

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «12» ноября 2020 года
Протокол №121

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
E75.2	Болезнь Гоше

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год (пересмотр в 2019 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

БГ	—	Болезнь Гоше
АЛТ	—	аланиновая аминотрансфераза
АСТ	—	аспартатовая аминотрансфераза
ФЗТ	—	ферментозаместительная терапия
МРТ	—	магниторезонансная томография
ОАК	—	общий анализ крови
ОАМ	—	общий анализ мочи
ОЖСС	—	общая железосвязывающая способность сыворотки
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ЭКГ	—	электрокардиограмма
ЭхоКГ	—	эхокардиография
ЛБН	—	лизосомальные болезни накопления
ЦНС	—	центральная нервная система
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ГС	—	геморрагический синдром
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
КТ	—	компьютерная томография
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
ВОП	—	врач общей практики
ПМСП	—	первичная медико-санитарная помощь
ЛФК	—	лечебная физкультура
МРТ	—	магнитно-резонансная томография

1.4 Пользователи протокола: педиатры, врачи общей практики, генетики, невропатологи, анестезиологи, хирурги, эндокринологи, ортопеды, психиатры, логопеды, психологи, врачи ЛФК, физиотерапевты, гематологи.

1.5. Категория пациентов: дети, взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или Неконтролируемое исследование или Мнение экспертов

1.7 Определение [1]: Болезнь Гоше (БГ) – это лизосомальная болезнь накопления, полисистемное заболевание, в его основе лежит дефицит фермента глюкоцереброзидазы, приводящее к прогрессирующему увеличению паренхиматозных органов, постепенной инфильтрации костного мозга макрофагами, нагруженными липидами, глубокими нарушениями гемопоэза, и у небольшой части пациентов поражение центральной нервной системы.

1.8 Классификация [2,3,5,8,12,16,17,20,23]:

В соответствии с наличием и особенностями клинического течения и вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) выделяют **три типа болезни Гоше**:

• **Ненейропатический (тип I):**

– I тип болезни Гоше является наиболее частой формой заболевания, при которой центральная нервная система не поражается (поэтому этот тип также называется ненейропатическим).

Симптоматика крайне разнообразная – от бессимптомных форм до тяжелого поражения органов и костей. В промежутке между этими полярными

клиническими группами находятся пациенты с умеренным увеличением селезенки и почти нормальным составом крови, с наличием или без поражения костей. Несмотря на то, что заболевание этого типа иногда называется болезнью Гоше взрослых, ею могут страдать люди любого возраста. Чем раньше проявляются клинические проявления, тем тяжелее протекает болезнь.

- **Нейронопатический (тип II и III):**

- **II тип - острый нейронопатический.** Болезнь Гоше 2-го типа — очень редкое, быстро прогрессирующее заболевание, отличается тяжелым поражением головного мозга, а также практическими всех органов и систем.

Ранее называемое болезнью Гоше новорожденных, заболевание 2-го типа характеризуется тяжелыми неврологическими нарушениями в первый год жизни ребенка, имеют место ері- приступы, косоглазие, гипертонус мышц, отставание в психическом и физическом развитии. Нередко эта форма БГ сочетается с врожденным ихтиозом. Заболевание развивается менее чем 1: 100 000 новорожденных. Прогрессирующая психомоторная дегенерация заканчивается смертью, как правило, связанной с дыхательной недостаточностью.

- **Хронический нейронопатический (тип III).** Ранее называемое болезнью Гоше ювенильного типа, заболевание 3-го типа характеризуется медленно прогрессирующим поражением головного мозга, а также тяжелыми симптомами со стороны других органов. Болезнь этого типа также встречается очень редко. Признаки и симптомы болезни Гоше 3-го типа развиваются в раннем детстве и соответствуют таковым для 1-го типа заболевания, за исключением признаков поражения центральной нервной системы. Постановка точного диагноза возможна только при прогрессировании симптомов нейропатии, подтвержденных клиническими исследованиями. Пациенты с болезнью Гоше 3-го типа, достигшие совершеннолетия, могут прожить более 30 лет.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [2,3,5,8-10,13,18,21-23]:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

- слабость;
- повышенная утомляемость;
- повышенная восприимчивость к инфекциям (респираторные инфекций, бактериальные);
- проявления геморрагического синдрома (под кожные гематомы, кровоточивости слизистых оболочек), и/или длительные кровотечения при малых оперативных вмешательствах;
- выраженный болевой синдром в костях и суставах (характер и локализация болей, наличие в анамнезе переломов костей);
- задержка физического и полового развития;
- проявления неврологической симптоматики (глазодвигательная апраксия или сходящееся косоглазие, атаксия, потеря интеллекта, нарушения чувствительности и др.);

- семейный анамнез (наличие спленэктомии или перечисленных выше симптомов у родных братьев и сестер, родителей);
- увеличение объема живота.

Физикальное обследование:

- общий осмотр;
- измерение роста, массы тела, температуры тела;
- оценка состояния костно-суставной системы;
- выявление признаков геморрагического синдрома;
- выявление гепатосplenомегалии, лимфаденопатии;
- оценка кожных покровов в области коленных и локтевых суставов (наличие/отсутствие гиперпигментации).

Клинические симптомы и признаки болезни Гоше в зависимости от возраста [8,22,23]:

Система	Симптом	Ново- рожден- ные	Дети до года	Дети	Подрос- тки
ЦНС	Задержка и регресс психомоторных навыков	-	+++	++	±
	судороги	-	+++	++	±
Кожные	Коллодиевая кожа (отек тыла стоп и кистей)	+++	-	-	-
ЖКТ	Гепатосplenомегалия	++	+++	+++	+++
	Цирроз печени	-	-	-	-
Офтальмологические	Аномальные движения глазных яблок	-	+++	++	±
Гематологические	анемия	-	+	+++	++
	Пенистые клетки	++	+++	+++	+++
	панцитопения	-	+	+	+
	тромбоцитопения	-	+	+++	+++
Скелетные	Боли в костях	-	-	+	+++
	кифоз	-	-	±	++
	остеопороз	-	-	±	++
	Патологические переломы	-	-	±	+
Респираторные	Рестриктивная болезнь легких, легочная гипертензия	-	++	++	+
Другие	Ранняя смерть	+++	+++	±	-
Специфические лабораторные тесты	β-D-глюкозидаза	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
	Хитотриозидаза	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑

Лабораторные исследования [8,9]:

- Общий анализ крови (развернутый): тромбоцитопения, лейкопения, анемия;
- БАК: повышение уровня в крови ферментов – АЛТ, АСТ, обследование на обмен железа (сывороточное железо, ОЖСС, ферритин, трансферрин) поможет в дифференциальном диагнозе между анемией хронического заболевания и железодефицитным состоянием, требующем стандартного лечения;
- определение активности фермента глюкоцереброзидазы и хитотриазидазы в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии или флуориметрии – для подтверждения диагноза;
- Молекулярно-генетическое исследование для подтверждения диагноза – выявление гена глюкоцереброзидазы, локализованного на длинном плече хромосомы 1 (регион 1q21q31);
- Морфологическое исследование костного мозга способствует выявлению характерных диагностических элементов – клеток Гоше и одновременно исключению диагноза гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатосplenомегалии.

Инструментальные исследования [5,8,9,10,13]:

- Рентгенография костей скелета – для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы (диффузный остеопороз, характерная колбообразная деформация дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колбы Эрленмейера), очаги остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза, патологическими переломы);
- Денситометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются более чувствительными методами - позволяют диагностировать поражение костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией;
- 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;

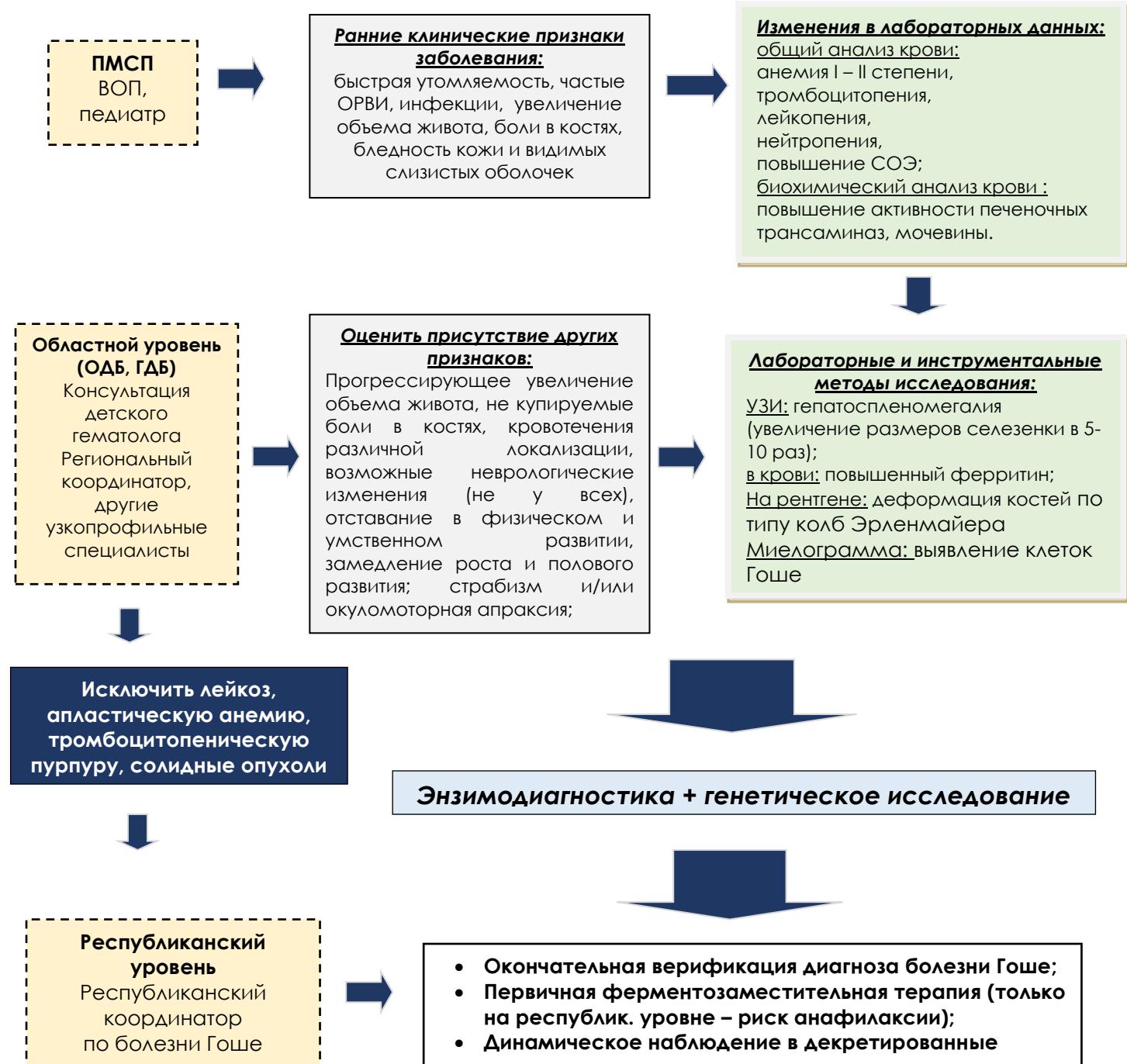
2.2 Диагностический алгоритм [21,23]:

При наличии гепато-/спленомегалии, цитопенического, геморрагического синдрома, выраженных оссалгий и т.д., педиатру необходимо провести обследование с целью исключения орфанного или онкогематологического заболевания. Разработанный алгоритм диагностики болезни Гоше на уровне амбулаторно-поликлинической помощи позволит педиатрам, гематологам в регионах повысить настороженность и выявляемость детей на ранних этапах заболевания. Раннее выявление заболевания, своевременное начало патогенетической терапии позволит улучшить качество жизни пациента, нормализовать гематологические параметры крови, устраниить болевой с-м, уменьшить проявления гепато/спленомегалии, улучшить состояние экстраабдоминальных органов (сердце, легкие и т.д.)

