

И.В. Анисимова¹, Г.В. Байдакова¹, А.А. Баранов^{2, 3}, Н.Д. Вашакмадзе^{2, 4}, Е.А. Вишнева^{2, 4}, О.С. Гундобина², Е.А. Добрынина², Е.Ю. Захарова¹, Е.В. Кайтукова^{2, 4}, Е.В. Комарова², С.И. Куцев¹, А.Е. Лаврова⁵, С.В. Михайлова⁶, Г.Б. Мовсисян⁷, Л.П. Назаренко⁸, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 4}, Е.А. Николаева⁹, Т.М. Первунина¹⁰, Н.Л. Печатникова¹¹, Н.С. Погосян¹², А.С. Потапов^{3, 7}, А.А. Пушкин⁷, С.А. Репина¹, К.В. Савостьянов⁷, Л.Р. Селимзянова^{2, 3, 4}, О.Я. Смирнова², Н.С. Сметанина¹³, Т.В. Строкова¹⁴, А.Н. Сурков^{2, 4}, М.В. Федосеенко^{2, 4}, Т.Т. Батышева^{15, 16}, О.В. Быкова^{15, 16}, Ю.А. Климов¹⁵, С.В. Тихонов^{15, 16}

- ¹ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- ² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация
- ³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ⁴ РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация
- ⁵ ПИМУ, Нижний Новгород, Российская Федерация
- ⁶ РДКБ, Москва, Российская Федерация
- ⁷ НМИЦ здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- ⁸ НИИ медицинской генетики, Томск, Российская Федерация
- ⁹ НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация
- ¹⁰ НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹¹ Морозовская ДГКБ, Москва, Российская Федерация
- ¹² Всероссийское общество орфанных заболеваний, Москва, Российская Федерация
- ¹³ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация
- ¹⁴ ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация
- ¹⁵ НПЦ детской психоневрологии, Москва, Российская Федерация
- ¹⁶ ФНМО РУДН, Москва, Российская Федерация

Современные рекомендации по ведению пациентов с болезнью Гоше

Автор, ответственный за переписку:

Баранов Александр Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, главный специалист педиатр Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), почетный президент Союза педиатров

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: baranov@pediatr-russia.ru

В статье представлены данные по эпидемиологии, патогенезу, современной классификации и основным клиническим проявлениям болезни Гоше у детей. Приведены критерии дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Показано, что единственным эффективным методом лечения болезни Гоше служит патогенетическая ферментозаместительная терапия, которая купирует основные клинические проявления болезни, улучшает качество жизни больных и не оказывает выраженных побочных эффектов. Указаны основные ошибки диагностики и ведения пациентов, а также необоснованные назначения при лечении этого заболевания.

Ключевые слова: болезнь Гоше, D-глюкозидаза, гепатоспленомегалия, ферментозаместительная терапия, имиглюцераза, дети

Для цитирования: Анисимова И.В., Байдакова Г.В., Баранов А.А., Вашакмадзе Н.Д., Вишнева Е.А., Гундобина О.С., Добрынина Е.А., Захарова Е.Ю., Кайтукова Е.В., Комарова Е.В., Куцев С.И., Лаврова А.Е., Михайлова С.В., Мовсисян Г.Б., Назаренко Л.П., Намазова-Баранова Л.С., Николаева Е.А., Первунина Т.М., Печатникова Н.Л., Погосян Н.С., Потапов А.С., Пушкин А.А., Репина С.А., Савостьянов К.В., Селимзянова Л.Р., Смирнова О.Я., Сметанина Н.С., Строкова Т.В., Сурков А.Н., Федосеенко М.В., Батышева Т.Т., Быкова О.В., Климов Ю.А., Тихонов С.В. Современные рекомендации по ведению пациентов с болезнью Гоше. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(6):551–568. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2842>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Болезнь Гоше (БГ) — редкое наследственное нарушение обмена веществ, относящееся к лизосомным болезням накопления, 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 гепатоспленоме-

галией, анемией, тромбоцитопенией, поражением костной системы и в ряде случаев — неврологическими нарушениями.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Присутствие двух мутантных аллелей гена *GBA* ассоциирует со значительным снижением активности ГЦБ, функция которой заключается в расщеплении глико-

сфинголипидов (или глюкоцереброзидов, глюкозилцерамидов) до глюкозы и церамида. Накопление в лизосомах макрофагов неутилизованных 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 ГЦБ, расположен в хромосомной области 1q21. В настоящее время описано около 600 различных мутаций [2–4].

