



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Клинические рекомендации

Болезнь Гоше у детей

МКБ 10: **E75.2**

Год утверждения (частота пересмотра): **2016 (пересмотр каждые 3 года)**

ID: **KP24**

URL:

Профессиональные ассоциации:

- **Союз педиатров России**

Утверждены

Союзом педиатров России

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

— _____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
1.1 Определение	6
1.2 Этиология и патогенез	6
1.3 Эпидемиология.....	6
1.4 Кодирование по МКБ-10.....	6
1.5 Примеры диагнозов.....	6
1.6 Классификация	7
2. Диагностика.....	7
2.1 Жалобы и анамнез.....	7
2.3 Лабораторная диагностика	9
2.4 Инструментальная диагностика	10
2.4 Иная диагностика	11
2.5. Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика	11
2.6 Дифференциальная диагностика.	11
3. Лечение	12
3.1 Консервативное лечение.....	12
3.2 Хирургическое лечение	14
4. Реабилитация.....	14
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	14
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома	15
6.1 Исходы и прогноз.....	15
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	16
Список литературы	17
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	19
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	20
Приложение А3. Связанные документы	24
Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с болезнью Гоше	25
Приложение В. Информация для пациентов	26
Приложение Г1. Алгоритм диагностики болезни Гоше.....	27
Приложение Г2. Расшифровка примечаний.....	28

Ключевые слова

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

Список сокращений

АЛТ/АСТ — аланин-/аспартатаминотрансферазы

БГ — болезнь Гоше

МРТ — магнитно-резонансная томография

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФЗТ — ферментная заместительная терапия

Термины и определения

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

1. Краткая информация

1.1 Определение

Болезнь Гоше (БГ) – наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления, в основе которой лежит дефект гена *GBA*, кодирующего лизосомный фермент β -D-глюкозидазу (глюкоцереброзидазу), ответственный за катаболизм липидов.

1.2 Этиология и патогенез

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Присутствие двух мутантных аллелей гена *GBA* ассоциируется со значительным ($\leq 30\%$ от нормального уровня) снижением каталитической активности глюкоцереброзидазы, функция которой заключается в деградации гликофинголипидов (или глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамидов. Дефицит фермента приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов и 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. Ген *GBA*, кодирующий глюкоцереброзидазу, расположен в хромосомной области 1q21. В настоящее время описано около 400 различных мутаций, патогенность которых проявляется широким полиморфизмом клинических симптомов, обусловленных частичной или полной потерей каталитической активности кодируемого фермента [1,2,3,4,5,6].

1.3 Эпидемиология

Частота БГ составляет 1:40000 – 1:70000. В популяции евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота встречаемости этого заболевания является более высокой и достигает 1:450 – 1:1000 [6].

1.4 Кодирование по МКБ-10

E75.2 - Другие сфинголипидозы

1.5 Примеры диагнозов

- *Болезнь Гоше, I тип.*
- *Болезнь Гоше, II тип.*

- *Болезнь Гоше, III тип.*
- *Болезнь Гоше, I тип. Состояние после спленэктомии.*
- *Болезнь Гоше, I тип. Патологический перелом шейки правого бедра, состояние после оперативного лечения.*
- *Болезнь Гоше, I тип. Асептический некроз головки бедренной кости слева.*
- *Болезнь Гоше, I тип. Остеопения поясничного отдела позвоночника.*
- *Болезнь Гоше, III тип. Симптоматическая эпилепсия.*
- *Болезнь Гоше, III тип. Косоглазие содружественное сходящееся альтернирующее.*

1.6 Классификация

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа болезни Гоше:

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

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

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза и жалоб следует обратить внимание на наличие:

- *задержки физического и полового развития;*
- *слабости, повышенной утомляемости, частых респираторных инфекций;*
- *проявлений спонтанного геморрагического синдрома (в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек) или длительных кровотечений при малых оперативных вмешательствах;*
- *болей в костях и суставах; давность, характер и локализацию болей, наличие в прошлом переломов костей;*
- *предшествующей спленэктомии (полной или частичной);*
- *неврологической симптоматики (глазодвигательная апраксия или сходящееся косоглазие, атаксия, потеря интеллекта, нарушения чувствительности и др.);*
- *семейного анамнеза (наличие спленэктомии или перечисленных выше симптомов у родных братьев и сестер [1,2,3,4,5,6]).*

2.2 Физикальное обследование

- При проведении клинического осмотра рекомендуется включать измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, а также своеобразной гиперпигментации кожных покровов в области коленных и локтевых суставов, характерной для пациентов с БГ [1,2,3,6].

