до 4 лет, в среднем составляет 9 месяцев [25, 26].

БГ 3 типа (юношеский/хронический/подострый нейронопатический тип) — промежуточная форма между БГ 1 и 2 типов, характеризующаяся наряду с поражением паренхиматозных органов наличием неврологических проявлений, сходных с таковыми при БГ 2 типа, но менее выраженных. В отличие от БГ 1 типа степень гепатоспленомегалии выражена больше, а поражение осевого скелета характеризуется бочкообразной деформацией грудной клетки и кифосколиозом позвоночника [23, 24].

В большинстве случаев БГ 3 типа характеризуется широко варьирующим сроком дебюта от 1 мес до 14 лет, более медленным характером прогрессирования и появлением неврологической симптоматики, в среднем, в возрасте 6-15 лет [5, 8, 15].

Основными и ранними неврологическими проявлениями БГ 3 типа являются: глазодвигательные расстройства — окулоmotorная апраксия (ОМА) и/или косоглазие (страбизм), которые длительное время могут оставаться единственным проявлением заболевания; миоклонии, постепенно нарастающие и переходящие в генерализованные тонико-клонические судороги. Со временем прогрессирует экстрапирамидная ригидность, интеллектуальные нарушения (от незначительных изменений до тяжелой деменции), расстройства письма и речи, диффузная мышечная гипотония сменяется спастичностью. Возможны изменения поведения, эпизоды психоза [5, 8, 23, 24, 27].

Выделяют несколько вариантов БГ 3 типа:

3А тип характеризуется преобладанием неврологических проявлений (генерализованные миоклонические приступы, атаксия, ОМА, когнитивные расстройства) и обычно манифестирует в детском или подростковом возрасте [23, 24].

У пациентов с **3В типом** БГ преобладает поражение внутренних органов и костно-суставной системы, вовлечение в патологический процесс ЦНС может проявляться только глазодвигательными расстройствами в виде ОМА и страбизма. Обычно 3В тип БГ манифестирует в раннем возрасте гепатоспленомегалией, а костная патология проявляется в виде деформаций грудной клетки и выраженного кифосколиоза без костных болей и костных кризов [23, 24].

3С тип БГ (сердечно-сосудистая форма) редкий вариант хронический нейропатической формы, проявляющийся гепатоспленомегалией; неатеросклеротическим поражением сердца и крупных сосудов в виде кальцификации сердечных клапанов, аорты и коронарных артерий и развитием застойной сердечной недостаточности; ОМА; помутнением роговицы; задержкой умственного развития, гидроцефалией и эпилепсией, не отвечающей на стандартную терапию противосудорожными препаратами [23, 24, 27].

Продолжительность жизни при БГ 3 типа в зависимости от клинических вариантов варьирует от 4 до 60 лет [25, 26].

Редкие клинические проявления БГ представлены поражением легких, развитием гошером (псевдоопухолей) и моноклональной гаммапатии [1, 15, 28, 29].

Поражение легких с развитием легочной гипертензии наблюдается в 1% случаев и преимущественно у пациентов после проведенной спленэктомии. Генез вовлечения дыхательной системы до конца не ясен, возможно, поражение обусловлено инфильтрацией измененными макрофагами (клетками Гоше) легочных сосудов и альвеол [29].

Гошеромы представляют собой опухолеподобные структуры, хорошо визуализируемые при ультразвуковой диагностике и компьютерной (магнитно-резонансной) томографии с контрастированием. Данные структуры выявляются преимущественно в селезенке или печени и представляют собой скопления клеток Гоше или заместивший их фиброз, который требует динамического наблюдения [28].

Частота моноклональной гаммапатии с развитием миеломной болезни по данным статистики у пациентов с БГ выше, однако, данное клиническое проявление встречается только у взрослых пациентов [1].

При БГ установлены определенные гено-фенотипические корреляции. Показано, что мутация с.1226A>G, р.Asn409Ser (р.Asn370Ser по старой номенклатуре) в гомозиготном состоянии или в комбинации с любым другим аллелем приводит к БГ 1 типа, а инактивирующие точечные мутации, рекомбинантные аллели и крупные делеции ассоциированы с нейропатическими формами заболевания. Мутация с.1448T>C, р.Leu483Pro (р.Leu444Pro по старой номенклатуре), одна из самых частых, описана при БГ 2-го типа [3].

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

Диагностика болезни Гоше базируется на комбинации клинических симптомов, данных

анамнеза, клинико-лабораторного обследования, подтвержденных результатами ферментной диагностики и молекулярно-генетического анализа [6, 30].

Оценку тяжести заболевания обычно проводят по шкале оценки тяжести пациента с БГ PGS3 (Приложение Г1).

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на следующие признаки:

- семейный анамнез (наличие спленэктомии или перечисленных выше симптомов у родных братьев и сестер, подтвержденный диагноз у родственника) [2,3,16,17,18,19];
- задержка физического и полового развития;
- слабость, повышенная утомляемость, частые респираторные инфекции;
- проявления спонтанного геморрагического синдрома (в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек) или длительные кровотечения при малых оперативных вмешательствах;
- увеличение живота в размере;
- боли в костях и суставах; давность, характер и локализация болей, переломы костей в анамнезе;
- предшествующая спленэктомия (полная или частичная);
- неврологическая симптоматика (ОМА или косоглазие, атаксия, когнитивные расстройства, нарушения чувствительности и др.);
- деформации скелета (сколиоз, изменения грудной клетки по типу килевидной или бочкообразной) в сочетании с неврологической симптоматикой (ОМА, косоглазие)

2.2 Физикальное обследование

В клинический осмотр следует включать измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, обращая особое внимание на пальпаторное и перкуторное исследование печени и селезенки, неврологический осмотр [2,3,18,19].

БГ 1 типа характеризуется следующими признаками:

- задержка физического развития;
- сплено-/ гепатоспленомегалия;
- геморрагический синдром;
- костные боли (костные кризы);

- нарушение подвижности в суставах;
- патологические переломы;
- задержка полового развития;
- астенический синдром.

БГ 2 и 3 типов характеризуется следующими признаками:

- задержка физического развития;
- задержка психомоторного развития, расстройства речи, письма;
- геморрагический синдром;
- сплено-/ гепатоспленомегалия;
- деформации скелета (сколиоз, деформации грудной клетки);
- ОМА;
- косоглазие;
- судороги;
- астенический синдром;
- снижение интеллекта (от незначительных изменений до тяжелой деменции);
- экстрапирамидная ригидность;
- мозжечковые нарушения;
- поведенческие изменения, эпизоды психоза;
- миоклонии, постепенно нарастающие и переходящие в генерализованные тонико-клонические судороги

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференциальный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСН — mean corpuscular hemoglobin), определение размеров эритроцитов (MCV — mean corpuscular volume), исследование скорости оседания эритроцитов) для оценки основных параметров кроветворения с целью своевременного выявления анемии, тромбоцитопении, лейкопении, наличия воспалительных процессов и контроля терапевтического эффекта. не реже, чем 1 раз в 3-6 месяцев или чаще по показаниям [2, 18].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Частота проведения исследования не реже, чем 1 раз в 3-6 месяцев или чаще по показаниям (неэффективность терапии, при изменении дозового режима ФЗТ и/или смене препарата). У большинства пациентов с БГ 1 типа выявляется анемия, тромбоцитопения, реже лейкопения как проявления гиперспленизма и инфильтрации костного мозга клетками Гоше. При болезни Гоше 2 и 3 типов гематологические проявления встречаются реже.

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови, определение уровня общего билирубина в крови, активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня ионизированного и общего кальция в крови, Исследование уровня неорганического фосфора в крови с целью дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушения обмена веществ при постановке диагноза и далее по необходимости. По показаниям — определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, исследование уровня 25-ОН витамина Д с целью своевременного выявления и коррекции дефицита. [15, 31, 32, 33].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: В анализе крови биохимическом общетерапевтическом отмечают: снижение концентрации липопротеидов, железа, витамина В12, фолиевой кислоты, ионизированного кальция; повышение содержания иммуноглобулинов [15, 34, 35].

Активность «печеночных» ферментов (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы) может быть незначительно или умеренно повышена с превалированием значения аспартатаминотрасферазы (АСТ) над аланинаминотрасферазой (АЛТ) у пациентов с БГ. Наличие синдрома цитолиза не коррелирует со степенью гепатомегалии или тяжестью поражения печени [15, 31].

- **Рекомендовано** всем пациентам с БГ исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (общей или ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки), исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом для оценки состояния метаболизма железа в организме [31, 36, 37, 38].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: *Гиперферритинемия на фоне нормального значения общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС) очень часто встречается у пациентов с БГ (до 87% нелеченых субъектов). Содержание ферритина в сыворотке крови коррелирует с тяжестью БГ и наличием спленэктомии и значительно снижается на фоне терапии [31, 36]. При этом ферритин может повышаться и при наличии острого/хронического воспаления вследствие сопутствующей патологии. Для правильной оценки метаболизма железа необходимо исследование не только ферритина, но и трансферрина, железосвязывающей способности сыворотки (общей или ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки), насыщения трансферрина железом, железа сыворотки крови. При определении неполной панели показателей, особенно в случае воспалительной гиперферритинемии, характерной для болезни Гоше, легко пропустить сопутствующий железodefицит железа или перегрузку железом.*

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими проявлениями БГ исследование уровня паратиреоидного гормона и остеокальцина в крови для исключения других причин заболевания костей и для оценки остеопении/остеопороза [32,39].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) для оценки функционального состояния печени и свертывающей системы крови при постановке диагноза БГ и далее при наличии показаний [32, 40].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *В коагулограмме регистрируют удлинение АЧТВ и ПВ [15, 41].*

- **Рекомендовано** всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение тестирования на вирусные гепатиты (Определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, Определение антигена (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови). Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови рекомендовано пациентам, у которых в анамнезе были переливания компонентов донорской крови с целью своевременной диагностики. [17, 32].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Не рекомендуется** в качестве первой линии диагностики детям с клиническими проявлениями БГ морфологическое исследование костного мозга в связи инвазивностью процедуры для ребенка и высоким риском ложноотрицательных результатов [2, 3, 15, 16, 18, 19].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Морфологическое исследование костного мозга способствует выявлению характерных диагностических элементов — клеток Гоше и одновременно исключению диагноза гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатоспленомегалии. Однако процедура забора клеток костного мозга является болезненной для пациента, а результат цитологического исследования не всегда может быть однозначным: довольно высок риск ложноотрицательных результатов при неопытности врача-патологоанатома, описывающего препарат и при редком распределении клеток Гоше в миелограмме. Ложноположительные результаты связаны с выявлением псевдо-клеток Гоше (альтернативно активированных макрофагов), определяемых при ряде других заболеваний: миелодиспластический синдром, хронический миелоидный лейкоз, легочный туберкулез, микобактериозы, врожденная дизэритропоэтическая анемия. При этом ложноотрицательные результаты не позволяют полностью исключить БГ, поскольку клетки Гоше чувствительны к механическим повреждениям и легко разрушаются при приготовлении и окраске мазков. Кроме того, клетки-маркеры могут располагаться на периферии мазка костного мозга и не всегда попадают в поле зрения морфолога [1, 3, 15].

Может проводиться с целью исключения лимфопролиферативных заболеваний и других заболеваний системы крови, протекающих с цитопенией и спленомегалией.