Маршрут пациента с редким (орфанным) заболеванием



Алгоритм ранней диагностики болезни Гоше у детей



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [3,8,9,18]:

Болезнь Гоше следует дифференцировать со всеми заболеваниями, протекающими с гепатосplenомегалией, цитопенией, кровоточивостью и поражением костей.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Гемобластозы и лимфомы	Геморрагический с-м, боли в костях, гепатосplenомегалия.	1. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, 2.миеограмма, 3.молекулярно-генетическое исследование крови 4.определение активности ферментов глюкоцереброзидазы и хитриозидазы	1.Отсутствие снижения активности фермента глюкоцереброзидазы и повышение активности фермента хитотриазидазы (в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии или флуориметрии); 2.не выявлен ген глюкоцереброзидазы, локализованного на длинном плече хромосомы 1 (регион 1q21q31); 3.не выявлены клетки Гоше при подсчете клеток в миеограмме
Приобретенные апластические анемии	Геморрагический с-м, (+/_) боли в костях, панцитопения	1. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, 2.миеограмма, 3.молекулярно-генетическое исследование крови 4.определение активности ферментов глюкоцереброзидазы и хитриозидазы	1.Отсутствие снижения активности фермента глюкоцереброзидазы и повышение активности фермента хитотриазидазы (в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии или флуориметрии); 2.не выявлен ген глюкоцереброзидазы, локализованного на длинном плече хромосомы 1 (регион 1q21q31); 3.не выявлены клетки Гоше при подсчете клеток в миеограмме
Хронические холестатические заболевания печени, цирроз печени в исходе хронических вирусных и невирусных гепатитов	Гепатосplenомегалия, повышение уровня трансамина, билирубина, цитопенический с-м, геморрагический болевой с-м	1.Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, 2.миеограмма, 3.молекулярно-генетическое исследование крови 4.определение активности ферментов глюкоцереброзидазы и	1.Отсутствие снижения активности фермента глюкоцереброзидазы и повышение активности фермента хитотриазидазы (в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии или флуориметрии); 2.не выявлен ген

		хитриозидазы 5.Б/х анализ крови 6.УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости	глюкоцереброзидазы, локализованного на длинном плече хромосомы 1 (регион 1q21q31);
Хронический остеомиелит, костный туберкулез	Оссалгии, ограничение подвижности конечности	1..Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, 2.миелограмма, 3.молекулярно-генетическое исследование крови 4.определение активности ферментов глюкоцереброзидазы и хитриозидазы 5.Б/х анализ крови 6.УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости 7.Рентгенологическое исследование костной ткани (Р, МРТ, КТ)	1.Отсутствие признаков цитопении (снижение показателей гемоглобина, тромбоцитов, лейкопения), 2.Отсутствие снижения активности фермента глюкоцереброзидазы и повышение активности фермента хитотриазидазы (в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии или флуориметрии); 3.не выявлен ген глюкоцереброзидазы, локализованного на длинном плече хромосомы 1 (регион 1q21q31); 4.отсутствие геморрагического с-ма, 5.рентгенологически не определяются характерные булавоидные или колбовидные вздутия большеберцовой кости ("Колбы Эрленмайера"). 5.Нет гепатосplenомегалии
Другие наследственные ферментопатии (болезнь Ниманна—Пика)	Раннее начало развития болезни (3-5 месяцев), увеличение объема живота, задержка психомоторного развития, судороги, др. неврологическая симптоматика, боли в животе, кровоточивость, эмоциональная нестабильность	1..Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, 2.миелограмма, 3.молекулярно-генетическое исследование крови, (определение мутации гена SMPD1, NPC1 и NPC2, гена глюкоцереброзидазы, локализованного на длинном плече хромосомы 1 (регион 1q21q31). 4.определение активности ферментов глюкоцереброзидазы и хитриозидазы, сфингомиелиназы 5.Б/х анализ крови 6.УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости 7.Рентгенологическое	1.Отсутствие снижения активности фермента глюкоцереброзидазы и повышение активности фермента хитотриазидазы (в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии или флуориметрии); 2.не выявляется ген глюкоцереброзидазы, локализованного на длинном плече хромосомы 1 (регион 1q21q31);

		исследование костной ткани (Р, МРТ, КТ) 8.Осмотр невролога	
Гистиоцитоз	Оссалгии, ограничение подвижности конечности, панцитопения, геморрагический с-м, гепатосplenомегалия, пневмония, склонность к инфекциям	1. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, 2.миелограмма, иммунофенотипирование костного мозга 3.молекулярно-генетическое исследование крови 4.определение активности ферментов глюкоцереброзидазы и хитриозидазы 5. Б/х анализ крови 6.УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости 7.Рентгенологическое исследование костной ткани (Р, МРТ, КТ)	1.Отсутствие снижения активности фермента глюкоцереброзидазы и повышение активности фермента хитотриазидазы (в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии или флуориметрии); 2.не выявляется ген глюкоцереброзидазы, локализованного на длинном плече хромосомы 1 (регион 1q21q31); 3. .рентгенологически не определяются характерные булавовидные или колбовидные вздутия большеберцовой кости ("Колбы Эрленмайера").

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [3,8,9,17,18,23,24]:

Пациенты со всеми типами (I, II, III) болезни Гоше получают лечение амбулаторно. Первичное введение препарата имиглюцеразы проводится только на республиканском уровне в связи с риском анафилактической реакции.

Цели лечения:

- Профилактика инвалидности:**

- восстановление умственного, духовного, физического развития;
- улучшение качества жизни;
- восстановление подвижности, работоспособности

- Профилактика костных осложнений:**

- устранение болевого синдрома;
- предотвращение костных кризов;
- предотвращение развития остеонекрозов и субхондральных коллапсов;
- улучшение показателя минеральной плотности костей;
- достижение нормальных показателей роста;
- достижение нормального возраста наступления пубертата.