Комментарии: Клинические проявления БГ I типа разнообразны, а возраст манифестации варьирует. БГ типа I имеет хроническое течение. Клиническая картина характеризуется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), панцитопенией и патологией трубчатых костей скелета (болезненными костными кризами и аваскулярными некрозами эпифизов, чаще головки бедренной кости).

Основные клинические симптомы БГ I типа:

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

Основные симптомы заболевания при БГ II типа возникают в первые 6 мес жизни (острая) нейропатическая форма с бульбарной и пирамидной симптоматикой, когнитивной задержкой. Течение заболевания – быстро прогрессирующее. Клинический симптомокомплекс включает признаки поражения нервной системы и внутренних органов:

- гепатоспленомегалия;
- нарушение глотания, поперхивание, часто осложняющиеся аспирационной пневмонией;
- тризм, билатеральное фиксированное косоглазие, прогрессирующая спастичность с ретракцией шеи, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексы;
- прогрессирующая задержка психомоторного развития и потеря ранее приобретенных навыков;

- *тонико-клонические судорожные приступы, резистентные к противосудорожной терапии.*

Главной особенностью клинических проявлений БГ III типа является то, что наряду с поражением паренхиматозных органов (гепатоспленомегалия) наблюдаются неврологические проявления, сходные с таковыми при типе 2 БГ, но менее тяжело выраженные и возникающие, как правило, в возрасте от 6 до 15 лет и позже:

- *окуломоторные расстройства;*
- *снижение интеллекта (от незначительных изменений до тяжелой деменции);*
- *экстрапирамидная ригидность;*
- *мозжечковые нарушения;*
- *расстройства речи, письма;*
- *поведенческие изменения, эпизоды психоза;*
- *миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги.*

В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее [1,2,3,6].

2.3 Лабораторная диагностика

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

- **Рекомендуется проведение клинического анализа крови [1,2,3,4,6].**

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

- **Рекомендовано морфологическое исследование костного мозга [1,2,3,4,6].**

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. Детям это исследование проводят редко, строго по показаниям.

- **Рекомендуется проведение биохимического исследования: определение активности β-D-глюкозидазы в лейкоцитах периферической крови, пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге, определение активности хитотриозидазы в плазме крови [1,2,3,4,6].**

- Рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования: выявление мутаций в гене *GBA* методом секвенирования кодирующих и прилегающих интронных областей [6].
- Рекомендуется оценить уровень сывороточного ферритина, ангиотензинпревращающего фермента, хемокина *CCL 18* [6].

Комментарии. *Характерными лабораторными симптомами при БГ также являются: повышение уровня сывороточного ферритина, ангиотензинпревращающего фермента, хемокина CCL 18, которые отражают степень активности заболевания и могут использоваться как биомаркеры для оценки динамики на фоне лечения.*

2.4 Инструментальная диагностика

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

- Рекомендовано проведение рентгенографии костей скелета [1,2,3,4,6].
Комментарии: *рентгенография костей скелета необходима для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колбы Эрленмейера), очагами остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза, патологическими переломами.*
- Рекомендовано проведение денситометрии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1,2,3,4,6].
Комментарии: *денситометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ являются более чувствительными методами и позволяют диагностировать поражение костей (osteopenию, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.*
- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) и МРТ печени и селезенки [1,2,3,4,6].
Комментарии: *УЗИ и МРТ печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии.*
- Рекомендовано проведение доплер-эхокардиографии у спленэктомированных пациентов [3,5,6].

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

2.4 Иная диагностика

Консультации специалистов пациентам с подозрением на болезнь Гоше рекомендуются по показаниям.

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

- Рекомендована консультация психоневролога [1,2,3,4,5,6]

Комментарии: *необходима всем детям с БГ для уточнения типа заболевания.*

- Рекомендована консультация ортопеда [1,2,3,4,5,6].

Комментарии: *показана при подозрении на наличие у ребенка скелетной патологии.*

- Рекомендована консультация врача-генетика [1,2,3,4,5,6].