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями БГ определение активности β -D-глюкозидазы крови (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше) с целью верификации диагноза [2,15,16,18,19].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: Биохимическим критерием точного диагноза является снижение активности фермента β -D-глюкозидазы в клетках крови [8,11,16]. В настоящее время определением активности фермента чаще проводится в пятнах высушенной крови с использованием метода тандемной масс-спектрометрии (ТМС). Преимуществами данной методики являются минимальные требования к забору крови на исследование, доставке и хранению биообразцов [42].

- **Рекомендуется** всем пациентам со сниженной активностью фермента β -D-глюкозидазы в крови проведение молекулярно-генетического исследования — выявление мутаций гена *GBA* (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше) с целью подтверждения диагноза и уточнения типа заболевания [3, 7, 11, 15].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: молекулярно-генетическая диагностика БГ позволяет обнаружить патогенный варианты гена *GBA* в подавляющем большинстве случаев. На первом этапе происходит поиск наиболее распространенных мутаций что позволят выявить до 80% значимых вариантов гена (особенно в популяциях с преобладанием определенных мутаций),. На втором этапе проводят поиск редких и новых мутаций. В ряде случаев на основании генотипа возможно прогнозирование тяжести течения БГ [11, 12].

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями БГ определение концентрации глюкозилсфингозина (*Lyso-Gb1*) в крови (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше) на этапе диагностики, для мониторинга терапии и прогрессирования заболевания - 1 раз в год [7, 15, 16, 43, 44].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: Биомаркер (*Lyso-Gb1*) является производным глюкоцереброзида и обладает высокой специфичностью и чувствительностью и его определение важно как для диагностики, так и для контроля лечения БГ [43, 44, 45]. Определение концентрации этого биомаркера целесообразно проводить одновременно с измерением активности фермента, чтобы не пропустить крайне редкие формы БГ с дефицитом сапозина, а также случаи БГ с высокой остаточной активностью фермента.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение ультразвукового исследования (УЗИ) (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)) и по показаниям МРТ печени и селезенки (Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости) с целью определения исходного размера/объема органов и выявления их очаговых поражений при постановке диагноза и далее, в среднем, 1 раз в 6 месяцев при начале терапии, далее — в среднем 1 раз в год [2, 3, 16, 18, 19].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Проведение УЗИ и МРТ печени и селезенки (ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)) и магнитно-резонансная томография органов

брюшной полости) необходимо для оценки течения заболевания и последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии. По данным литературы у 20% пациентов в структуре органов выявляются крупные гипохогенные участки неправильной формы, однородной структуры, с нечетким размытым контуром и без четкой локализации - так называемые «узлы Гоше» или гошеромы, представляющие собой очаги избыточного накопления клеток Гоше [15, 28].

Наркоз — по показаниям.

- **Рекомендуется** всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение рентгенографии трубчатых костей скелета (рентгенография пораженной части костного скелета) для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы при постановке диагноза и далее по показаниям [2, 3, 15, 16, 18, 19].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: применяется для обнаружения деформаций скелета, переломов и определения толщины коркового слоя костей [19, 30]. Изменения костной ткани при рентгенографии трубчатых костей могут быть представлены истончением надкостницы, эндостальной зубчатостью и пониженной трабекулярностью; диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колбы Эрленмейера), повышением рентгенопрозрачности костной ткани; наличием кистовидных просветлений, очагами остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза, патологическими переломами [46, 47, 48].

- **Рекомендуется** рассмотреть пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) бедренных костей (Магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) и тазобедренных суставов (Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)) с целью оценки степени инфильтрации костного мозга, диагностики костных кризов (при наличии характерной клинической картины) и выявления очагов асептического некроза кости при постановке диагноза и далее по показаниям [2, 18, 48].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: наркоз – по показаниям.

- **Рекомендуется** рассмотреть пациентам с клиническими проявлениями БГ с признаками поражения крупных суставов и осевого скелета проведение КТ (Компьютерная томография кости, Компьютерная томография сустава) с целью оценки тяжести поражения [50].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение рентгеноденситометрии с целью выявления сниженной минеральной плотности костной ткани при постановке диагноза БГ и далее проведение исследования не реже, чем 1 раз в год [2, 18, 19, 48, 49].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Количественным методом лучевой диагностики у детей с БГ является рентгенденситометрия поясничного отдела позвоночника, которая представляет собой «золотой стандарт» для выявления сниженной минеральной плотности костной ткани (МПКТ). Метод основывается на определении проекционной МПКТ, устанавливает изменения на ранних стадиях БГ и позволяет проводить мониторинг эффективности терапии. Степень снижения МПКТ у детей определяется с помощью Z-критерия (Z-score) – количества стандартных отклонений (SD), на которое результат измерения отличается от средней величины для данного возраста и пола. Неинвазивность, широкая доступность, низкая лучевая нагрузка, быстрое получение результатов и высокая точность количественного анализа позволяют использовать рентгенденситометрию у детей. Анализ результатов проводится с учетом костного возраста ребенка, определяемого предварительно по рентгенограммам костей кистей [15, 51, 52].

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими признаками БГ (по показаниям) проведение доплер-эхокардиографии (эхокардиография), электрокардиографии (регистрация электрокардиограммы) для диагностики и контроля лёгочной гипертензии; рентгенографии легких (Рентгенография легких цифровая) или компьютерной томографии органов грудной полости для диагностики и контроля состояния лёгких; исследование функции внешнего дыхания (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) для оценки легочной функции [3, 19, 22, 32, 53].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: при наличии поражения лёгких исследования проводятся в динамике, частота определяется индивидуально.

Исследование функции внешнего дыхания (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков) проводится детям с 5 лет.

- **Рекомендуется** пациентам с клиническими признаками БГ проведение эзофагогастродуоденоскопии при наличии соответствующих жалоб с целью выявления поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта [54, 55, 56].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** пациентам с подозрением на нейронопатический тип БГ проведение электроэнцефалографии с видеомониторингом с целью диагностики эпилептической активности [3, 17, 19, 32, 57].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Рекомендована** всем пациентам с клиническими признаками БГ консультация врача-офтальмолога с проведением офтальмоскопии с целью диагностики поражения глаз, электроокулографии (по возможности) — пациентам с клиническими признаками нейронопатических форм БГ [58].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: *глазные симптомы могут встречаться при различных типах БГ: при БГ 2 и 3 наблюдаются окуломоторная апраксия (ОМА) и/или косоглазие (страбизм), особое внимание следует уделить пациентам с подозрением или установленным диагнозом БГЗс типа в связи с вероятностью развития помутнения роговицы.*

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками БГ при наличии неврологической симптоматики проведение МРТ или (менее предпочтительно) КТ головного мозга с целью визуализации поражений головного мозга [32, 59, 60].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *у пациентов с нейронопатическими типами БГ описаны случаи корково-подкорковой атрофии головного мозга. Также данные методы позволяют проводить дифференциально-диагностический поиск среди заболеваний со сходными клиническими проявлениями. Наркоз — по показаниям.*

- **Рекомендовано** пациентам с клиническими признаками или диагностированной БГ ЗС типа проведение эхокардиографии, с целью диагностики и контроля кальцификации клапанов сердца [32, 39].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *также может проводиться УЗИ коронарных артерий, аорты (Дуплексное сканирование аорты, Дуплексное сканирование коронарных сосудов) с целью диагностики и мониторинга кальцификации сердца и сосудов [61].*

- **Рекомендовано** исследование слуха пациентам с клиническими признаками БГ нейронопатического типа (Измерение периферического слуха (Исследование вызванной отоакустической эмиссии/Регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR тест) у маленьких детей, тональная аудиометрия у детей старшего возраста) с целью оценки слуховой функции, в т.ч., в динамике [32].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** при постановке диагноза пациентам с клиническими признаками БГ применять мультидисциплинарный подход в виду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [58, 62, 63,64].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *показаны первичные и повторные консультации врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача), врача-гематолога/врача детского онколога-гематолога, врача-гастроэнтеролога, врача-генетика, врача-невролога, врача-офтальмолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-детского кардиолога, врача-пульмонолога, врача-сурдолога-оториноларинголога, врача-психиатра, медицинского психолога, а также врачей других специальностей пациентам с БГ в зависимости от клинической ситуации [58, 62, 63,64].*

- **Не рекомендовано** при подозрении на БГ проведение пункции костного мозга и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки) в связи с отсутствием обоснованной необходимости [65].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *при современном уровне лабораторной диагностики нет необходимости поиска гошером. Исследования могут проводиться только в случае дифференциальной диагностики/поиска иной патологии*

2.5.1 Дифференциальная диагностика

Диагноз болезнь Гоше устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования, включающего биохимический и молекулярно-генетический анализ.

Учитывая выраженную фенотипическую гетерогенность, широкую вариабельность возраста дебюта БГ, неспецифичность ранних клинических проявлений, необходимо проводить дифференциальную диагностику с большим количеством гематологических, печеночных, костных, неврологических заболеваний и другими наследственными метаболическими болезнями [3, 15, 19].

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

Для БГ I типа в зависимости от вида манифестации – разнообразные экзогенные и наследственные заболевания, сопровождающиеся висцеромегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью или отсутствием неврологической симптоматики.

Цитопенический и геморрагический синдромы чаще всего необходимо дифференцировать с лимфопролиферативными и миелопролиферативными заболеваниями, миелодиспластическим синдромом, анемиями другой этиологии, иммунной тромбоцитопений, тромбоцитопатиями и коагулопатиями (гемофилия) [1, 66].

Дифференциальную диагностику гепатолиенального синдрома проводят с другими заболеваниями, характеризующимися увеличением печени и селезенки, прежде всего со сфинголипидозами (болезнь Ниманна-Пика тип A/B), заболеваниями печени с развитием цирроза и портальной гипертензии (внутриутробные инфекции, вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, гликогеновая болезнь, недостаточность альфа-1-антитрипсина, тирозинемия, дефицит лизосомной кислой липазы, гемохроматоз, гистиоцитоз) [5, 13, 15, 67].

Дифференциальную диагностику асептических некрозов головки бедренной кости проводят с болезнью Пертеса; костных кризов с остеомиелитом; хронических оссалгий и артралгий с болями роста, ревматологической патологией (артриты), гемобластозами, синдромом Банти и костным туберкулезом [15, 16, 68].

При диагностике гепатоспленомегалии с неврологической симптоматикой (2 и 3 типы БГ) необходимо исключить все инфантильные формы сфинголипидозов (болезнь Ниманна-Пика тип C), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, болезнь Вольмана, болезнь Фарбера (атипичные формы), а также врожденную окуломоторную апраксию [5, 13, 15].

Также рекомендовано дифференцировать с GM2-ганглиозидозом. Основными клиническими проявлениями болезни являются регресс моторных и психоречевых навыков, ухудшение когнитивных процессов, прогрессирующая макроцефалия, диффузная мышечная гипотония (возможен паралич), судорожный синдром. Практически у всех пациентов с данным заболеванием при офтальмоскопии выявляется симптом «вишневой косточки» на глазном дне [69].

2.5.2. Медико-генетическое консультирование и комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальная диагностика)

- **Рекомендуется** семьям с детьми с БГ консультация врача-генетика с проведением медико-генетического консультирования (и проведения необходимого обследования по его рекомендации) с целью разъяснения генетического риска [2, 3, 16, 17, 18, 19].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях, при БГ для каждой беременности риск рождения ребенка с БГ составляет 25%. В семьях, где есть ребенок с БГ, существует возможность проведения комплексного исследования для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальной диагностики) и преимплантационного генетического тестирования (преимплантационной диагностики).

Комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (внутриутробно) проводится молекулярно-генетическими методами, путем исследования ДНК, выделенной из биоптата ворсин хориона на 9-11-й неделе.

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

3.1 Консервативное лечение

- **Рекомендуется** пожизненная ферментная заместительная терапия (ФЗТ) пациентам с подтвержденным диагнозом БГ 1 типа без поражения нервной системы [1,2,3,5,6] и пациентам с хроническим поражением нервной системы (БГ 3 тип), у которых имеются клинически значимые неневрологические (гематологические, висцеральные, костные) проявления заболевания [3, 16, 17, 18, 70].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов: нормализует концентрацию гемоглобина, количество тромбоцитов; размер печени и селезенки (у несplenэктомированных больных); купирует костные боли, предотвращает развитие остеонекрозов и костных кризов; приводит к нормализации роста и значительно повышает качество жизни детей с болезнью Гоше.

В связи с гетерогенностью заболевания доза препарата должна подбираться индивидуально, зависит от тяжести проявлений и может повышаться или снижаться в зависимости от успешности достижения терапевтических целей на основании оценки клинических и лабораторно-инструментальных проявлений [2, 3, 16, 17, 71]. Преимуществом ФЗТ является высокой профиль безопасности и эффективности для купирования основных проявлений БГ, а недостатки обусловлены частыми инфузиями, снижающими качество жизни пациентов и отсутствием влияния на неврологическую симптоматику (даже при высоких дозах) в связи с невозможностью проникновения препарата через

гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и отсутствием маннозных рецепторов на мембранах нейронов [15, 71, 72].

В Российской Федерации зарегистрировано 3 лекарственных средства для проведения ФЗТ:

- #имиглюцераза**;
- велаглюцераза альфа**;
- талиглюцераза альфа**.

#Имиглюцераза** — модифицированная форма кислой β -глюкозидазы человека, показана для лечения детей и взрослых с подтвержденным диагнозом болезни БГ.

Разрешена с рождения. У детей с БГ начальная доза #имиглюцеразы составляет:

- при 1 типе БГ без поражения трубчатых костей скелета — 15–30 ЕД/кг на 1 введение 1 раз в 2 недели [3, 73, 74]
- при 1 типе БГ с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей) — 60 ЕД/кг на 1 введение 1 раз в 2 недели [6, 56, 57, 58, 59, 60];
- при 3 типе БГ — 60 ЕД/кг на 1 введение 1 раз в 2 недели.

Велаглюцераза альфа** — показана для длительного лечения детей с болезнью Гоше 1 типа, с рождения. Рекомендуемая доза составляет 30–60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели.

Дозу можно корректировать индивидуально, на основании достижения ожидаемого эффекта и его сохранения, однако применение доз выше 60 ЕД/кг не изучено [3, 75, 76, 77, 78].

Может оказывать воздействие на висцеральные проявления у пациентов с заболеванием 3 типа, но не влияет на неврологический исход [32]. Дозы #велаглюцеразы альфа** при БГ 3 типа: 60 ЕД/кг в 1 введение [79, 80].

#Талиглюцераза альфа** — показана для лечения детей и взрослых с подтвержденным диагнозом болезни БГ 1 типа. Для лечения детей в возрасте от 2 до 18 лет с висцеральными или гематологическими проявлениями БГ. Рекомендуемая доза составляет 30–60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели, в зависимости от клинической оценки, проведенной лечащим врачом [81, 82, 83].

- Не рекомендуется ферментная заместительная терапия при БГ 2 типа в связи с отсутствием эффекта [64].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендуется** пациентам с БГ для профилактики и при развитии проявлений остеопении/остеопороза в комплексной терапии применять согласно общепринятым рекомендациям препараты групп: «витамин D и его аналоги», «препараты кальция» для замедления и прекращения потери костной массы, повышения ее прочности, предотвращения переломов костей [84].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Помимо ФЗТ, на фоне которой показано улучшение состояния костной ткани у пациентов с БГ, у детей с данным заболеванием применяется симптоматическая терапия, включающая назначение диеты, обогащенной кальцием, и препаратов кальция совместно с препаратом группы витамина D и его аналогов. Применяются препараты в соответствии с рекомендациями по остеопорозу/osteopenии.

В качестве симптоматической терапии скелетных осложнений БГ I типа применяют при болях местные и пероральные формы НПВП и, в ряде случаев, противомикробные препараты системного действия — при вторичном инфицировании [85]. При уровне тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ НПВП не следует назначать в связи с риском геморрагических осложнений.

- **Не рекомендуется** пациентам с доказанным диагнозом БГ назначение кортикостероидов системного действия с целью купирования цитопенического синдрома в виду отсутствия эффективности и негативного воздействия на костную ткань [1].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Не рекомендуется** назначение препаратов железа пациентам с развернутой картиной БГ, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления» [1].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.2 Хирургическое лечение

- **Рекомендуется** пациентам с БГ в редких случаях при необратимых костных поражениях (остеоартрозы) проведение оперативного лечения — эндопротезирование суставов для купирования хронической боли, восстановления функции и значительного улучшения качества жизни пациентов. Проводится после стабилизации состояния пациента на фоне ФЗТ. [64].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Не рекомендуется** проведение спленэктомии пациентам с БГ, т.к. после удаления селезенки клетки Гоше в основном накапливаются в печени, костях, легких [2, 17, 19, 68].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *Нарушение структуры и функции этих органов вследствие «использования не по назначению» приводит к необратимым последствиям: развитию цирроза печени, деформации костей и суставов, фиброзу легких и тяжелой легочно-сердечной недостаточности. Среди пациентов, перенесших спленэктомию, отмечена также ассоциация между повышенным содержанием тромбоцитов в крови и остеонекрозом, что может быть связано с развитием внутрикостного тромбоза [2,17,19,68]*

- **Рекомендуется** пациентам с БГ во время проявления костного криза проводить дифференциальный диагноз с остеомиелитом во избежание излишнего хирургического вмешательства. [84, 87].

Комментарии При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

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

- **Рекомендовано** пациентам с БГ рассмотреть проведение консультаций медицинского психолога с целью оценки психологического состояния, и, при необходимости, его коррекции [32, 88].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *наличие боли, висцеральных особенностей, задержка роста и пубертата, ощущение слабости может негативно отразиться на самооценке пациента, что может потребовать психологической помощи.*

- **Рекомендовано** пациентам с нейронопатическими типами БГ проведение оценки интеллектуального развития с целью формирования рекомендаций по оптимальной коммуникации [32, 88].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

- **Рекомендовано** пациентам с БГ наблюдение врача физической и реабилитационной медицины, врача-физиотерапевта, врача по лечебной физкультуре, проведение мероприятий, направленных на улучшение или сохранение физической активности и предупреждение

увеличения массы тела с целью улучшения качества жизни, сохранения возможностей выполнения повседневных функций [32, 88].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

- *Физические упражнения средней степени нагрузки >3 раз в неделю, здоровое питание [96];*
- *Перед принятием решения о занятиях спортом – необходима консультация лечащего врача для оценки возможностей пациента на основании его состояния;*
- *Пациентам со спленомегалией следует избегать контактных видов спорта вследствие риска кровоточивости, всем пациентам – вследствие возможного риска переломов;*
- *Плавание – один из наиболее желательных видов физической активности для большинства пациентов с БГ вследствие уменьшения влияния силы тяжести. Во время плавания укрепляется мускулатура и минимизируется нагрузка на суставы;*
- *Пациентам после эндопротезирования не следует выполнять прыжки, кататься на горных лыжах и др. травмоопасные виды активностей [89].*

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

5.1 Профилактика

- **Рекомендуется** семьям, имеющим ребенка с БГ, консультация врача-генетика, с целью определения генетических рисков для семьи и прогноза потомства [25, 32].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендаций — С)

Комментарии: как и при других аутосомно-рецессивных заболеваниях при БГ для каждой беременности риск рождения ребенка с БГ составляет 25%. В семьях, где есть ребенок с БГ, существует возможность проведения комплексного исследования для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальной диагностики) и преимплантационного генетического тестирования (преимплантационной диагностики). Комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальная диагностика) БГ возможна методами ДНК-диагностики. Однако, с учетом курбельности данного заболевания, необходимо обсудить с семьей все риски и прогнозы при раннем начале терапии.

5.1.1 Вакцинация

Пациенты с БГ являются группой риска по развитию инфекционных заболеваний [90].

Данных о противопоказаниях для плановой вакцинации по национальному календарю прививок у пациентов с БГ без спленэктомии нет [91].

- **Рекомендовано** пациентам с БГ нарушением функции селезенки/после спленэктомии проводить вакцинацию в соответствии с возрастом согласно национальному календарю прививок и календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям [92].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *Также проводится вакцинация против *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b* и *Neisseria meningitidis*.*

Вакцинировать детей следует на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии.

Также, поскольку грипп связан с повышенным риском пневмококковой пневмонии, следует ежегодно вакцинировать против вируса сезонного гриппа всех пациентов с нарушением функции селезенки.

*Для пациентов перед спленэктомией вакцинация (в том числе против *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b* и *Neisseria meningitidis*) должна быть завершена за ≥ 14 дней до процедуры, если это возможно, в идеале — за 10–12 недель. Если вакцины не могут быть введены в этот период времени, их следует вводить через 14 дней после спленэктомии.*

В дополнение к вакцинации профилактическое использование противомикробных препаратов системного действия дополнительно снижает риск тяжелых инфекций у пациентов с нарушением функции селезенки [93, 94]. В таблице 1 указана информация о вакцинации детей с нарушением функции селезенки и детей, перенесших спленэктомию.

5.2 Мониторинг состояния пациентов с болезнью Гоше

Ведение пациентов следует осуществлять в соответствии с рекомендациями по минимально необходимому мониторингу состояния больных при БГ I типа, разработанными Объединенной международной группой по изучению болезни Гоше (International Collaborative Gaucher Group).

Пациентов с БГ до достижения возраста 18 лет наблюдает: врач-педиатр, врач-детский онколог-гематолог, врач-гастроэнтеролог, при необходимости - врач-травматолог-ортопед, врач-невролог врач-офтальмолог, медицинский психолог, врач-сурдолог-оториноларинголог, врач физической и реабилитационной медицины, врач-физиотерапевт, врач по лечебной физкультуре, врач общей практики (семейный врач) и другие при клинической необходимости, в среднем, ежегодно и при необходимости изменения дозового режима или смены препарата ФЗТ – направление в клинику, специализирующуюся по лечению БГ.