- Нормализация показателей крови:**

- стабилизация показателей Нв (выше 110г/л);
- отсутствие зависимости от гемотрансфузий;
- поддержание стабильного количества тромбоцитов без риска развития кровотечения на уровне, достаточного для предотвращения спонтанных и хирургических кровотечений;

- Уменьшение гепатосplenомегалии:**

- Улучшение состояния экстраабдоминальных органов (сердце, легкие, глаза).
- Социальная адаптация

3.1 Немедикаментозное лечение:

- Режим - лечебно-охранительный в период цитопенического с-ма, геморрагических, костных осложнений;
- Профилактика травматизма, санация хронических очагов инфекции;
- Психологическая коррекция – психотерапия, психологическая адаптация.

3.2 Медикаментозное лечение:

Алгоритм определения показаний для начала ферментозаместительной терапии:

Основные клинические проявления:

1. Замедление/ задержка темпов роста, пубертатного развития;
2. Частые вирусные, бактериальные инфекции;
3. Симптомы интоксикации;
4. Увеличение объема живота: гепатосplenомегалия;
5. Поражения костей: боли в костях, костные кризы, остеонекроз
6. Геморрагический с-м

Лабораторные показатели:

1. Изменения в общем анализе крохи: тяжелая анемия ($Hb < 80 \text{ г/л}$), тромбоцитопения $< 60\,000 \text{ кл/мл}$, лейкопения $< 3000 \text{ клеток/мл}$;
2. Выявление специфических мутаций 6.Гоше: N370S, L444P, IVS2+1, 84GG, F2131 и др;
3. Снижение активности кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах



Показания для начала ферментозаместительной терапии:

1. Цитопенический с-м (снижение показателей гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов в ОАК);
2. Клинические и рентгенологические признаки поражения костей (остепения, остеопороз, колбы «Эрленмейера»);
3. Значительная сплено-, гепатомегалия, симптомы поражения легких и других органов;
4. Снижение активности ферментов и выявление специфических мутаций.

Перечень основных лекарственных средств

Патогенетическая селективная заместительная ферментотерапия [17, 23]:

Современное лечение БГ заключается в назначении пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ), которая купирует основные клинические проявления заболевания, улучшая качество жизни пациентов с БГ и не оказывая выраженных побочных эффектов.

Каждому пациенту, имеющему клинические проявления БГ (БГ тип 1, БГ тип 3) должна быть назначена ФЗТ. Доза препарата должна подбираться индивидуально в соответствии с клиническими и лабораторными показателями. В связи с развитием лабораторной диагностики при обследовании сиблингов (братьев и сестер probanda) могут быть выявлены дети с БГ, не имеющие

клинических проявлений. Такие пациенты нуждаются в наблюдении, но начинать их лечение необходимо только при появлении симптомов болезни.

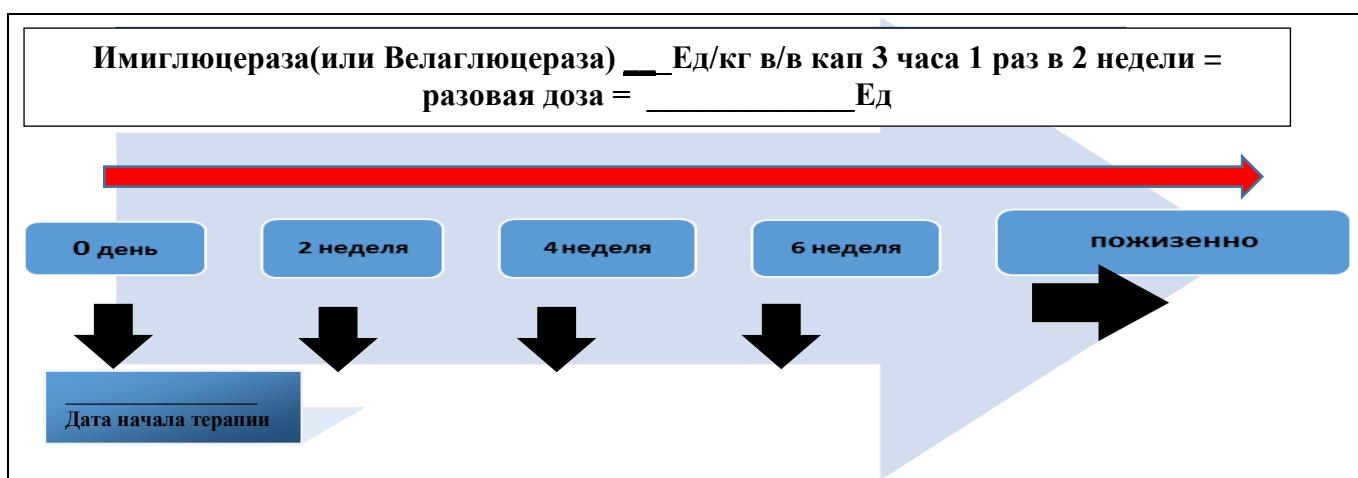
ФЗТ направлена на обеспечение достаточного количества фермента, которое позволит расщеплять отложения ненужного вещества. Таким образом, ферментная заместительная терапия действует путем дополнительного введения или замены у пациентов с болезнью Гоше отсутствующего или дефектного фермента.

Начальная доза фермента на одно введение при БГ I типа 30-40ед/кг без поражения скелета и 60ед/кг при наличии поражения костей (имиглюцераза, велаглюцераза). При III типе (имиглюцераза) у детей доза может достигать до 100-120ед/кг. Препарат вводится внутривенно капельно с интервалом 1 раз в 2 нед. (2 раза в месяц). Ступенчатое уменьшение дозы на 10-20 ед/кг возможно при выраженной положительной динамике через 1 год лечения БГ 1 типа без поражения костей и через 3-4 года при исходном поражении скелета. Поддерживающая терапия 15-60 ед/кг в/в капельно 3 часа, каждые 2 недели, пожизненно.

Монотерапия проводится следующими препаратами:

- Имиглюцераза - I тип БГ, III тип БГ (УД – В);
- Велаглюцераза альфа – I тип БГ(УД – В)

Протокол ферментозаместительной терапии



Перечень дополнительных лекарственных средств:
Нестероидные противовоспалительные препараты для купирования болевого синдрома:

Наименование ЛС	Форма выпуска, дозирование
Парацетамол (УД – С)	таблетки 200 мг, 500мг; свечи. Взрослые по 500 мг 3-4 раза в сутки, в течение 3-7 дней. Дети из расчета 60 мг/кг/сут в 3-4 приема, 3-7 дней
Ибuproфен (УД – С)	таблетки 200 мг, 400 мг; Дети - ибuproфен 30-40 мг/кг/сут.