Известны единичные случаи БГ, связанные с мутациями в гене *PSAP* (10q22.1). Все эти случаи были описаны у взрослых пациентов [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

БГ является панэтническим заболеванием, и частота ее встречаемости варьирует от 1 на 40 тыс. до 1 на 70 тыс. живых новорожденных. БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу [5–7].

На основании 49 исследований по оценке эпидемиологии БГ за период с 1990 по 2015 г. было получено, что частота БГ — от 0,39 до 5,80 на 100 тыс. новорожденных, а распространенность — от 0,70 до 1,75 на 100 тыс. населения [8].

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

Частота гетерозиготного носительства мутаций составляет 1 на 640–3969 в разных этнических группах, у евреев-ашкенази — 1 на 10–18 [9–12]. В ряде

Inga V. Anisimova¹, Galina V. Baydakova¹, Aleksander A. Baranov^{2,3}, Nato D. Vashakmadze^{2,3}, Elena A. Vishneva^{2,4}, Olga S. Gundobina², Elena A. Dobrynina², Ekaterina Yu. Zaharova¹, Elena V. Kaytukova^{2,4}, Elena V. Komarova², Sergey I. Kutsev¹, Alla E. Lavrova⁵, Svetlana V. Mihaylova⁶, Goar B. Movsisyan⁷, Lyudmila P. Nazarenko⁸, Leyla S. Namazova-Baranova^{2,4}, Ekaterina A. Nikolaeva⁹, Tatiana M. Pervunina¹⁰, Natalia L. Pechatnikova¹¹, Nelya S. Pogosyan¹², Aleksander S. Potapov^{3,7}, Aleksander A. Pushkov⁷, Svetlana A. Repina¹, Kirill V. Savostyanov⁷, Liliya R. Selimzyanova^{2,3,4}, Olga Ya. Smirnova², Natalia S. Smetanina¹³, Tatiana V. Strokova¹⁴, Andrey N. Surkov^{2,4}, Marina V. Fedoseenko^{2,4}, Tatiana T. Batysheva^{15,16}, Olga V. Bykova^{15,16}, Yuriy A. Klimov¹⁵, Sergey V. Tihonov^{15,16}

¹ N.P. Bochkov Medical Genetics Research Centre, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russian Federation

⁵ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁶ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁷ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

⁸ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation

⁹ Yu. E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

¹² All-Russian Society of Orphan Diseases, Moscow, Russian Federation

¹³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

¹⁴ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

¹⁵ Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology, Moscow, Russian Federation

¹⁶ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Modern Clinical Guidelines for the Management of Patients with Gaucher Disease

This article presents data on the epidemiology, pathogenesis, modern classification and the main clinical manifestations of Gaucher disease in children. The criteria for differential diagnosis with other diseases are given. It has been shown that the only effective method of treating Gaucher disease is pathogenetic enzyme replacement therapy, which relieves the main clinical manifestations of the disease, improving the quality of life of patients and without having pronounced side effects. The main errors of diagnosis and management of patients, as well as unjustified prescriptions for the treatment of this disease, are indicated.

Keywords: Gaucher disease, D-glucosidase, chitotriosidase, hepatosplenomegaly, enzyme replacement therapy, imiglucerase, children

For citation: Anisimova Inga V., Baydakova Galina V., Baranov Aleksander A., Vashakmadze Nato D., Vishneva Elena A., Gundobina Olga S., Dobrynina Elena A., Zaharova Ekaterina Yu., Kaytukova Elena V., Komarova Elena V., Kutsev Sergey I., Lavrova Alla E., Mihaylova Svetlana V., Movsisyan Goar B., Nazarenko Lyudmila P., Namazova-Baranova Leyla S., Nikolaeva Ekaterina A., Pervunina Tatiana M., Pechatnikova Natalia L., Pogosyan Nelya S., Potapov Aleksander S., Pushkov Aleksander A., Repina Svetlana A., Savostyanov Kirill V., Selimzyanova Liliya R., Smirnova Olga Ya., Smetanina Natalia S., Strokova Tatiana V., Surkov Andrey N., Fedoseenko Marina V., Batysheva Tatiana T., Bykova Olga V., Klimov Yuriy A., Tihonov Sergey V. Modern Clinical Guidelines for the Management of Patients with Gaucher Disease. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(6):551–568. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i6.2842>

стран отмечается превалирование определенных форм заболевания: в Европе, Канаде, США и Австралии наиболее распространенной является БГ 1-го 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 на 50 тыс. [7, 8, 13, 14].