- **Рекомендуется** всем пациентам с БГ проведение общего (клинического) анализа крови развернутого (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференциальный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСН — mean corpuscular hemoglobin), определение размеров эритроцитов (MCV — mean corpuscular volume), исследование скорости оседания эритроцитов) для оценки основных параметров кроветворения (с целью своевременного выявления анемии, тромбоцитопении, лейкопении), наличия воспалительных процессов и контроля терапевтического эффекта. [2, 3, 13, 16, 18, 95].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *Частота проведения исследования не реже, чем 1 раз в 3-6 месяцев или чаще по показаниям (неэффективность терапии, при изменении дозового режима ФЗТ и/или смене препарата).*

- **Рекомендуется** всем пациентам с БГ проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови, определение уровня общего билирубина в крови, активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня ионизированного и общего кальция в крови, фосфора. По показаниям — определение уровня витамина В12

(цианокобаламин) в крови, исследование содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови, исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови [15, 32, 33, 34].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *Частота проведения исследований определяется индивидуально.*

- **Рекомендовано** всем пациентам с БГ исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (общей или ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки), исследование уровня ферритина в крови для оценки состояния метаболизма железа в организме [2, 64].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: *Частота проведения исследований определяется индивидуально.*

- **Рекомендовано** пациентам с БГ исследование уровня паратиреоидного гормона и остеокальцина в крови для исключения других причин заболевания костей и для оценки остеопении/остеопороза [32, 39].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *Частота проведения исследования определяется индивидуально.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с БГ проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) для оценки функционального состояния печени и свертывающей системы крови по показаниям [32, 40].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *Частота проведения исследования определяется индивидуально.*

- **Рекомендуется** всем пациентам с БГ проведение ультразвукового исследования (УЗИ) (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и/или проведение МРТ печени и селезенки (Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости) и/или) с целью определения размера/объема органов и выявления их очаговых поражений. [2, 64].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: *Выбор метода проводится индивидуально. Частота исследования в среднем 1 раз в 6–12 месяцев, а также при изменении дозировки препарата или при значительных клинических осложнениях (Приложение А3.1) [2, 3, 16, 18, 19]. Наркоз — по показаниям.*

- **Рекомендуется** пациентам с БГ рассмотреть при возможности проведение эластометрии печени и селезенки с целью оценки плотности печени в динамике по показаниям [15, 96, 97, 98].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: частота определяется индивидуально.

- **Рекомендуется** пациентам с БГ проведение рентгенографии трубчатых костей скелета (рентгенография пораженной части костного скелета) для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы по показаниям [2,3,15, 16,18,19].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: частота определяется индивидуально

- **Рекомендуется** проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) бедренных костей (Магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) и тазобедренных суставов (Магнитно-резонансная томография суставов (один сустав)) с целью оценки степени инфильтрации костного мозга и выявления очагов асептического некроза кости по показаниям [2, 3, 18, 48, 49, 99].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Частота определяется индивидуально. Наркоз – по показаниям.

- **Рекомендуется** всем пациентам с БГ проведение рентгеноденситометрии с целью выявления сниженной минеральной плотности костной ткани [2, 15, 16, 18, 19].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: Кратность в среднем, 1 раз в год до стабилизации состояния, далее – по показаниям, обычно при изменении дозы препарата или на фоне перевода на другой препарат для ФЗТ.

- **Рекомендуется** всем пациентам с БГ определение содержания глюкозилсфингозина (Lyso-Gb1) в крови (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше).[3, 15, 43].

Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: Исследование проводится до начала лечения и для мониторинга терапии и прогрессирования заболевания 1 раз в год, а также при изменении дозового режима или смене препарата ФЗТ.

- **Рекомендовано** пациентам с БГ 1 типа исследование функции внешнего дыхания (Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков); Рентгенографии легких

(Рентгенографии легких цифровой) и/или Компьютерной томографии органов грудной полости проведение доплер-эхокардиографии (эхокардиография), электрокардиографии (регистрация электрокардиограммы) с целью своевременной диагностики и, при необходимости, контроля, интерстициального поражения легких [32, 100].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: частота определяется индивидуально.

- **Рекомендована** консультация врача-офтальмолога с проведением офтальмоскопии всем пациентам с клиническими признаками БГ с целью диагностики поражения глаз, электроокулографии (по возможности) [58].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Частота определяется индивидуально.

- **Рекомендовано** рассмотреть проведение МРТ или (менее предпочтительно – КТ) головного мозга пациентам с клиническими признаками нейропатических типов БГ при наличии показаний с целью визуализации поражений головного мозга [32, 59, 60].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Частота проведения исследования определяется индивидуально. Наркоз – по показаниям.

- **Рекомендовано** пациентам с БГ с риском кальцификации сердечных клапанов (с клиническими признаками или диагностированной БГ 3с типа) проведение эхокардиографии, с целью диагностики и контроля кальцификации клапанов сердца [32, 39].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: также может проводиться УЗИ коронарных артерий, аорты (Дуплексное сканирование аорты, Дуплексное сканирование коронарных сосудов) с целью диагностики и мониторинга кальцификации сердца и сосудов [61]. Частота проведения исследования определяется индивидуально

- **Рекомендовано** исследование слуха пациентам с клиническими признаками БГ нейропатического типа (Измерение периферического слуха (Исследование вызванной отоакустической эмиссии/Регистрация вызванных акустических ответов мозга на постоянные модулированные тоны (ASSR тест) у маленьких детей, тональная аудиометрия у детей старшего возраста) с целью оценки слуховой функции, в т.ч., в динамике [32].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Частота определяется индивидуально.

- **Рекомендуется** проведение эзофагогастродуоденоскопии пациентам с БГ при наличии соответствующих жалоб с целью выявления поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта [54, 55, 56].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Частота проведения исследования определяется индивидуально.

- **Рекомендуется** пациентам с нейронопатическими типами БГ проведение электроэнцефалографии с видеомониторингом с целью диагностики и контроля эпилептической активности [3, 17, 19, 32, 57].

Уровень убедительности рекомендации С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: Кратность определяется индивидуально.

ФЗТ детям с БГ проводится регулярно при наличии показаний в случае осложненного течения болезни – в условиях круглосуточного стационара, в стабильном состоянии – в дневном или круглосуточном стационаре или амбулаторно 1 раз в 2 недели. До достижения целей ФЗТ все пациенты с БГ должны проходить контрольное обследование с целью коррекции дозы ФЗТ в круглосуточном или дневном стационаре, в среднем 2 раза в год; в дальнейшем обследование проводится 1 раз в год.

В таблице 1 отражены принципы мониторинга состояния пациентов при болезни Гоше.

Таблица 1. Принципы мониторинга при болезни Гоше

	Каждые 3-6 мес	Каждые 6-12 мес	При изменении дозы или смене препарата ФЗТ
Общий (клинический) анализ крови развернутый — гемоглобин, Исследование уровня эритроцитов в крови, Исследование уровня тромбоцитов в крови, Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), Определение размеров эритроцитов (MCV), Определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCH), Исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ)	✓		✓
Анализ крови биохимический общетерапевтический — Определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови,		✓	✓

<p>Исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, Исследование уровня альбумина в крови, Исследование уровня холестерина в крови, Исследование уровня липопротеинов в крови, Исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности, Исследование уровня фосфолипидов в крови, Исследование уровня триглицеридов в крови, Исследование уровня ионизированного кальция в крови, Исследование уровня общего кальция в крови</p> <p>Исследование уровня неорганического фосфора в крови.</p> <p>По показаниям — Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови</p>			
<p>Показатели обмена железа (Исследование концентрации ферритина в сыворотке крови, концентрации железа в сыворотке крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (общая или ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки), исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом)</p>		✓	✓
<p>Определение содержания глюкозилсфингозина (Lyso-Gb1) в крови</p>		✓	✓
<p>Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (с определением размеров печени и селезенки)</p>	✓		✓
<p>Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (с определением размеров (объема) печени и селезенки)</p>		✓ (по показаниям)	✓ (по показаниям)
<p>Рентгенография бедренной кости или Магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) (МРТ бедренных костей)</p>		✓	✓
<p>Рентгеноденситометрия</p>		✓	✓

Примечание: УЗИ — ультразвуковое исследование, МРТ — магнитно-резонансная томография.

6. Организация оказания медицинской помощи

Пациентам с БГ, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Ведением детей с БГ обычно занимается врач-педиатр, врач-детский онколог-гематолог, врач-гастроэнтеролог, врач-травматолог-ортопед, врач-невролог и другие специалисты по клинической необходимости.

Чаще госпитализация осуществляется в гематологическое/педиатрическое/гастроэнтерологическое отделение или в хирургическое/травматолого-ортопедическое отделение, также лечение может проводиться в неврологическом, пульмонологическом, и др. в зависимости от доминирующих симптомов заболевания.

Плановая вакцинация у пациентов с БГ проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Особенности вакцинации см. п.5.1.1

Необходимые осмотры врачей-специалистов, лабораторные и инструментальные обследования и рекомендуемая частота их проведения представлена в разделе 5.2

6.1 Показания для плановой госпитализации

1. проведение диагностики и лечения, требующие продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей;
2. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях (в том числе оформление заключения федерального консилиума/врачебной комиссии);
3. состояние, требующее активного лечения и круглосуточного медицинского наблюдения (хирургическая коррекция скелетных деформаций, подбор противосудорожной терапии и другие);
4. состояние, требующее проведения высокотехнологичных методов лечения (в том числе контроль эффективности ФЗТ)
5. отсутствие возможности обеспечения ФЗТ в амбулаторных и стационарозамещающих условиях;
6. необходимость проведения различных видов экспертиз или обследования в медицинской организации при невозможности проведения их в амбулаторных условиях, требующих динамического наблюдения.

6.2 Показания для неотложной/экстренной госпитализации

1. острые угрожающие для жизни и развития осложнений состояния, требующие неотложного лечения, в том числе интенсивной терапии, а также круглосуточного медицинского наблюдения и проведения специальных видов обследования и лечения.

6.3 Показания к выписке пациента из стационара

1. отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершение диагностических мероприятий.
2. стабилизация состояния и основных клинико-лабораторных показателей патологического процесса, отсутствие необходимости в продолжительном медицинском наблюдении (дневное или круглосуточное пребывание);
3. выполнен план обследования и лечения пациента, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению и лечению.
4. необходимость перевода пациента в другое медицинское учреждение или учреждение социального обеспечения.

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

7.1 Исходы и прогноз

Прогноз БГ при 1 зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ 1 типа (при наличии показаний для ФЗТ), предотвращая их инвалидизацию.

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

При БГ 3 типа прогноз неблагоприятный (прогрессирующее нарушение когнитивной функции, летальный исход, в среднем, к 30 годам жизни вследствие прогрессирующего поражения легких, ЦНС).