Комментарии: *показана семьям, имеющим родственников с болезнью Гоше.*

2.5. Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

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

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

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

2.6 Дифференциальная диагностика

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

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

Золотым стандартом диагностики является биохимическое тестирование, поскольку патогенность некоторых выявленных редких и новых мутаций требует дополнительных доказательств [2,6].

Для I типа БГ в зависимости от вида манифестации – разнообразные экзогенные и наследственные заболевания, сопровождающиеся висцеромегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью (вирусные гепатиты, остеомиелит, костный туберкулез, гемофилия, гликогеноз, болезнь Нимана-Пика (тип В), недостаточность кислой липазы).

Для II и III типов БГ – болезнь Нимана-Пика (типы А, С), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, дефицит лизосомной кислой липазы, а также врожденная окуломоторная апраксия.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение

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

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – В)

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

(Сила рекомендаций – 2; достоверность доказательств – В)

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

(Сила рекомендаций – 2; достоверность доказательств – С)

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

В Российской Федерации зарегистрировано 2 лекарственных средства для проведения ФЗТ:

- имиглюцераза^{жс,7н};

○ *велаглуцераза альфа^{жс,7н}.*

Имиглуцераза^{жс,7н} – модифицированная форма кислой β-глюкозидазы человека, у детей с БГ начальная доза имиглуцеразы составляет:

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

Велаглуцераза альфа^{жс,7н} показана для длительного лечения детей с болезнью Гоше I типа. Рекомендуемая доза составляет 30-60 ЕД/кг 1 раз в 2 недели.

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

При обследовании сиблингов (братьев и сестер пробанда) могут быть выявлены дети с БГ, не имеющие клинических проявлений. Такие пациенты нуждаются в наблюдении, начинать их лечение необходимо при появлении первых симптомов болезни.

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

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

Комментарии: *в качестве симптоматической терапии скелетных осложнений БГ I типа назначаются анальгетики (во время костных кризов), нестероидные противовоспалительные средства, редко, лишь при наличии показаний, - антибактериальная терапия.*

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

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

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

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

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

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

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

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

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

(Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С)

3.2 Хирургическое лечение

Не требуется

4. Реабилитация

Не требуется

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

5.1 Профилактика

Профилактики не существует.

5.2 Мониторинг состояния пациентов с болезнью Гоше

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

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

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

Таблица 1- Принципы мониторинга болезни Гоше

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

Примечание.

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

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания/синдрома

6.1 Исходы и прогноз

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

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 2 - Организационно-технические условия оказания медицинской помощи.

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

Таблица 3 - Критерии качества оказания медицинской помощи

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1.	Выполнено определение активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах периферической кров и/или пятнах крови, высушенной на фильтровальной бумаге, и/или определение активности хитотриозидазы в плазме крови	C	1
2.	Выполнен клинический анализа крови развернутый	C	1
3.	Проведена ферментная заместительная терапия (при подтвержденном диагнозе Болезнь Гоше I типа без поражения нервной системы)	B	1
4.	Проведена ферментная заместительная терапия (при хроническом поражением нервной системы (Болезнь Гоше III типа), у которых имеются клинически значимые неврологические проявления заболевания)	B	2

Список литературы

1. Baldellou A, Andria G, Campbell PE et al Paediatric nonneuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004–v.163–p.67-75.
2. Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ et al Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med* 1998–v.158–p.1754-1760.
3. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A et al Pediatric nonneuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004 – v.163–p.58-66
4. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB et al Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis* 2001. v.24-p.319-327
5. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, Grabowski GA, Mistry PK, Tyłki-Szymanska A (2004). Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 41(4 Suppl 5): 4–14.
6. Kaplan P1, 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.
7. Инструкция к лекарственному препарату:
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=10644&t=
8. Neal J. Weinreb, Jack Goldblatt, Jacobo Villalobos, Joel Charrow, J. Alexander Cole, Marcelo Kerstenetzky, Stephan vom Dahl, Carla Hollak. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2012 Sep 14.
9. Robertson PL, Maas M, Goldblatt J (2007) Semiquantitative assessment of skeletal response to enzyme replacement therapy for Gaucher's disease using the bone marrow burden score. *AJR Am J Roentgenol* 188:1521–1528.
10. Charrow, J., Dulisse, B., Grabowski, G. and Weinreb, N. (2007), The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clinical Genetics*, 71: 205–211. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00769.x
11. Sims, K., Pastores, G., Weinreb, N., Barranger, J., Rosenbloom, B., Packman, S., Kaplan, P., Mankin, H., Xavier, R., Angell, J., Fitzpatrick, M. and Rosenthal, D. (2008), Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clinical Genetics*, 73: 430–440. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.00978.x