Лорноксикам (УД – D)	таблетки, покрытые оболочкой 4 мг, 8 мг. Взрослые по 8 мг 2 раза в день, внутрь, 2 недели;
Лорноксикам (УД – D)	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 8 мг. Взрослые по 8 мг 2 раза в день, в/м, 10 дней;
Диклофенак (УД – С)	раствор для инъекций 2,5% в ампулах 3 мл. Взрослые по 7мг 2 раза в сутки, в/м, 1-3-5 дней. Дети по 2-3 мг/кг/сут, в/м, в течение 1-3-5 дней;
Трамадол (УД – С),	раствор для инъекций 50мг/мл, ректальные свечи 0,1г, капли -2,5мг/кап, капсулы 50мг. Внутрь, обычная начальная доза взрослым и детям старше 14 лет — 50 мг (повторно, при отсутствии эффекта — через 30–60 мин). Парентерально (в/в, в/м, п/к) — 50–100 мг, ректально — 100 мг (повторное введение свечей возможно через 4–8 ч). Максимальная суточная доза — 400 мг (в исключительных случаях может быть увеличена до 600 мг). Детям в возрасте от 1 года до 14 лет внутрь (капли) или парентерально — разовая доза 1–2 мг/кг, максимальная суточная доза — 4–8 мг/кг.
Диклофенак (УД – С)	таблетки, 2,5% раствор в ампулах по 5 мл.; таблетки по 0,05 г., таблетки ретард по 0,025; 0,05 и 0,1 г.; драже по 0,025 г. Раствор для инъекций в ампулах по 3 мл. Свечи ректальные по 0,05 и 0,1 г. Гель, крем, эмульгель (1 г - 0,01 г) в тубах. Взрослым назначают препарат в разовой дозе 25-50 мг внутрь 2-3 раза в сутки. Максимальная суточная доза - 150 мг. Таблетки (драже) ретард (длительного действия) назначают обычно 1 раз в сутки в разовой дозе 100 мг. Ректальные (для введения в прямую кишку) свечи на ночь (по 1 свече в сутки). Для детей старше 6 лет и подростков применяются только таблетки обычной продолжительности действия по 25 мг, при необходимости - инъекционный раствор. Суточная доза препарата - 2 мг/кг массы тела ребенка. Гель или крем следует наносить в количестве 2-4 г (в зависимости от площади болезненного участка) на пораженное место 3-4 раза в сутки.

Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани:

Наименование ЛС	Форма выпуска, дозирование
Альфакальцидол (УД – С)	капсулы 0,5мкг. Суточная доза для взрослых варьирует от 0.07 мкг до 20 мкг, для детей 0.01-0.08 мкг/кг., Суточная доза для детей 0.01-0.08 мкг/кг.
Кальция карбонат+колекальциферол	жевательные таблетки, содержащие (активные компоненты): карбонат кальция – 1250 мг (соответствует 500 мг элементарного кальция); холекальциферол – 200 МЕ (международных единиц). Взрослым и детям старше 12 лет – по 2 таблетки в день, преимущественно во время еды.
Оссеин гидроксиапатитическое	таблетки оссеин-гидроксиапатитного комплекса – 830мг; по 2-4 таб х 2раза в день.

соединение	
------------	--

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение: см.пункт 5.4

3.5 Индикаторы эффективности лечения: см. пункт 5.5

4. ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ [4,10,19]:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- комплексное обследование в связи с наличием мультисистемных поражений (сердечно-сосудистая, костно-суставная, легочная, центральная и периферическая нервные системы, ЛОР-органы, желудочно-кишечный тракт, органы зрения);
- динамический контроль;
- оценка эффективности ФЗТ.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- цитопенический синдром;
- выраженный болевой синдром («костный криз»);
- патологический перелом костей скелета;
- дыхательная недостаточность.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [10-12,17,22,23]:

5.1 Немедикаментозное лечение:

- психолого-педагогическая помощь, психосоциальная реабилитация: психотерапия, психологическая адаптация, терапия средой;
- ортопедическая помощь физическая реабилитация: физиотерапия, лечебная гимнастика, массаж.

5.2 Медикаментозное лечение [10-12,17]: см.пункт 3.2

Перечень основных лекарственных средств:

- Имиглюцераза;
- Велаглюцераза альфа

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Медикаментозная терапия в стационаре усиливается при возникновении осложнений на фоне длительно сохраняющемся цитопеническом синдроме, наслоении вирусной/бактериальной инфекции прогрессировании основного заболевания.

Наличие лихорадки у пациента с нейтропенией (нейтрофилов <500/мкл) считается однократное повышение температуры тела выше 37,9⁰C длительностью

более часа или несколько подъёмов (3-4 раза в сутки) до 38⁰С. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода инфекции, лихорадку у пациента с нейтропенией, расценивают как наличие инфекции, что диктует немедленное начало эмпирической антибактериальной терапии и проведение обследования с целью уточнения характера инфекции.

Общие положения:

- при выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо учитывать: результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов; длительность текущей нейтропении, инфекционный анамнез пациента, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность;
- наряду с появлением лихорадки все остальные клинические данные: артериальная гипотензия, нестабильная гемодинамика являются показанием к немедленному назначению комбинации антибиотиков: карбопенемы (меропенем (УД – С) +аминогликозид +ванкомицин;
- либо карбопенемы (меропенем (УД – С) +аминогликозид+ цефалоспорин.
- длительно стоящий ЦВК и лихорадка после его промывания и/или не просто лихорадка, а потрясающие ознобы →ванкомицин (УД – С) уже в стартовой комбинации;
- вориконазол (УД – С), каспофунгин(УД – С).
- при инфекции мягких тканей (кроме промежности) рассмотреть вопрос о назначении линезолида.

Смена антибиотиков с учетом чувствительности выделенной флоры. Эффективность стартовой антибактериальной терапии оценивать через 72 часа, однако всегда необходим повторный с интервалами 8-12 часов детальный осмотр такого пациента с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов. Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении и полного разрешения всех инфекционных очагов.