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 3 Организационно-технические условия оказания медицинской помощи

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

Форма оказания медицинской помощи	Плановая
--	----------

Таблица 4 Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Оценка выполнения
1.	Выполнено определение активности β -D-глюкозидазы в крови (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше) при постановке диагноза	Да/нет
2.	Проведено молекулярно-генетическое исследование — выявление мутаций гена <i>GBA</i> (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше) при постановке диагноза	Да/нет
3.	Проведено назначение пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ) пациентам с подтвержденным диагнозом БГ 1 типа без поражения нервной системы и пациентам с хроническим поражением нервной системы (БГ 3 тип), у которых имеются клинически значимые неврологические проявления заболевания	Да/нет
4.	Проведена МРТ печени и селезенки (Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости) и/или ультразвуковое исследование (УЗИ) (Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное))	Да/нет
5.	Проведен общий (клинический) анализ крови развернутый (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференциальный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСН — mean corpuscular hemoglobin), определение размеров эритроцитов (МСV — mean corpuscular volume), исследование скорости оседания эритроцитов)	Да/нет
6.	Проведено определение содержания глюкозилсфингозина (Lyso-Gb1) в крови (Комплекс исследований для диагностики болезни Гоше) до начала лечения и для мониторинга терапии и прогрессирования заболевания 1 раз в год	Да/нет

Список литературы

1. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение. *Клиническая онкогематология*, 2009; 2(2):196–199
2. Baldellou A., Andria G., Campbell P.E. et al. Paediatric nonneuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr*, 2004; 163: 67–75.
3. Stone DL, Tayebi N, Orvisky E, Stubblefield B, Madike V, Sidransky E. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. *Human Mutation*, 2000; 15(2): 181–188. doi:10.1002/(sici)1098-1004(200002)15:2<181::aid-humu7>3.0.co;2-s
4. Do J., McKinney C., Sharma P., Sidransky E. Glucocerebrosidase and its relevance to Parkinson disease. *Mol Neurodegener*. 2019 Aug 29;14(1):36. doi: 10.1186/s13024-019-0336-2.
5. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: Фохат; 2005; 364 с.
6. Zimran A., Wajnrajch M., Hernandez B., Pastores G.M. Taliglucerase alfa: safety and efficacy across 6 clinical studies in adults and children with Gaucher disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2018 Feb; 23:13(1): 36
7. Букина Т.М. Биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика болезни Гоше у российских пациентов: дис. канд. биол. наук: 3.00.15. М.;2005; 114 с.
8. Grabowski G., Zimran A., Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am J Hematol*, 2015; 90(1): 12–18
9. Nalysnyk L., Rotella P., Simeone J. et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*, 2017; 22(2): 65–73.
10. Bodamer O., Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2010; 160(23-24): 600–604
11. Sibille A., Eng C., Kim S. et al. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type 1: clinical and therapeutic implications. *Am J Hum Genet*. 1993; 52(6): 1094–1101
12. Sidransky E., Bottler A., Stubblefield B., Ginns E. DNA mutational analysis of type 1 and type 3 Gaucher patients: How well do mutations predict phenotype? *Hum Mutat*, 1994; 3(1): 25–28
13. Grabowski G. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am Soc Hematol. Educ Program*, 2012; 8(1): 13–18
14. Revel-Vilk S., Szer J., Mehta A., Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. *Br J Haematol*, 2018; 182: 467–480
15. Мовсисян Г.Б. Оптимизация оказания медицинской помощи детям с болезнью Гоше в Российской Федерации. Автореф. канд. мед. наук. М., 2018
16. Vellodi A., Bembi B., de Villemeur T.B. et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis*, 2001; 24: 319–327
17. Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*, 2004; 41(4 Suppl 5): 4–14
18. Charrow J., Esplin J.A., Gribble T.J. et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 1754–1760
19. Grabowski G.A., Andria G., Baldellou A. et al. Pediatric nonneuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*, 2004;163: 58–66

20. Kaplan P., Andersson H., Kacena K., Yee J. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2006; 160(6): 603–608
21. Bultron G., Kacena K., Pearson D. et al. The risk of Parkinson's disease in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*, 2010; 33(2): 167–173
22. Pastores G., Barnett N., Bathan P., Kolodny E. A neurological symptom survey of patients with type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*, 2003; 26(7): 641.
23. Huang W, Zhang X, Chen W. Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder. *Eur Rev Wed Pharmacol Sci*, 2015; 19(7): 1219–1226
24. Tytki-Szymanska A., Vellodi A., El-Beshlawy A., Cole J., Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inherit Metab Dis*, 2010; 33(4): 339–346
25. Rosenbloom B., Weinreb N. Gaucher Disease: A Comprehensive Review. *Crit Rev Oncog*, 2013; 18(3): 163–175
26. Weinthal J.A. Prognosis of patients with Gaucher disease. *Clin Adv Hematol & Oncol*, 2012;10(6):10–11.
27. Kallish S., Kaplan P. A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease. *Eur J Pediatr*. 2013 Jan;172(1):39–43. doi: 10.1007/s00431-012-1830-5.
28. Hadas-Halpern I., Deeb M., Abrahamov A. et al. Gaucher disease: spectrum of sonographic findings in the liver. *J Ultrasound Med*, 2010; 29(5): 727–733
29. Miller A., Brown L.K., Pastores G.M. et al. Pulmonary involvement in type 1 Gaucher disease: functional and exercise findings in patients with and without clinical interstitial lung disease. *Clin Genet* 2003; 63: 5: 368–376
30. Andrade-Campos M., Alfonso P., Irun P. et al. Diagnosis features of pediatric Gaucher. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2017; May 3;12(1):84
31. Carubbi F., Cappellini M.D., Fargion S. Fracanzani A.L., Nascimbeni F. Liver involvement in Gaucher disease: A practical review for the hepatologist and the gastroenterologist. *Digestive and Liver Disease*, 2020;52: 368–373
32. Hughes D., Sidransky E. Gaucher disease: Initial assessment, monitoring, and prognosis <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-initial-assessment-monitoring-and-prognosis> (last updated: Aug 28, 2021)
33. Giraldo P., Andrade-Campos M. Novel Management and Screening Approaches for Haematological Complications of Gaucher's Disease. *J Blood Med*. 2021 Dec 7;12:1045-1056. doi: 10.2147/JBM.S279756.
34. Stein P., Yang R., Liu J., Pastores G.M., Mistry P.K. Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *J Inherit Metab Dis*, 2011; 34(2): 429–437
35. Wine E., Yaniv I., Cohen I. Hyperimmunoglobulinemia in pediatric-onset type 1 Gaucher disease and effects of enzyme replacement therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2007; 29(7): 451–457
36. Mekinian A., Stirnemann J., Belmatoug N. et al. Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: Mechanisms and progression under treatment. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 2012;49(1): 53–57.
37. Motta I, Consonni D, Stroppiano M, Benedetto C, Cassinerio E, Tappino B, Ranalli P, Borin L, Facchini L, Patriarca A, Barcellini W, Lanza F, Filocamo M, Cappellini MD; Splenomegaly Gaucher group. Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and

- thrombocytopenia. *Sci Rep*. 2021 Jan 28;11(1):2594, Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2010 Jul;85(7):472-6.
38. Regenboog M., van Kuilenburg A.B., Verheij J., Swinkels D.W., Hollak C.E. Hyperferritinemia and iron metabolism in Gaucher disease: Potential pathophysiological implications. *Blood Rev*. 2016 Nov;30(6):431–437. doi: 10.1016/j.blre.2016.05.003.
39. Mikosch P., Reed M., Baker R. et al. Changes of bone metabolism in seven patients with Gaucher disease treated consecutively with imiglucerase and miglustat. *Calcif Tissue Int*. 2008 Jul;83(1):43-54. doi: 10.1007/s00223-008-9143-4.
40. Ioscovich A., Fadeev D., Kenet G., Naamad M., Schtrechman G., Zimran A., Elstein D. Thromboelastography as a Surrogate Marker of Perisurgical Hemostasis in Gaucher Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016 Oct;22(7):693–697. doi: 10.1177/1076029615578165.
41. Deghady A., Marzouk I., El-Shayeb A., Wali Y. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease in children. *Pediatr Hematol Oncol*, 2006; 23(5): 411–417.
42. Stroppiano M., Calevo M., Corsolini F. et al. Validity of β -D-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem*, 2014; 47(13-14): 1293–1296
43. Rolfs A., Giese A., Grittner U. et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One*, 2013; 8(11): e79732
44. Murugesan V., Chuang W.L., Liu J. et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2016 Nov;91(11):1082-1089. doi: 10.1002/ajh.24491.
45. Aerts J.M., van Breemen M., Bussink A. et al. Biomarkers for lysosomal storage disorders: identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease. *Acta Paediatr*, 2008; 97: 7-14.
46. Мазырко Е.В., Ростовцев М.В., Коробкин А.В. Болезнь Гоше. Опыт рентгенодиагностики поражения скелета. *Медицинская визуализация*, 2010; №2: 48–53
47. Faden M., Krakow D., Ezgu F. et al. The Erlenmeyer flask bone deformity in the skeletal dysplasias. *Am J Med Genet Part A*, 2009; 149A(6): 1334–1345
48. Maas M., Hangartner T., Mariani G. et al. Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol*, 2008;37(3): 185–188.
49. van Dahl S, Poll L, Di Rocco M. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin*, 2006; 22(6): 1045–1064.
50. Rosenthal D.I., Mayo-Smith W., Goodsitt M.M., Doppelt S., Mankin H.J. Bone and bone marrow changes in Gaucher disease: evaluation with quantitative CT. *Radiology*. 1989 Jan;170(1 Pt 1):143–146. doi: 10.1148/radiology.170.1.2909087.
51. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. и др. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике. М.: ФГБУ «ГНИЦПМ»; 2015; 36 с.
52. Giuffrida G., Cappellini M., Carubbi F. et al. Management of bone disease in Gaucher disease type 1: clinical practice. *Adv Ther*, 2014; 31(12): 1197–1212.
53. Hollak C., van Weely S., van Oers M., Aerts J. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest*, 1994; 93(3): 1288–1292.
54. Rizk TM, Ariganjoye RO, Alsaed GI. Gaucher disease. Unusual presentation and mini-review. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015 Jul;20(3):271-6.

55. Félix Pinto Ema Nassone Muhammad Ismail Astrilde Jamisse Francyne Kubaski Ana Carolina Brusius-Facchin Roberto Giugliani Luís Madeira Fabíola Fernandes Difficulties in the Diagnosis of Gaucher Disease in a Low-Income Country: A Case Report from Mozambique *J. inborn errors metab. screen.* 9;2021; <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0022>.
56. Wajiha Maan, Manoochehr Karjoo, Mirza Beg Report of Four Children with Gaucher Disease and Review of Literature *Int J Pediatr*, Vol.4, N.8, Serial No.32, Aug 2016.
57. Poffenberger C.N., Inati S., Tayebi N. et al. EEG abnormalities in patients with chronic neuronopathic Gaucher disease: A retrospective review. *Mol Genet Metab.* 2020 Nov;131(3):358-363. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.10.010
58. Weinreb NJ, Goker-Alpan O, Kishnani PS, Longo N, Burrow TA, Bernat JA, Gupta P, Henderson N, Pedro H, Prada CE, Vats D, Pathak RR, Wright E, Ficicioglu C. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Mol Genet Metab.* 2022 May;136(1):4-21. doi: 10.1016/j.ymgme.2022.03.001. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35367141.
59. Vellodi A., Tylki-Szymanska A., Davies E.H. et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Oct;32(5):660-664. doi: 10.1007/s10545-009-1164-2.
60. Alaei M.R., Tabrizi A., Jafari N., Mozafari H. Gaucher Disease: New Expanded Classification Emphasizing Neurological Features. *Iran J Child Neurol.* 2019 Winter;13(1):7–24.
61. Altunbas G., Ercan S., Inanç I.H. et al. Extensive vascular and valvular involvement in Gaucher disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015 May;23(4):446-8. doi: 10.1177/0218492313513598.
62. Kishnani PS, Al-Hertani W, Balwani M, Göker-Alpan Ö, Lau HA, Wasserstein M, Weinreb NJ, Grabowski G. Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus. *Mol Genet Metab.* 2022 Feb;135(2):154-162.
63. Мовсисян Г.Б., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. Особенности диагностики болезни Гоше у детей в Российской Федерации. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020;7(2):42–53.
64. Hughes DA, Pastores GM. Gaucher Disease. 2000 Jul 27 [updated 2023 Dec 7]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301446
65. Dinur T, Bauer P, Beetz C, Kramp G, Cozma C, Iuraşcu MI, Becker-Cohen M, Istaiti M, Rolfs A, Zimran A, Revel-Vilk S. Gaucher Disease Diagnosis Using Lyso-Gb1 on Dry Blood Spot Samples: Time to Change the Paradigm? *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 30;23(3):1627. doi: 10.3390/ijms23031627. PMID: 35163551; PMCID: PMC8835963
66. Kaplan P., Baris H., De Meirleir L. et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*, 2013 Apr;172(4):447–458
67. van Dahl S., Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hepatosplenomegaly. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2010; 24(5): 619–628.
68. Marcucci G., Zimran A., Bembi B. et al. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int*, 2014; 95(6): 477–494.
69. Интернет ресурс: <https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease/>
70. Leonart LP, Fachi MM, Böger B, Silva MRD, Szpak R, Lombardi NF, Pedroso MLA, Pontarolo R. A Systematic Review and Meta-analyses of Longitudinal Studies on Drug Treatments for Gaucher Disease. *Ann Pharmacother.* 2022 Jul 11:10600280221108443
71. Goker-Alpan O. Optimal therapy in Gaucher disease. *Ther Clin Risk Manag*, 2010;6: 315–323.