12. Инструкция к лекарственному препарату:
http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=36175&t=
13. Gonzalez, D. E., Turkia, H. B., Lukina, E. A., Kisinovsky, I., Dridi, M.-F. B., Elstein, D., Zahrieh, D., Crombez, E., Bhirangi, K., Barton, N. W. and Zimran, A. (2013), Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am. J. Hematol.*, 88: 166–171. doi: 10.1002/ajh.23381
14. Pastores GM, Rosenbloom B, Weinreb N, et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genetics in Medicine*. 2014;16(5):359-366. doi:10.1038/gim.2013.154.
15. Giraldo P, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in children with type 1 Gaucher disease: 2-year experience. Poster presented at the American College of Medical Genetics (ACMG) Annual Clinical Genetics Meeting. *Charlotte, North Carolina, USA*. 2012, March 27–31.

Приложение А1. Состав рабочей группы

Баранов А.А., акад. РАН, профессор, д.м.н., Председатель Исполкома Союза педиатров России.

Намазова-Баранова Л.С., акад. РАН, профессор, д.м.н., заместитель Председателя Исполкома Союза педиатров России.

Куцев С.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., проф.

Гундобина О.С., к.м.н., член Союза педиатров России

Савостьянов К.В., к.б.н., член Союза педиатров России

Пушков А.А., к.б.н., член Союза педиатров России

Лукина Е.А., профессор, д.м.н.

Захарова Е.Ю., д.м.н.

Вишнева Е.А., к.м.н., член Союза педиатров России

Комарова Е.В., д.м.н., член Союза педиатров России

Геворкян А.К., к.м.н., член Союза педиатров России

Сысоева Е.П., к.м.н.

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

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры, врачи гастроэнтерологи;
2. Детские гематологи;
3. Детские хирурги;
4. Врачи общей практики (семейные врачи);
5. Студенты медицинских ВУЗов;
6. Обучающиеся в ординатуре и интернатуре.

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска - 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных мета-анализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка.
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

От врачей первичного звена получены комментарии в отношении доходчивости изложения данных рекомендаций, а также их оценка важности предлагаемых рекомендаций, как инструмента повседневной практики.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

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

Основные рекомендации

Сила рекомендаций (1-2) на основании соответствующих уровней доказательств (А-С) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица П1 - Схема для оценки уровня рекомендаций

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
---	---------------------------------	---	--------------------------------------

<p>1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений</p>
<p>1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев</p>
<p>1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества</p>	<p>Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо наоборот</p>	<p>Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.</p>	<p>Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества</p>
<p>2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества</p>	<p>Польза сопоставима с возможными рисками и затратами</p>	<p>Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.</p>	<p>Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений.</p>
<p>2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества</p>	<p>Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность.</p>	<p>Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее.</p>	<p>Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором.</p>

2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени.
---	--	---	---

*В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное - соответствует уровню доказательности