При глубокой аплазии, риске развития септических осложнений показана пассивная иммунизация иммуноглобулином G для внутривенного введения— 0,1-0,2г/кг/сутки в/в кап .

Антибактериальные лекарственные средства:

Наименование ЛС	Форма выпуска, дозирование
Цефотаксим (УД – С)	флакон 1 г для приготовления раствора. Взрослым 1-2г, 2-3 раза в сутки, в/в, в/м, 7-10 дней. Детям 50-100 мг/кг массы тела/сут, 2-4 раза в сутки, в/м, в/в, 7-10 дней
Цефтазидим (УД – С)	флакон 250мг, 500мг, 1г, 2г для приготовления раствора. Взрослым: 1–6 г/сут в 2 или 3 приема в/в или в/м. Детям старше 2 мес: 30–100 мг/кг/сут в 2–3 приема, с пониженным иммунитетом— до 150 мг/кг/сут (6 г/сут максимально) в 3 приема. Новорожденным и грудным детям до 2 мес: 25–

	60 мг/кг/сут в 2 приема
Цефтриаксон (УД – С)	флакон 500мг, 1г для приготовления раствора. Детям 50-80мг/кг/сутки в/в кап 1 час 7-10 дней, взрослые 1-2 гр х 1 раз в сутки.
Амикацин (УД – D)	раствор для инъекций, 100 мг/2 мл и 500 мг/2 мл. Взрослым и детям с 12 лет назначают в/м, в/в (струйно, в течение 2 минут или капельно) по 5 мг/кг каждые 8 часов или по 7,5 мг/кг каждые 12 часов в течение 7-10 дней
Гентамицин (УД – С)	раствор для инъекций, ампулы 40мг/мл. взрослым 3- 5 мг/кг (максимальная суточная доза) в 3–4 приема, 7–10 дней. Детям раннего возраста назначают только по жизненным показаниям при тяжелых инфекциях. Максимальная суточная доза для детей всех возрастов — 5 мг/кг.
Азитромицин (УД – С)	капсулы 250, 500мг. Детям с массой тела более 10 кг из расчета: в 1 -и день - 10 мг/кг массы тела; в последующие 4 дня - по 5 мг/кг. Возможен 3-дневный курс лечения; в этом случае разовая доза составляет 10 мг/кг. (Курсовая доза 30 мг/кг массы тела). Взрослым при инфекциях верхних и нижних отделов дыхательных путей, инфекциях кожи и мягких тканей назначают по 0,5 г в 1-й день, затем по 0,25 г со 2-го по 5-й день или по 0,5 г ежедневно в течение 3-х дней (курсовая доза 1,5 г).
Меропенем (УД – С)	порошок для приготовления раствора для в/в введения 0,5 и 1,0гр. Для детей в возрасте от 3 месяцев до 12 лет рекомендуемая доза составляет 10-20 мг/кг каждые 8 часов, в зависимости от типа и тяжести инфекции, чувствительности патогена и состояния пациента. У детей с массой тела более 50 кг следует использовать дозу для взрослых.
Ванкомицин (УД – С)	порошок д/пригот. р-ра д/инф. 500 мг/фл. Детям - 40 мг/кг/сут, каждую дозу следует вводить не менее 60 мин. У пациентов с нарушением выделительной функции почек дозу уменьшают с учетом значений КК. В зависимости от этиологии заболевания ванкомицин можно принимать внутрь. Для взрослых суточная доза составляет 0.5-2 г в 3-4 приема, для детей - 40 мг/кг в 3-4 приема.
Линезолид (УД – С)	раствор для в/в инфузии. 2 мг/1 мл: 100 мл, 200 мл или 300 мл бутылки 1 шт. дети: до 12 лет 10мг/кг каждые 8 часов в/в кап, взрослые: 600мг в/в кап каждые 12 часов.

Противогрибковые лекарственные средства:

При обоснованном подозрении или документации системной грибковой инфекции следует применить внутривенную терапию противогрибковыми препаратами: Флуканазол (УД – С), Вориконазол (УД – С), Амфотерицином В (УД – С), и др.

Наименование ЛС	Форма выпуска, дозирование
Амфотерицин В (УД – С)	лиофилизат для приготовления раствора. Стартовая доза -

	0,5 мг/кг в 1-ый день, на следующий день - полная терапевтическая доза - 1 мг/кг в день однократно. При применении Амфотерицина В (УД – С) необходимо контролировать функцию почек и делать биохимический анализ крови (электролиты, креатинин).
Флуконазол (УД – С)	капсулы 50мг, 100мг, 150 мг. Раствор для инфузии 100мг/50мл. в/в кап СД= 3-5мг/кг. Капсулы: Взрослые 150 мг, 1-3 приема; дети 50 мг, 1-3 приема.
Вориконазол (УД – С)	таблетка 50мг, лиофилизат для приготовления раствора 200мг/флакон. СД 4-6 мг/кг
Каспофунгин (УД – С)	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в комплекте с растворителем-вода для инъекций. Перед приготовлением инфузионного раствора необходимо рассчитать площадь поверхности тела (ППТ) ребенка по следующей формуле (формула Мостеллера): ППТ (м ²) = Подготовка препарата для введения детям в возрасте старше 3 мес: 1 сутки: ППТ (м ²) = 70 мг/м ² = Нагрузочная доза Последующие дни: ППТ (м ²) = 50 мг/м ² = Суточная доза Максимальная нагрузочная доза в первый день лечения не должна превышать 70 мг, независимо от расчетной дозы для данного пациента.