72. Starzyk K., Richards S., Yee J. et al. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2007; 90(2): 157–163
73. Инструкция к лекарственному препарату:
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=10644&t=
74. Weinreb N.J., Goldblatt J., Villalobos J. et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis*, 2013 May;36(3):543–53.
75. Инструкция к лекарственному препарату:
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=36175&t=
76. Gonzalez D.E., Turkia H.B., Lukina E.A. et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol*, 2013;88: 166–171. doi: 10.1002/ajh.23381
77. Pastores G.M., Rosenbloom B., Weinreb N. et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genetics in Medicine.* 2014;16(5):359–366. doi:10.1038/gim.2013.154.
78. Giraldo P. et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in children with type 1 Gaucher disease: 2-year experience. Poster presented at the American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting. *Charlotte, North Carolina, USA.* 2012, March 27–31.
79. Azza A. G. Tantawy, MD, Amal El-Beshlawy, MD, Iman Marzouk, MD et al. Results From a 12-Month Open-Label Phase 1/2 Study of Velaglucerase Alfa in Children and Adolescents With Type 3 Gaucher Disease. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2018, Volume 6: 1–5 <https://doi.org/10.1177/2326409818765564>
80. Sagara R, Ishigaki M, Otsuka M, Murayama K, Ida H, Fernandez J. Long-term safety and effectiveness of velaglucerase alfa in Gaucher disease: 6-year interim analysis of a post-marketing surveillance in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Dec 4;16(1):502
81. Инструкция к лекарственному препарату:
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=40906850-0018-4a7e-b9e1-21ab4ff89194&t=
82. Zimran A. et al. Taliglucerase alfa: safety and efficacy across 6 clinical studies in adults and children with Gaucher disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2018 Feb; 23:13(1):36
83. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, Elstein D, Paz A, Brill-Almon E, Chertkoff R. Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2015 Jan;54(1):9-16. doi: 10.1016/j.bcmd.2014.10.002.
84. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox T, Goker-Alpan O, Kindmark A, Mistry P, Poll L, Weinreb N, Deegan P. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res.* 2019 Jun;34(6):996-1013
85. Gaucher Disease GeneReviews® [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/> Gregory M Pastores, MD and Derralynn A Hughes, MA, DPhil, FRCP, FRCPath Initial Posting: July 27, 2000; Last Update: June 21, 2018, Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, Martins AM, Nascu I, Rohrbach M, Steinbach L, Cohen IJ. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr.* 2013 Apr;172(4):447-58.
86. Bembi B., Ciana G., Mengel E. et al. Bone complications in children with Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002;75(1):37–43.
87. Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future. *Mol Genet Metab.* 2011 Dec;104(4):438-47. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.004. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21889384.

88. Kishnani P.S., Al-Hertani W., Balwani M. et al. Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus. *Mol Genet Metab.* 2022 Feb;135(2):154–162. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.12.009
89. Accordant Health Services: CVS Caremark. Exercise and Gaucher Disease.fckLR <http://www.cvscaremarkspecialtyrx.com/patients/condition-resources-tools/lysosomal-storage-disorders/gaucher-disease/staying-healthy/exerc>. Updated April 30, 2010. Accessed April 1, 2011
90. Marzouk I., Deghady A., Omar O.M., Ashour R.S. Hyperimmunoglobulinemia and IgG Subclass Abnormalities in Children With Gaucher Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019 Oct;41(7):e416–e420. doi: 10.1097/MPH.0000000000001574
91. Puri R.D., Kapoor S., Kishnani P.S. et al. Gaucher Disease Task Force. Diagnosis and Management of Gaucher Disease in India — Consensus Guidelines of the Gaucher Disease Task Force of the Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr.* 2018 Feb 15;55(2):143–153.
92. Prevention of infection in patients with impaired splenic function https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-infection-in-patients-with-impaired-splenic-function?topicRef=3994&source=see_link (last updated: Jan 20, 2022), Gaucher disease National Diagnosis and Treatment Protocol 2007 (www.has-sante.fr)
93. Pasternack M.S., D.Spelman D., Edwards M.S. Prevention of infection in patients with impaired splenic function https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-infection-in-patients-with-impaired-splenic-function?sectionName=VACCINATIONS&search=%D0%B2%D0%B0%D0%BA%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F%20%D0%B3%D0%BE%D1%88%D0%B5&topicRef=117640&anchor=H3543384193&source=see_link#H3543384193 (last updated jan 20, 2022).
94. Stirnemann J., Belmatoug N., Camou F. et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mo. Sci,* 2017; 18: 441
95. Сметанина Н.С. Гематологические проявления болезни Гоше. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии,* 2016;15(2):53–58.
96. Bohte A., van Dussen L., Akkerman E. et al. Liver fibrosis in type I Gaucher disease: magnetic resonance imaging, transient elastography and parameters of iron storage. *PLoS One,* 2013; 8(3): e57507
97. de Lédinghen V., Le Bail B., Rebouissoux L. et al. Liver Stiffness Measurement in Children Using FibroScan: Feasibility Study and Comparison With Fibrotest, Aspartate Transaminase to Platelets Ratio Index, and Liver Biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 2007; 45(4):443-450
98. Мовсисян Г.Б. Оптимизация оказания медицинской помощи детям с болезнью Гоше в Российской Федерации. канд. мед. наук: 14.01.08 / Автор Мовсисян Гоар Борисовна. — М., 2018. — 185 с. — Библиогр.: 169–185
99. Кривенцова Н.А., Терещенко Г.В. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2023; 22 (1): 73–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-73-77.
100. Gawad Tantawy A.A., Moneam Adly A.A., Madkour S.S., Salah El-Din N.Y. Pulmonary manifestations in young Gaucher disease patients: Phenotype-genotype correlation and radiological findings. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Feb;55(2):441–448. doi: 10.1002/ppul.24544.

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

1. **Анисимова Инга Вадимовна** — к.м.н., врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
2. **Байдакова Галина Викторовна** — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков
3. **Баранов Александр Александрович** — академик РАН, профессор, д.м.н., Почетный Президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
4. **Вашакмадзе Нато Джумберовна** — д.м.н., заведующая отделом редких болезней НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
5. **Вишнёва Елена Александровна** — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
6. **Гундобина Ольга Станиславовна** — к.м.н., в.н.с., врач-гастроэнтеролог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
7. **Добрынина Елена Андреевна** — к.м.н., старший научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
8. **Захарова Екатерина Юрьевна** — д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова", член Российского общества медицинских генетиков, член европейского общества по изучению наследственных болезней обмена веществ (SSIEM)
9. **Кайтукова Елена Владимировна** — кандидат медицинских наук, главный врач НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент

- кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России член Союза педиатров России
10. **Комарова Елена Владимировна** — доктор медицинских наук, заместитель руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», врач-гастроэнтеролог, член Союза педиатров России
 11. **Куцев Сергей Иванович** — чл.-корр. РАН, д.м.н., директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России (АМГ)
 12. **Лаврова Алла Евгеньевна** — д.м.н., врач высшей квалификационной категории по специальности “Педиатрия”, и.о. руководителя института педиатрии Университетская клиника ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, заведующий 2-м педиатрическим отделением с медицинской реабилитацией ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ
 13. **Михайлова Светлана Витальевна** — д.м.н., заведующая отделением ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова ОСП «Российская Детская Клиническая Больница» Минздрава России
 14. **Мовсисян Гоар Борисовна** — к.м.н., врач отделения гастроэнтерологии ФГАОУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России
 15. **Назаренко Людмила Павловна** — профессор, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе, руководитель лаборатории наследственной патологии НИИ медицинской генетики, Томского НИМЦ РАН, член Ассоциации медицинских генетиков (АМГ)
 16. **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна** — академик РАН, профессор, д.м.н., Президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
 17. **Николаева Екатерина Александровна** — д.м.н., профессор, заведующая отделом клинической генетики НИКИ педиатрии имени акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член Российского общества медицинских генетиков
 18. **Первунина Татьяна Михайловна** — к.м.н., Директор Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ НМИЦ им В.А. Алмазова Минздрава России

19. **Печатникова Наталья Леонидовна** — врач-невролог, руководитель Центра орфанных и других редких болезней у детей и подростков ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»
20. **Погосян Нелли Сергеевна** — представитель Всероссийского общества орфанных заболеваний
21. **Потапов Александр Сергеевич** — д.м.н., профессор, отделение гастроэнтерологии ФГАУ "Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
22. **Пушков Александр Алексеевич** — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (участие в исходной версии документа)
23. **Репина Светлана Афанасьевна** — к.м.н., врач-генетик ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», член Российского общества медицинских генетиков, член Ассоциации медицинских генетиков
24. **Савостьянов Кирилл Викторович** — д.б.н., начальник Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России, член Ассоциации медицинских генетиков (участие в исходной версии документа)
25. **Селимзянова Лилия Робертовна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Союза педиатров России
26. **Смирнова Ольга Яковлевна** — врач-генетик, старший научный сотрудник отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
27. **Сметанина Наталия Сергеевна** — д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, директор Управления научно-организационной работы с регионами, заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального гематологического общества, член Национального общества детских гематологов/онкологов

28. **Строкова Татьяна Викторовна** — д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН "ФИЦ питания и биотехнологии"
29. **Сурков Андрей Николаевич** — д.м.н., заведующий отделением гастроэнтерологии для детей стационара для детей, заведующий отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
30. **Федосеенко Марина Владиславовна** — к.м.н., заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
31. **Батышева Татьяна Тимофеевна** - главный внештатный детский специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ, главный внештатный детский специалист по неврологии ДЗ г. Москвы, директор НПЦ ДП ДЗМ, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой неврологии, физической, реабилитационной медицины и психологии детского возраста ФНМО РУДН, профессор, д.м.н.
32. **Быкова Ольга Владимировна** Заведующий научно-исследовательским отделом ГБУЗ «Научно-практического Центра Детской психоневрологии Департамента Здравоохранения города Москвы», профессор кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ РУДН, д.м.н.
33. **Климов Юрий Андреевич** - ведущий преподаватель НЦДП ДЗМ, доцент кафедры физической реабилитационной медицины, психологии, неврологии детского возраста РУДН, к.м.н.
34. **Тихонов Сергей Владимирович** - ученый секретарь ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ», доцент кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста ФНМО МИ Российский университет дружбы народов, к.б.н.