По данным педиатрического регистра БГ, у детей в Российской Федерации распространенность заболевания составляет 0,32 на 100 тыс. детского населения [15].

ОСОБЕННОСТИ КОДИРОВАНИЯ ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ СТАТИСТИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ И ПРОБЛЕМ, СВЯЗАННЫХ СО ЗДОРОВЬЕМ

E75.2 Другие сфинголипидозы.

КЛАССИФИКАЦИЯ

БГ — хроническое прогрессирующее заболевание с варьирующим сроком манифестации и гетерогенностью клинических проявлений от бессимптомных до перинатально-летальных форм [3, 16–19].

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа БГ:

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

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

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

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

БГ 1-го типа (нейропатический 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-го 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 [7, 20].

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

Прогноз заболевания благоприятный при легком течении и своевременном начале патогенетической терапии. При необратимых костных поражениях пока-

зано хирургическое ортопедическое лечение, позволяющее социализировать пациентов.

БГ 2-го 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-го типа. При перинатально-летальной форме БГ 2-го типа беременность матери обычно осложняется внутриутробной водянкой и антенатальной смертью ребенка 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 мес жизни в виде клинического симптомокомплекса, включающего признаки поражения ЦНС и внутренних органов: значительную гепатоспленомегалию; 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); прогрессирующую задержку психомоторного развития и регресс ранее приобретенных навыков; тонико-клонические и другие типы судорожных приступов, резистентных к терапии противосудорожными препаратами [15, 23, 24].

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

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

В большинстве случаев БГ 3-го 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, 7, 15].

Основными и ранними неврологическими проявлениями БГ 3-го типа являются глазодвигательные расстройства — окуломоторная 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 прогрессируют 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, 7, 23, 24, 27].

Выделяют несколько вариантов БГ 3-го типа.

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

У пациентов с типом 3В 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 тип 3В 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].

Тип 3С 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-го типа в зависимости от клинических вариантов варьирует от 4 до 60 лет [25, 26].

Редкие клинические проявления БГ представлены поражением легких, развитием гошером (псевдоопухлей) 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 ультразвуковом исследовании (УЗИ), компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием. Данные структуры выявляются преимущественно в селезенке или печени и представляют собой скопления клеток Гоше или заместивший их фиброз, которые требуют 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 генотипические корреляции. Показано, что мутация *c.1226A>G, p.Asn409Ser* (*p.Asn370Ser* по старой номенклатуре) в гомозиготном состоянии или в комбинации с любым другим аллелем приводит к БГ 1-го типа, а инактивирующие точечные мутации, рекомбинантные аллели и крупные делеции ассоциированы с нейропатическими формами заболевания. Мутация *c.1448T>C, p.Leu483Pro* (*p.Leu444Pro* по старой номенклатуре), одна из самых частых, описана при БГ 2-го типа [3].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика БГ базируется на комбинации клинических симптомов, данных анамнеза, клинико-лабораторного обследования, подтвержденных результатами ферментной диагностики и молекулярно-генетического анализа [13, 30].

Оценку тяжести заболевания обычно проводят по шкале оценки тяжести пациента с БГ PGS3 [27] (см. Форму).

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, 16–19];
- 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).

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-го 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-го и 3-го 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.

Форма. Оценка тяжести пациента с болезнью Гоше 1-го типа по шкале PGS3 [27]
Form. Assessment of the severity of a patient with Gaucher disease type 1 on the PGS3 scale [27]

Оценка тяжести пациента с БГ по шкале PGS3 (Kallish S. и Karlan 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	нет	да					7
Периодические костные или суставные боли	нет	нет	легкие	умеренные	тяжелые				3
Костный криз за последние 12 мес	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

Примечание. БГ — болезнь Гоше.
 Note. GD (БГ) — Gaucher disease.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение общего развернутого анализа крови (исследование уровня общего гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в крови, дифференциальный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCH — 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 мес или чаще по показаниям (неэффективность терапии, при изменении дозового режима ферментозаместительной терапии (ФЗТ) и/или смене препарата) [2, 18]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

У большинства пациентов с БГ 1-го типа выявляются анемия, тромбоцитопения, реже — лейкопения как проявления гиперспленизма и инфильтрации костного мозга клетками Гоше. При БГ 2-го и 3-го типов гематологические проявления встречаются реже.