Нестероидные противовоспалительные препараты для купирования болевого синдрома:

Наименование ЛС	Форма выпуска, дозирование
Парацетамол (УД – С)	таблетки 200 мг, 500мг; свечи. Взрослые по 500 мг 3-4 раза в сутки, в течение 3-7 дней. Дети из расчета 60 мг/кг/сут в 3-4 приема, 3-7 дней
Ибuproфен (УД – С)	таблетки 200 мг, 400 мг; Дети - ибuproфен 30-40 мг/кг/сут.
Лорноксикам (УД – D)	таблетки, покрытые оболочкой 4 мг, 8 мг. Взрослые по 8 мг 2 раза в день, внутрь, 2 недели;
Лорноксикам (УД – D)	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 8 мг. Взрослые по 8 мг 2 раза в день, в/м, 10 дней;
Диклофенак (УД – С)	раствор для инъекций 2,5% в ампулах 3 мл. Взрослые по 7мг 2 раза в сутки, в/м, 1-3-5 дней. Дети по 2-3 мг/кг/сут, в/м, в течение 1-3-5 дней;
Трамадол (УД – С),	раствор для инъекций 50мг/мл, ректальные свечи 0,1г, капли -2,5мг/кап, капсулы 50мг. Внутрь, обычная начальная доза взрослым и детям старше 14 лет — 50 мг (повторно, при отсутствии эффекта — через 30–60 мин). Парентерально (в/в, в/м, п/к) — 50–100 мг, ректально — 100 мг (повторное введение свечей возможно через 4–8 ч). Максимальная суточная доза — 400 мг (в исключительных случаях может быть увеличена до 600 мг). Детям в возрасте от 1 года до 14 лет внутрь (капли) или парентерально — разовая доза 1–2 мг/кг, максимальная суточная доза — 4–8

	мг/кг.
Диклофенак (УД – С)	таблетки, 2,5% раствор в ампулах по 5 мл.; таблетки по 0,05 г., таблетки ретард по 0,025; 0,05 и 0,1 г.; драже по 0,025 г. Раствор для инъекций в ампулах по 3 мл. Свечи ректальные по 0,05 и 0,1 г. Гель, крем, эмульгель (1 г - 0,01 г) в тубах. Взрослым назначают препарат в разовой дозе 25-50 мг внутрь 2-3 раза в сутки. Максимальная суточная доза - 150 мг. Таблетки (драже) ретард (длительного действия) назначают обычно 1 раз в сутки в разовой дозе 100 мг. Ректальные (для введения в прямую кишку) свечи на ночь (по 1 свече в сутки). Для детей старше 6 лет и подростков применяются только таблетки обычной продолжительности действия по 25 мг, при необходимости - инъекционный раствор. Суточная доза препарата - 2 мг/кг массы тела ребенка. Гель или крем следует наносить в количестве 2-4 г (в зависимости от площади болезненного участка) на пораженное место 3-4 раза в сутки.

Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани:

Наименование ЛС	Форма выпуска, дозирование
Альфакальцидол (УД – С)	капсулы 0,5мкг. Суточная доза для взрослых варьирует от 0.07 мкг до 20 мкг, для детей 0.01-0.08 мкг/кг., Суточная доза для детей 0.01-0.08 мкг/кг.
Кальция карбонат+колекальциферол	жевательные таблетки, содержащие (активные компоненты): карбонат кальция – 1250 мг (соответствует 500 мг элементарного кальция); холекальциферол – 200 МЕ (международных единиц). Взрослым и детям старше 12 лет – по 2 таблетки в день, преимущественно во время еды.
Оссеин гидроксиапатитическое соединение	таблетки оссеин-гидроксиапатитного комплекса – 830мг; по 2-4 таб х 2раза в день.

Тактика заместительной терапии согласно Приказа № 666 «Об утверждении Номенклатуры, Правил заготовки, переработки, хранения, реализация крови, а также Правил хранения, переливания крови, ее компонентов и препаратов крови от «6» марта 2011 года, Приложение к приказу №38 Приказ от 15.04.2019 года.

5.3 Хирургическое вмешательство:

- коррекция патологических переломов костной ткани, контрактур в суставе по показаниям.

5.4 Дальнейшее ведение:

- пожизненная ФЗТ;
- динамический контроль согласно Алгоритму динамического наблюдения за пациентом с БГ (см.ниже таблицу);
- социальная адаптация ребенка;
- прохождение медико-педагогической комиссии для решения вопроса об обучении ребенка;
- наблюдение у генетика в семьях ребенка больного с болезнью Гоше.

Алгоритм динамического наблюдения за пациентом с болезнью Гоше

ПМСП, областной уровень (ОДБ, ГДБ)			
№	Наименование исследования	Кратность исследования	Примечание
1	Физикальный осмотр	1 раз в 2 недели	Для мониторинга ФЗТ
2	Общий анализ крови	1 год -1 раз в 2 недели Далее -1 раз в 3 мес. При изменении дозы препарата	Для мониторинга ФЗТ
3	Биохимический анализ крови (общ.белок, щелочная фосфотаза, печеночные пробы, функция почек, электролиты)	1 год -1 раз в 2 недели Далее -1 раз в 3 мес. При изменении дозы препарата	Для мониторинга ФЗТ
4	Осмотр кардиолога	1 раз в год	Для мониторинга ФЗТ
5	Осмотр невропатолога	1 раз в 6 мес.	Для мониторинга ФЗТ
6	Осмотр офтальмолога	1 раз в год	Для мониторинга ФЗТ
7	Осмотр ЛОР - врача	1 раз в год	Для мониторинга ФЗТ
8	Осмотр ортопеда	1 раз в год	Для мониторинга ФЗТ
9	Рентгенография бедренных костей	1 раз в год	Динамическое наблюдение
10	УЗИ печени и селезенки	1 раз в 6 мес.	Динамическое наблюдение
11	МРТ бедренных костей	1 раз в год При изменении дозы препарата	Динамическое наблюдение
12	МРТ печени, селезенки	по показаниям	Динамическое наблюдение
13	Денситометрия	1 раз в год	Динамическое наблюдение
14	ЭЭГ, ЭКГ	1год -1 раз в 6 мес. 2 год и далее – 1 раз в год	Динамическое наблюдение
15	Консультация невропатолога	1 раз в год	Динамическое наблюдение
16	Консультация офтальмолога	1 раз в год	Динамическое наблюдение
17	Консультация ЛОР - врача	1 раз в год	Динамическое наблюдение
18	Консультация гематолога	1 раз в год	Динамическое наблюдение
19	Консультация ортопеда	1 раз в год	Динамическое наблюдение
20	Консультация психолога	1 раз в год	Динамическое наблюдение
Республиканский уровень			
21	Консультация координатора по БГ	1 раз в год При изменении дозы	Динамическое наблюдение Коррекция дозы ФЗТ

		препарата	
22	Миелограмма	1 раз - для верификации диагноза далее – по показаниям	Диагностика заболевания Исключение вторичной опухоли
23	Определение активности β-глюкоцеребризидазы	1 раз - для верификации диагноза далее – по показаниям	Диагностика заболевания
24	Определение активности фермента хитотриозидазы	1 год - 1 раз в 3 месяца со 2 года – 1 раз в 6 мес	Для мониторинга ФЗТ Динамическое наблюдение

- Данная карта динамического наблюдения предусмотрена для планового обследования пациентов с установленным диагнозом болезнь Гоше;
- Первичная диагностика осуществляется на республиканском уровне (определение лизосомальных ферментов);
- При развитии осложнений и органной дисфункции кратность исследований - по показаниям.