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врачи-педиатры;
- врачи общей практики (семейный врач);
- врачи-гастроэнтерологи;
- врачи-генетики;
- врачи-детские онкологи-гематологи;
- врачи-детские хирурги;
- врачи-неврологи;
- медицинские психологи;
- студенты медицинских ВУЗов, интерны, ординаторы.

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

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

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

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические

исследования) или мнение экспертов

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

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

Порядок обновления клинических рекомендаций

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

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

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 апреля 2022 г. N 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями»
3. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>

Основные нормативно-правовые акты, регулирующие оказание паллиативной медицинской помощи

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

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

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
2. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
3. Приказ Минздрава РФ от 02.05.2023 № 205н "Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников"
4. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
5. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
6. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
7. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
8. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 27 августа 2019 г. № 585н "О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы";
9. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»

10. Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494

Приложение А3.1 Клинические проявления при разных типах болезни Гоше [32]

Классификация и клинические проявления БГ в зависимости от типа (по Hughes D. и соавт. [31] с изменениями)

	1 тип	2 тип	3a тип	3b тип	3c тип
Дебют	Дети или взрослые	Первые месяцы жизни	Дети	Дети	Дети
Гематологические проявления	Анемия, тромбоцитопения	Тромбоцитопения	Анемия	Более тяжелая анемия, тромбоцитопения	Минимальные
Скелетные нарушения	Остеопения, остеосклероз, боли в костях/костные кризы	Минимальные	Остеопения, остеосклероз	Тяжелые проявления скелетных нарушений, в т.ч., компрессия позвоночника, переломы и остеонекроз длинных трубчатых костей.	Минимальные
Неврологические проявления	У взрослых: болезнь Паркинсона; в любом возрасте - могут отмечаться периферические neuropatii	Косоглазие, генерализованные судороги, гипертония, апноэ, нарушения глотания, стридор, прогрессирующая потеря навыков	Прогрессирующая деменция, атаксия, миоклонии, замедление горизонтальных саккад	Замедление горизонтальных саккад	Замедление горизонтальных саккад; возможно развитие гидроцефалии
Другие системы	Гепатоспленомегалия, задержка роста и полового созревания, фиброз печени. При дебюте у взрослых: интерстициальные поражения легких. После спленэктомии: легочная гипертензия, У взрослых: повышенный риск гематологических злокачественных заболеваний,	Гепатоспленомегалия, врожденный ихтиоз	Вариабельно	Гепатоспленомегалия,, увеличение торакальных лимфоузлов, легочные инфильтраты, развитие «гошером» или кистовидных образований в костях, кифоз/сколиоз	Кальцификация сердечных клапанов и сосудов, умеренная спленомегалия, может развиваться помутнение роговицы
Прогрессирование	Вариабельно	Быстрое	Вариабельно	Вариабельно	Вариабельно

	На фоне ФЗТ – медленное или отсутствует				
Характерные патогенные варианты генов	Разные с.1226A>G (N370S allele)	Разные	Разные	Разные	с.1342G>C (гомозиготность для D409H)
Этнические особенности	Чаще у евреев-ашкенази	Панэтнический	Панэтнический	Панэтнический	Панэтнический

Приложение А3.2 Минимальный клинический протокол для первоначальной оценки первичного неврологического поражения при болезни Гоше [32]

Клиническое обследование
Неврологический осмотр, желательно у врача-невролога со знанием нейропатической БГ
Осмотр движений глаз, предпочтительно у врача-офтальмолога или врача-невролога. Как минимум, у постели больного необходимо вызвать повторяющиеся горизонтальные саккады максимальной амплитуды и сравнить их со здоровым субъектом. Желательно добавить объективное измерение (например, электроокулографию, связанную с постоянным током), так как только клиническое обследование часто пропускает замедленные саккады или паралич взора [1]
Дополнительное нейроофтальмологическое исследование, включая прямую офтальмоскопию.
Измерение периферического слуха (электроакустическая эмиссия у маленьких детей, тональная аудиометрия у пожилых пациентов).
Визуализация мозга
Предпочтительно с помощью МРТ или, если МРТ недоступна, с помощью КТ. У очень больных детей следует учитывать риски анестезии и откладывать сканирование до тех пор, пока состояние ребенка не станет клинически стабильным.*
нейрофизиология
ЭЭГ
нейропсихометрия
Соответствующее возрасту тестирование должно оцениваться медицинским психологом с соответствующей квалификацией. Возможно целесообразно отложить тестирование, особенно у маленьких детей, до тех пор, пока общее состояние здоровья пациента не улучшится в достаточной степени, чтобы можно было проводить значимые измерения. Следует использовать общедоступные протоколы/ шкалы. Может потребоваться специальное

тестирование (например, речи и языка, памяти, зрительно-пространственных навыков и т.д.). Такое тестирование должно быть адаптировано к потребностям конкретного ребенка.

Другое тестирование

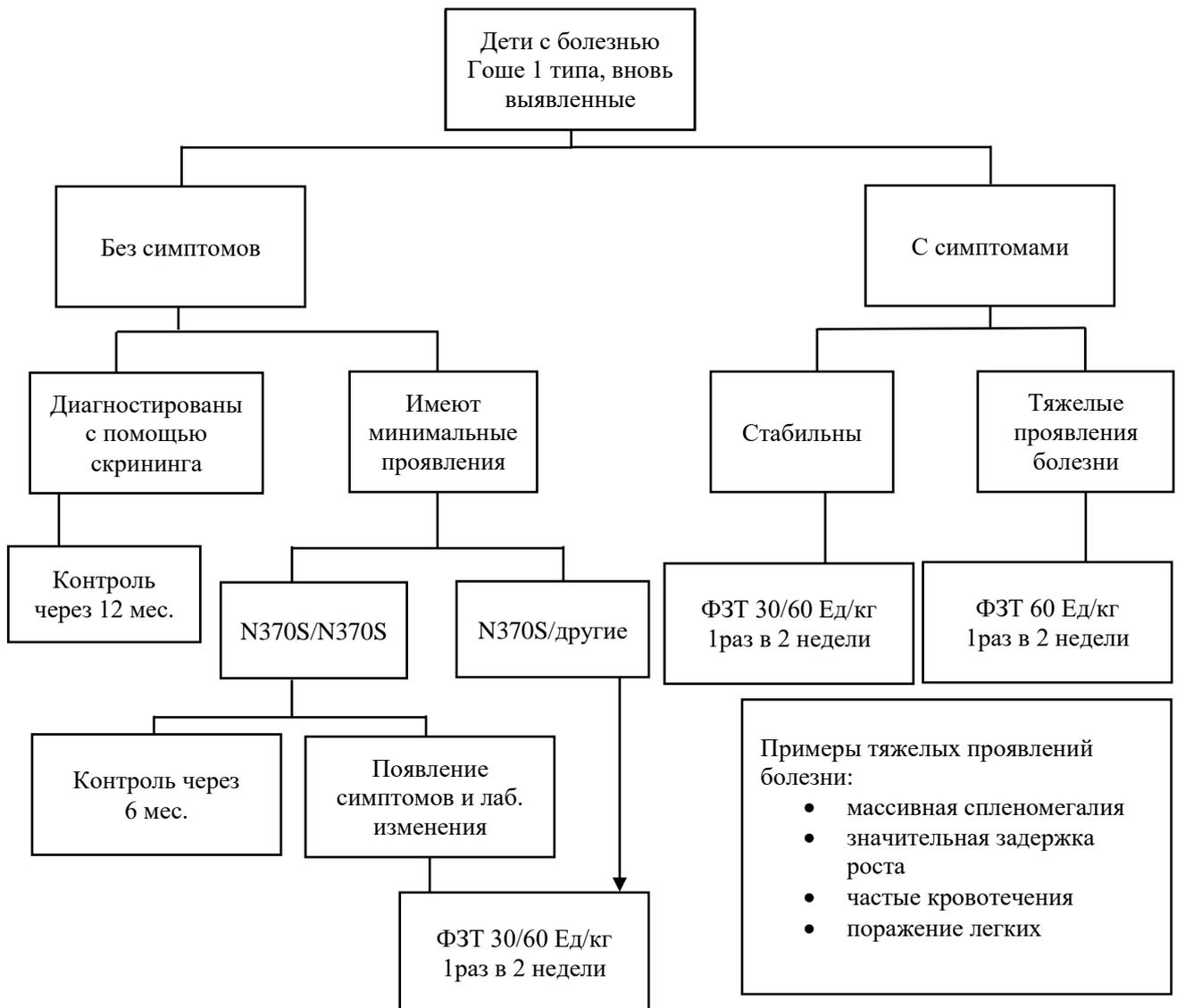
Исследование глотания у младенцев с подозрением на БГ 2 типа.

Добавьте объективное измерение движения глаз (например, электроокулографию, связанную с постоянным током), поскольку только клиническое обследование часто пропускает замедленные саккады или паралич взора.

Измерение периферического слуха (электроакустическая слуха у маленьких детей, тональная аудиометрия у детей старшего возраста).

Примечание: БГ — болезнь Гоше, МРТ — магнитно-резонансная томография, КТ — компьютерная томография, ЭЭГ — электроэнцефалография

Приложение Б. Алгоритм действий врача [14]



Приложение В. Информация для пациентов

Что такое болезнь Гоше?

Болезнь Гоше (БГ) — наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления. Причиной болезни Гоше является снижение активности лизосомного фермента β -D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), ответственного за расщепления сложных жироподобных молекул. Нарушение активности фермента приводит к накоплению в особых клетках — макрофагах нерасщепленных липидов и образованию характерных клеток накопления — клеток «Гоше».

Болезнь Гоше — очень редкое заболевание и частота его 1:40000 – 1:70000 новорожденных, но среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота БГ достигает 1:450 – 1:1000 новорожденных.

Как проявляется болезнь Гоше?

Болезнь Гоше может проявляться по-разному: симптомы могут проявляться в разном возрасте и различаться по своей тяжести. Возраст начала варьирует от 0 до 60 лет. Выделяют формы болезни Гоше с поражением нервной системы (тип 2 и 3) и без поражения нервной системы (тип 1).

Болезнь Гоше 1 типа — самая частая форма, протекает без поражения нервной системы, и основными признаками являются увеличение размеров печени и селезенки (гепатоспленомегалия), снижение уровня тромбоцитов (тромбоцитопения) и эритроцитов и гемоглобина (анемия). Постоянный и наиболее ранний признак заболевания — увеличение селезёнки (спленомегалия). При пальпации селезёнка увеличена, иногда размеры селезёнки могут превышать норму в 5–80 раз. По мере прогрессирования спленомегалии в селезенке могут развиваться инфаркты (кровоизлияния) и фиброзные изменения (замещение ткани селезенки соединительной тканью), которые не всегда имеют клинические проявления, но являются опасными осложнениями заболевания. Гепатомегалия (увеличение печени) при болезни Гоше выражена в меньшей степени, чем спленомегалия и развивается, как правило, в более поздние сроки. Исключение составляют больные после спленэктомии (удаления селезёнки), у которых в отсутствие лечения может наблюдаться значительное увеличение размеров печени. Функция печени, как правило, не страдает. При прогрессировании Болезни Гоше может развиваться портальная гипертензия (застой крови в венах печени). Развивается повышенная кровоточивость (геморрагический синдром), это связано с уменьшением количества тромбоцитов (тромбоцитопенией) и нарушением их функций. Проявляется в виде подкожных кровоподтёков (гематом), кровоточивости слизистых оболочек и длительных

кровотечений после малых оперативных вмешательств. Поражение легких встречается редко (1–2% больных), преимущественно у спленэктомированных пациентов, и проявляется как интерстициальное заболевание лёгких или поражение лёгочных сосудов с развитием симптомов лёгочной гипертензии. Типичным проявлением болезни Гоше типа 1 является поражение костно-суставной системы, которое протекает от бессимптомного снижения плотности костной ткани и деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза с множественными патологическими переломами и ишемическими некрозами, ведущими к развитию вторичных остеоартрозов и, как следствие, необратимых ортопедических дефектов. У большинства больных с болезнью Гоше наблюдаются хронические боли в костях. Характерны костные кризы, сопровождающиеся мучительными болями, гиперемией и болезненностью в области суставов, снижением двигательной активности, лихорадкой, ознобом. Именно поражение костно-суставной системы определяет тяжесть течения БГ и качество жизни пациентов.