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в крови, определение уровня общего билирубина в крови, активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня липопротеинов низкой плотности, исследование уровня 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 нарушениями обмена веществ при постановке диагноза и далее по необходимости. По показаниям — определение уровня витамина В₁₂ (цианокобаламина) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, исследование уровня 25-ОН витамина D с целью своевременного выявления и коррекции дефицита [15, 31–33]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

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

Активность печеночных ферментов (АЛТ, АСТ и ЩФ) может быть незначительно или умеренно повышена с превалированием значения АСТ над 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), исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня трансферрина сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом для оценки состояния метаболизма железа в организ-

ме [31, 36–38]. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**

Гиперферритинемия на фоне нормального значения общей железосвязывающей способности сыворотки крови 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), насыщения трансферрина железом, железа сыворотки крови. При определении неполной панели показателей, особенно в случае воспалительной гиперферритинемии, характерной для БГ, легко пропустить сопутствующий железодефицит 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 рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение протромбинового (тромбопластинового) времени (ПВ) 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 рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** В коагулограмме регистрируют удлинение АЧТВ и ПВ [15, 41].

Рекомендовано всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение тестирования на вирусные гепатиты 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 в крови, определение IgM, IgG к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 в крови рекомендовано пациентам, у которых в анамнезе были переливания компонентов донорской крови, с целью своевременной диагностики [17, 32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Не рекомендуется в качестве первой линии диагностики детям с клиническими проявлениями БГ морфологическое исследование костного мозга в связи с инвазивностью процедуры для ребенка и высоким риском ложноотрицательных результатов [2, 3, 15, 16, 18, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

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 псевдоклеток Гоше (альтернативно активированных макрофагов), определяемых при ряде других заболеваний (миелодиспластический синдром, хронический миелоидный лейкоз, легочный туберкулез, микобактериозы, врожденная дизритропоэтическая 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 с целью верификации диагноза [2, 15, 16, 18, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Биохимическим критерием точного диагноза является снижение активности фермента β -D-глюкозидазы в клетках крови [7, 10, 16]. В настоящее время определение активности фермента чаще проводится в пятнах высушенной крови с использованием метода тандемной масс-спектрометрии. Преимуществами данной методики являются минимальные требования к забору крови на исследование, доставке и хранению биобразцов [42].

Рекомендуется всем пациентам со сниженной активностью фермента β -D-глюкозидазы в крови проведение молекулярно-генетического исследования с целью выявления мутаций гена *GBA* для подтверждения диагноза и уточнения типа заболевания [3, 6, 10, 15]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Молекулярно-генетическая диагностика БГ позволяет обнаружить патогенные варианты гена *GBA* в подавляющем большинстве случаев. На первом этапе происходит поиск наиболее распространенных мутаций, что позволяет 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 [10, 11].

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями БГ определение концентрации глюкозилсфингозина (*Lyso-Gb1*) в крови на этапе диагностики для мониторинга терапии и прогрессирования заболевания — 1 раз в год [7, 15, 16, 43, 44]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 3).**

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 [43–45]. 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.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рекомендуется всем пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение УЗИ органов брюшной полости и по показаниям — МРТ печени и селезенки с целью определения исходного размера/объема органов и выявления их очаговых поражений при постановке диагноза и далее в среднем 1 раз в 6 мес при начале терапии, затем в среднем 1 раз в год [2, 3, 16, 18, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Проведение УЗИ и МРТ печени и селезенки (УЗИ органов брюшной полости (комплексное) и МРТ органов брюшной полости) необходимо для оценки течения заболевания и последующего контроля эффективности ФЗТ. По данным литературы, у 20% пациентов в структуре органов выявляются крупные гипоехогенные 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 рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

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 остеолитизиса, остеосклероза и остеонекроза, патологическими переломами [46–48].

Рекомендуется рассмотреть пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение МРТ бедренных костей (МРТ костной ткани (одна область)) и тазобедренных суставов (МРТ 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 рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется рассмотреть пациентам с клиническими проявлениями БГ с признаками поражения крупных суставов и осевого скелета проведение КТ с целью оценки тяжести поражения [49]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Рекомендуется пациентам с клиническими проявлениями БГ проведение рентгеноденситометрии с целью выявления сниженной минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при постановке диагноза БГ и далее проведение исследования не реже чем 1 раз в год [2, 18, 19, 48, 50]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Количественным методом лучевой диагностики у детей с БГ является рентгеноденситометрия пояс-