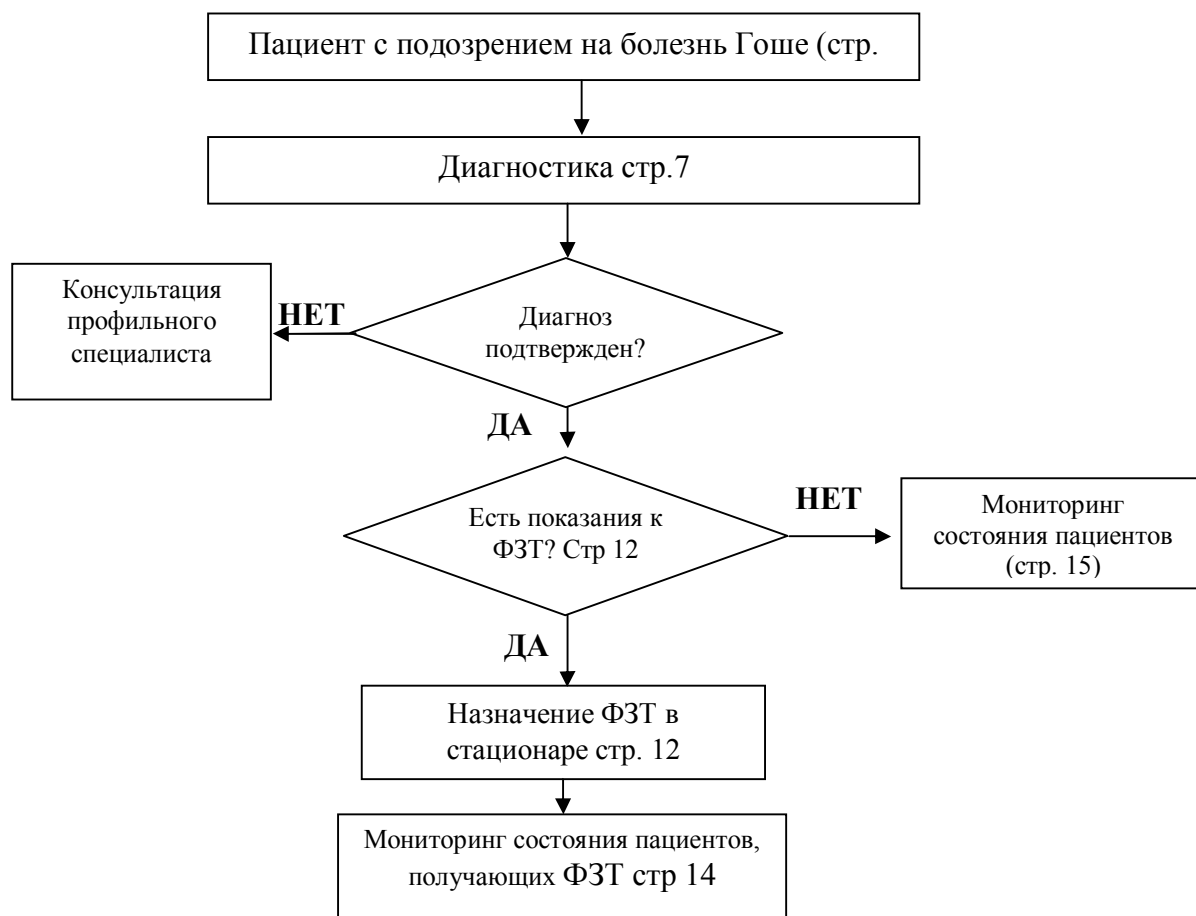
Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже, чем один раз в три года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учётом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение А3. Связанные документы

Порядки оказания медицинской помощи: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"

Стандарты оказания медицинской помощи: Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1200н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при других нарушениях накопления липидов (болезни Гоше)" (Зарегистрировано в Минюсте России 07.03.2013 N 27549)

Приложение Б1. Алгоритм ведения пациента с болезнью Гоше



Приложение В. Информация для пациентов

Болезнь Гоше (БГ) – это наследственное заболевание. Для людей с БГ характерен недостаточный уровень активности фермента, называемого глюкоцереброзидазой. Ферменты – это вещества, которые помимо других функций, помогают организму разрушать неполноценные клетки. В результате врожденной ферментной недостаточности при БГ в клетках накапливается жировое вещество, называемое глюкоцереброзид.

БГ поражает лиц как мужского, так и женского пола. Оба родителя являются носителями дефектных генов и передают их своему ребенку. Описано более 300 различных мутаций, приводящих к дефекту фермента, и которые связаны с широким разнообразием клинических симптомов БГ.

Прогноз БГ зависит от выраженности клинических проявлений.

Ферментная заместительная терапия (ФЗТ) является единственным эффективным методом лечения БГ.

Назначение патогенетической ФЗТ на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ, предотвращая их инвалидизацию.

Приложение Г1. Алгоритм диагностики болезни Гоше

Основные симптомы		Биохимический маркер, предполагающий наличие заболевания		Специфический биохимический маркер, подтверждающий диагноз		Молекулярно-генетическое исследование
Боли в костях Астенический синдром Задержка физического и полового развития Гепатомегалия Спленомегалия Тромбоцитопения Анемия Патология костей	→	↑ Хитотриазидазы в сыворотке крови	→	↓ β-D-глюкозидазы в лейкоцитах крови	→	Секвенирование кодирующих и прилегающих интронных областей гена <i>GBA</i>

Приложение Г2. Расшифровка примечаний.

...^ж – лекарственный препарат, входящий в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{вк} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)

...^{7н} – лекарственный препарат, входящий в Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р)