5.5 Индикаторы эффективности лечения:

- восстановление умственного, духовного, физического развития;
- восстановление подвижности, работоспособности;
- устранение болевого синдрома в течение первых 2 лет терапии;
- предотвращение костных кризов;
- предотвращение развития остеонекрозов и субхондральных коллапсов;
- улучшение показателя минеральной плотности костей;
- увеличение минеральной плотности костной ткани в течение 3-х лет терапии;
- достижение нормальных показателей роста согласно популяционным стандартам в течение 3-х лет терапии;
- достижение нормального возраста наступления пубертата;
- нормализация показателей крови в течение первых 3 лет терапии;
- уменьшение гепатосplenомегалии;
- улучшение состояния экстравабдоминальных органов (сердце, легкие, глаза).

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков:

- 1) Абдилова Гульнара Калденовна – кандидат медицинских наук, руководитель педиатрического блока АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» по педиатрии.
- 2) Боранбаева Риза Зулкарнаевна – доктор медицинских наук, председатель Правления АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 3) Омарова Кулян Омаровна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 4) Хан Олег Ромуальдович – гематолог АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней».
- 5) Акшалова Асель Талгатбековна – клинический фармаколог АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

1) Ташенова Гульнара Талиповна – доктор медицинских наук, детский онколог/гематолог, заведующая кафедрой клинических специальностей высшей школы медицины факультета медицины и здравоохранения НАО «Казахский национальный университет имени Аль-Фараби».

6.4 Условия пересмотра клинического протокола: пересмотр протокола через 5 лет и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1) Baldellou A, Andria G, Campbell PE, et al. Paediatric nonneuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr.* 2004;163:67–75.
- 2) Лукина Е.А. «Болезнь Гоше: современное состояние вопроса» *Российские Медицинские Вести* 2008, Том XIII, № 2 с. 51-56.
- 3) Белогурова М.Б. «Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение болезни Гоше». *Педиатрия и детская хирургия.* №3 2010г, стр.43-48.
- 4) Aerts J.M., van Weely S., Broot R., et al. Pathogenesis of lysosomal storage disorders as illustrated by Gaucher disease // *J. Inher. Metab. Dis.* – 1993. – Vol. 16. № 2. – P.288-291.
- 5) Beutler E., Grabowski G.A., Scriver C.R., et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease // McGraw-Hill, New York, 2001. – P.3635-3668.
- 6) de Frost M., vom Dahl S., Weverling G.J., et al. Increased incidence of cancer in adults Gaucher disease in Western Europe // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2006. – Vol. 36.– P.53-58.
- 7) Taddei T.H., Kacena K.A., Yang M., et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients // *Am. J. Hematol.* – 2009. – Vol. 84. № 4. – P.208-214.
- 8) Niederau C. Gaucher disease. Bremen:UNI-MED; 2006. 84 p.
- 9) Zimran A., Kay A., Beutler E. et al. Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. *Medicine* 1992; 71: 337–53.
- 10) Weinreb N. J. Type I Gaucher disease in elderly patients. *Gaucher Clin. Persp.* 1999; 7(2): 1–8.
- 11) Воробьев А. И. (ред.) *Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови.* М.: Литтера, 2009, 563–6.
- 12) А.В. Давыдова «Лизосомальные болезни накопления: болезнь Гоше» *Сибирский медицинский журнал,* 2009, №5. С.9-14.
- 13) 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. – Vol. 83, № 1. – P.43-54.
- 14) vom Dahl S., Poll L., Di Rocco M., et al. Evidencebased recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients // *Current Med. Research and Opinion.* – 2006. –Vol. 22. № 6. – P.1045-1064.

- 15) Wenstrup R.J., Roca-Espiau M., Weinreb N.J., et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review // Br. J. Radiol.– 2002. – Vol. 75. – P.2-12.
- 16) Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. Bailliere's Clinical Haematology. 1997;10(4): 657-689.
- 17) Grabowski G. Gaucher disease: Enzymology, genetics, and treatment. In: Harris H, Hirshchorn K, eds. Advances in Human Genetics. New York, NY: Plenum Press; 1993;21: 377-441.
- 18) Воробьев А. И. (ред.) Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. М.: Литтера, 2009, 563–6.
- 19) NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. Gaucher disease: current issues in diagnosis and treatment. JAMA. 1996;275:548-553. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. Gaucher disease: current issues in diagnosis and treatment. JAMA. 1996;275:548-553.
- 20) Grabowski G. A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease // Lancet.- 2008.- Vol. 372. №9645.-P. 1263-1271.
- 21) Абдилова Г.К., Боранбаева Р.З, Омарова К.О. и соавт. «Современная диагностика и лечение болезни Гоше у детей в Казахстане» методические рекомендации, Алматы 2015г стр. 26-27.
- 22) Physician's guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic diseases Под ред. N.Blau, M. Duran, K.M.Gibson, C. Dionisi-Vici 2014г
- 23) «Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше» Москва, 2015г.
- 24) Алгоритм ранней диагностики некоторых редких заболеваний у детей (мукополисахаридозы, болезнь Гоше, муковисцидоз, первичные иммунодефициты), Боранбаева Р.З, Шарипова М.Н., Абдилова Г.К., Манжурова Л.Н., Наурызалиева Ш.Т., Алматы 2017г