ничного отдела позвоночника, которая представляет собой «золотой стандарт» для выявления сниженной 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 рентгеноденситометрию 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, электрокардиографии для диагностики и контроля легочной гипертензии; рентгенографии легких или КТ органов грудной полости для диагностики и контроля состояния легких; исследование функции внешнего дыхания для оценки легочной функции [3, 19, 22, 32, 53]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При наличии поражения легких 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 [54–56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется пациентам с подозрением на нейропатический тип БГ проведение электроэнцефалографии с видеомониторингом с целью диагностики эпилептической активности [3, 17, 19, 32, 57]. **Уровень убедительности рекомендаций — 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 нейропатических форм БГ [58]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 3).**

Глазные симптомы могут встречаться при различных типах БГ: при БГ 2-го и 3-го типов наблюдаются ОМА и/или косоглазие (страбизм), особое внимание следует уделить пациентам с подозрением или установленным диагнозом БГ ЗС 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 рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

У пациентов с нейропатическими 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 рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Также может проводиться УЗИ коронарных артерий, аорты (дуплексное сканирование аорты, дуплексное сканирование коронарных сосудов) с целью диагностики и мониторинга кальцификации сердца и сосудов [61].

Рекомендованы при клинических признаках БГ нейропатического типа исследование слуха у маленьких детей, тональная аудиометрия у детей старшего возраста с целью оценки слуховой функции, в том числе в динамике [32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

ИНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рекомендуется при постановке диагноза пациентам с клиническими признаками БГ применять мультидисциплинарный подход ввиду того, что заболевание характеризуется поражением многих органов и систем, требует комплексной терапии, что диктует необходимость совместного ведения пациента специалистами разных профилей [58, 62–64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

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

Не рекомендованы 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 рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

При современном уровне лабораторной диагностики нет необходимости поиска гошером. Исследования могут проводиться только в случае дифференциальной диагностики / поиска иной патологии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз БГ устанавливается на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования, включающего в себя 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 1-го типа в зависимости от вида манифестации — разнообразные экзогенные и наследственные

заболевания, сопровождающиеся висцеромегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью при отсутствии неврологической симптоматики.

Цитопенический и геморрагический синдромы чаще всего необходимо дифференцировать с лимфопролиферативными и миелопролиферативными заболеваниями, миелодиспластическим синдромом, анемиями другой этиологии, иммунной тромбоцитопенией, 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 А/В), 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 кислоты липазы, гемохроматоз, гистиоцитоз) [5, 12, 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), гемобластомами, синдромом Банти и костным туберкулезом [15, 16, 68].

При диагностике гепатоспленомегалии с неврологической симптоматикой (2-й и 3-й типы БГ) необходимо исключить все инфантильные формы сфинголипидозов (болезнь Ниманна – Пика, тип С), GM1-ганглиозидоз, галактосиалидоз, болезнь Вольмана, болезнь Фарбера (атипичные формы), а также врожденную ОМА [5, 12, 15].

Кроме того, 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].

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 проведением необходимого обследования по его рекомендации) с целью разъяснения генетического риска [2, 3, 16–19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

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 нед.

ЛЕЧЕНИЕ

Консервативное лечение

Рекомендуется пожизненная ФЗТ пациентам с подтвержденным диагнозом БГ 1-го типа без поражения нервной системы [1–3, 5, 13] и пациентам с хроническим поражением нервной системы (БГ 3-го типа), у которых имеются клинически значимые неврологические (гематологические, висцеральные, костные) проявления заболевания [3, 16–18, 70]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 2).**

ФЗТ обеспечивает устойчивое улучшение состояния пациентов: нормализует концентрацию гемоглобина, количество тромбоцитов; размягчает печень и селезенку (у несplenэктомированных больных); купирует костные боли, предотвращает развитие остеонекрозов и костных кризов; приводит к нормализации роста и значительно повышает качество жизни детей с БГ.

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 и отсутствием мазонных рецепторов на мембранах нейронов [15, 71, 72].

В Российской Федерации зарегистрированы 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 БГ. Разрешена с рождения. У детей с БГ начальная доза имиглюцеразы составляет:

- при 1-м типе БГ без поражения трубчатых костей скелета — 15–30 ЕД/кг на 1 введение 1 раз в 2 нед [3, 73, 74];
- при 1-м 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 нед [13, 56–60];
- при 3-м типе БГ — 60 ЕД/кг на 1 введение 1 раз в 2 нед.

Велаглюцераза альфа показана для длительного лечения детей с БГ 1-го типа с рождения. Рекомендуемая доза составляет 30–60 ЕД/кг 1 раз в 2 нед. Дозу можно корректировать индивидуально, на основании достижения ожидаемого эффекта и его сохранения, однако применение доз выше 60 ЕД/кг не изучено [3, 75–78].