При болезни Гоше 2 и 3 типов в патологический процесс вовлекается нервная система, поэтому их называют нейронопатическими. Клиническая картина характеризуется сходными с 1 типом поражением внутренних органов (печени и селезенки), нарушениями свертываемости крови за счёт тромбоцитопении и патологией костей скелета, а также наблюдаются различные неврологические нарушения. Основные симптомы БГ типа 2 возникают в первые 6 месяцев жизни, отмечаются прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретённых навыков, повышение мышечного тонуса, нарушения глотания, судороги.

Главной особенностью клинических проявлений БГ типа 3 является то, что наряду с поражением паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия) наблюдаются неврологические проявления, сходные с таковыми при типе 2 БГ, но менее выраженные и возникающие, как правило, в возрасте от 6 до 15 лет и позже. У пациентов могут наблюдаться снижение интеллекта, нарушение поведения, нарушение походки, речи и письма, могут присоединиться судороги.

Как устанавливают диагноз болезнь Гоше?

"Золотым стандартом" современной диагностики болезни Гоше является определение активности фермента β -D-глюкозидазы. Активность фермента можно определять в лейкоцитах периферической крови, а также в пятнах высушенной крови. При этом степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течением заболевания. Снижение активности фермента β -D-глюкозидазы является основанием для установления диагноза.

Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, служит значительное повышение активности хитотриозидазы — гидролитического фермента, синтезируемого активированными макрофагами (клетками Гоше), в плазме крови. У пациентов с болезнью Гоше активность фермента повышается в сотни раз. На фоне терапии наблюдается снижение активности хитотриозидазы, что является одним из показателей эффективности проводимой терапии. Однако 6% общей популяции составляют носители гомозиготной мутации гена хитотриозидазы, что выражается в отсутствии активности фермента в плазме крови. Поэтому в редких случаях определение активности хитотриозидазы не может быть использовано для диагностики и мониторинга БГ.

Недавно в качестве более специфичного биомаркера стали применять соединение, которое можно определять также в пятнах высушенной крови — глюкозилсфингозин (Lyso-Gb1).

Проведение молекулярно-генетического анализа с целью поиска мутаций гена *GBA* имеет важное значение для проведения комплексного исследования для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальной диагностики) в семье. Также в некоторых случаях выявление определенной мутации позволяет уточнить тип заболевания Гоше, его тяжесть и скорость прогрессирования.

Комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальная диагностика) проводится на 9–11 неделях беременности. В материале, который называется ворсины хориона (то из чего в последующем формируется плацента), определяют активность фермента и проводят тестирование для выявления мутаций в гене. На основании проведенного анализа делают вывод болен внутриутробный ребенок или здоров. Современные технологии позволяют проводить и преимплантационное генетическое тестирование (преимплантационную диагностику). Оплодотворение проводится в пробирке, затем отбирают только те оплодотворенные эмбрионы на стадии нескольких бластомеров, в которых нет семейной мутации и их имплантируют в организм матери. При данной процедуре есть свои риски, которые может разъяснить врач-генетик.

Как наследуется болезнь Гоше?

Ген фермента глюкоцереброзидазы (*GBA*) расположен на хромосоме 1q21. У пациентов с болезнью Гоше присутствуют изменения в данном гене — «мутации».

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это значит, что болезнь проявляется только в том случае, если оба родителя являются носителями болезни («мутации») и, хотя сами не болеют, но каждый передает ребенку измененный ген. Большинство семей, где есть ребенок с этим заболеванием, не сталкивались раньше с

подобной проблемой. Риск повторного рождения ребенка с болезнью Гоше в семье, где уже есть дети с этим заболеванием, составляет 25% в каждую беременность.

В одной семье заболевание не всегда протекает полностью одинаково и первые симптомы могут появляться в разном возрасте. У братьев и сестёр пациента может быть болезнь Гоше, даже если у них на момент диагностики не было симптомов заболевания. В данном случае необходимо провести диагностику, чтобы как можно раньше начать терапию и избежать осложнений. Также они могут быть носителями, как их родители. Что касается других членов семьи, то им важно сообщить, что они могут быть носителями. Это значит, что и у них есть риск рождения ребенка с данным заболеванием.

Все семьи с этим заболеванием должны обязательно пройти медико-генетическое консультирование и получить полную информацию от врача-генетика о риске повторного проявления данного заболевания в семье, обсудить со специалистом все вопросы, связанные с наследованием заболевания. Лечащие врачи не всегда имеют возможность поговорить с семьей и рассказать о рисках и возможностях, которые может предоставить современная генетика. У врача-генетика можно узнать риск рождения больного ребенка в данной семье, обследовать родственников, если это необходимо, обсудить комплексное исследование для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальную диагностику) и преимплантационное генетическое тестирование (преимплантационную диагностику). В России медико-генетические консультации работают в каждом регионе.

Для проведения комплексного исследования для пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (пренатальной диагностики) и преимплантационного генетического тестирования (преимплантационной диагностики) супружеской паре предварительно необходимо пройти обследование на носительство мутаций в гене *GBA*, вызывающих данное заболевание, обратившись в специализированные диагностические лаборатории и медицинские центры.

Как лечат болезнь Гоше?

Лечение болезни Гоше заключается в назначении пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ). Введение недостающего фермента позволяет улучшить состояние пациентов, в некоторых случаях добиться практически полного купирования основных клинических проявлений заболевания. ФЗТ показана для пациентов с подтвержденным диагнозом БГ 1 типа без поражения нервной системы или с хроническим поражением нервной системы (БГ 3 типа), у которых имеются клинически значимые неврологические проявления заболевания.

Несколько препаратов для ФЗТ с доказанной эффективностью, зарегистрированы в РФ.

Основными целями лечения являются:

- уменьшение спленомегалии и повышение уровня тромбоцитов;
- прекращение костных кризов;
- регресс патологических изменений поражённых органов и восстановление их функций;
- улучшение показателей физического развития;
- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы;
- улучшение качества жизни пациентов

ФЗТ начинают в стационаре. Препарат вводится внутривенно капельно в течение 1,5–2 часов, частота введения — 1 раз в 14 дней. В связи с гетерогенностью БГ доза препарата для каждого пациента должна подбираться индивидуально. Важно как можно раньше начать ФЗТ, чтобы избежать тяжёлых осложнений заболевания.

Также, в зависимости от состояния пациента, проводится поддерживающая симптоматическая терапия.

Какой мониторинг необходим для пациентов с болезнью Гоше ?

Необходим мультидисциплинарный подход к наблюдению и лечению пациентов с болезнью Гоше специалистами разных профилей для обеспечения комплексного подхода к терапии и своевременной её коррекции при необходимости. Для пациентов с болезнью Гоше необходимы регулярные обследования, включающие ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, проведение общего клинического и биохимического анализа крови. Необходимо попросить врача дать рекомендации по частоте проведения исследований.

Как пациенты получают лечение в Российской Федерации?

Болезнь Гоше относится к числу редких наследственных болезней обмена веществ и входит в программы высокочатратных нозологий (ВЗН), лечение которых проводится за счёт средств федерального бюджета. С 2023 года лекарственное обеспечение детей с БГ проводится за счет фонда «Круг добра».

Как могут помогать родные и близкие?

Не забывайте — от семьи также зависит успех лечения. Нужно соблюдать рекомендации, не допускать больших перерывов в терапии, уделять внимание реабилитации и плановым обследованиям. Все члены семьи должны знать, что пациент нуждается в проведении ферментной заместительной терапии. Крайне важно чётко выполнять все назначения по приёму лекарственных препаратов, назначенных врачом.

Прогноз зависит от формы заболевания и терапии. При своевременном начале лечения при болезни Гоше 1 типа прогноз, как правило, благоприятный, пациенты могут вести обычный образ жизни.

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

Приложение Г1. Оценка тяжести пациента с БГ по шкале PGS3

Оригинальное название (если есть): A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease (Pediatric Gaucher Severity Scoring System) - PGS3

Название на русском языке: Шкала оценки тяжести пациента с БГ 1 типа PGS3

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):[27]

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Назначение: оценка тяжести БГ 1 типа

Содержание (шаблон), Ключ (интерпретация):

Оценка тяжести пациента с БГ по шкале PGS3 (Kallish S. и Kaplan P.) [27]

Нарушения	Признаки поражения	Оценка тяжести заболевания								Максимальный балл	
		0	1	2	3	4	5	6	7		
Скелетные нарушения	Литические поражения, асептический некроз или патологические переломы	нет								да	7
	Периодические костные или суставные боли	нет	лёгкие	умеренные	тяжёлые						3
	Костный криз за последние 12 месяцев	нет			1					> 2	7
	Минеральная плотность костей (Z-оценка)	> -1		от -1 до -2		< -2					4
Гематологические	Тромбоцитопения	>120×10 ⁹ /л		90–119×10 ⁹ /л		60–89×10 ⁹ /л		<60×10 ⁹ /л			6

нарушения	Кровотечения	Нет/лёгкие гематомы								3
	Анемия (уровень гемоглобина)	норма		Легкая-умеренная степень Снижение Hb на 10–30 г/л от нормы		Тяжелая степень Снижение Hb >30 г/л от нормы				4
Поражение внутренних органов	Спленомегалия	< 2 норм		2–5 норм			5–15 норм		> 15 норм	7
	Гепатомегалия	< 1,5 норм	1,5–2,5 нормы	> 2,5 норм						2
Рост	Рост (перцентиль)	> 25			5–25		< 5			5
	Ожидаемый рост по сравнению со средним ростом родителей	Соответствует среднему или выше			На 1 SD ниже ожидаемого				На 2 SD ниже ожидаемого	7
	Изменение перцентиля роста	Без изменений или выше				Снижение на 1 SD			Снижение на 2 SD	7

Пояснения

Примечание: SD (standart deviation) — стандартное отклонение

Для каждой группы нарушений рассчитывается средний балл. Например, при оценке скелетных нарушений по первой группе признаков идет 0 баллов, по второй — 1, по третьей — 3, по четвертой — 2, то средний балл будет рассчитан таким образом: $(0+1+3+2)/4 = 1,5$. Далее идет оценка среднего балла по другим группам нарушений. После все средние баллы суммируются.

На основании общего балла оценивается тяжесть болезни Гоше:

0–6 — легкая степень

6–9 — средняя степень

> 9 — тяжелая степень.