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

Талиглюцераза альфа показана для лечения детей и взрослых с подтвержденным диагнозом БГ 1-го типа. Для лечения детей в возрасте от 2 до 18 лет с вис-

цералями или гематологическими проявлениями БГ. Рекомендуемая доза составляет 30–60 ЕД/кг 1 раз в 2 нед — в зависимости от клинической оценки, проведенной лечащим врачом [6, 81, 82].

Не рекомендуется ФЗТ при БГ 2-го типа в связи с отсутствием эффекта [64]. **Уровень убедительности рекомендаций — 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 [83]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

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/остеопении.

В качестве симптоматической терапии скелетных осложнений БГ 1-го типа применяют при болях местные и пероральные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и (в ряде случаев) противомикробные препараты системного действия — при вторичном инфицировании [64]. 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 ввиду отсутствия эффективности и негативного воздействия на костную ткань [1]. **Уровень убедительности рекомендаций — 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 рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

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. Проводится после стабилизации состояния пациента на фоне ФЗТ [64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Не рекомендуется проведение спленэктомии пациентам с БГ, так как после удаления селезенки клетки Гоше в основном накапливаются в печени, костях, легких [2, 17, 19, 68]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

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, отмече-

на 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 дифференциальную диагностику с остеомиелитом во избежание излишнего хирургического вмешательства [83–85]. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Пациентам с БГ рекомендовано рассмотреть проведение консультаций медицинского психолога с целью оценки психологического состояния и, при необходимости, его коррекции [32, 62]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Наличие боли, висцеральных особенностей, задержка роста и пубертата, ощущение слабости способны негативно отразиться на самооценке пациента, что может потребовать психологической помощи.

Рекомендовано пациентам с нейропатическими типами БГ проведение оценки интеллектуального развития с целью формирования рекомендаций по оптимальной коммуникации [32, 62]. **Уровень убедительности рекомендаций — 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 повышения качества жизни, сохранения возможностей выполнения повседневных функций [32, 62]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендации:

- физические упражнения средней степени нагрузки > 3 раз в неделю, здоровое питание;
- перед принятием решения о занятиях спортом необходима консультация лечащего врача для оценки возможностей пациента на основании его состояния;
- пациентам со спленомагалией 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 заниматься другими травмоопасными видами активностей [86].

ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика

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

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

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 возможно методами ДНК-диагностики. Однако с учетом курательности данного заболевания необходимо обсудить с семьей все риски и прогнозы при раннем начале терапии.

Вакцинация

Пациенты с БГ являются группой риска по развитию инфекционных заболеваний [87]. Данных о противопоказаниях для плановой вакцинации по национальному календарю прививок у пациентов с БГ без спленэктомии нет [88].

Пациентам с БГ с нарушением функции селезенки / после спленэктомии рекомендовано проводить вакцинацию в соответствии с возрастом согласно национальному календарю прививок и календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям [89]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Также проводится вакцинация против *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типа *b* и *Neisseria meningitidis*. Вакцинировать детей следует на фоне стабильного соматического состояния и проводимой терапии.

Кроме того, 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* типа *b* и *Neisseria meningitidis*) должна быть завершена за ≥ 14 дней до процедуры, если это возможно, в идеале — за 10–12 нед. 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 снижает риск тяжелых инфекций у пациентов с нарушением функции селезенки [89, 90].

Мониторинг состояния пациентов с болезнью Гоше

Ведение пациентов следует осуществлять в соответствии с рекомендациями по минимально необходимому мониторингу состояния больных при БГ 1-го типа, разработанными Объединенной международной группой по изучению БГ (International Collaborative Gaucher Group).

Пациентов с БГ до достижения возраста 18 лет наблюдают 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 ежегод-

но; при необходимости изменения дозового режима или смены препарата ФЗТ — направление в клинику, специализирующуюся на лечении 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 (MCH), определение размеров эритроцитов (MCV), 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, 12, 16, 18, 91]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Частота проведения исследования — не реже чем 1 раз в 3–6 мес или чаще по показаниям (неэффективность терапии, при изменении дозового режима ФЗТ и/или смене препарата).

Всем пациентам с БГ показано проведение биохимического анализа крови (определение активности АЛТ и АСТ, уровня общего билирубина, активности ЩФ, уровня альбумина, холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, ионизированного и общего кальция в крови, фосфора). По показаниям — определение уровня витамина B_{12} (цианокобаламина) в крови, исследование содержания фолиевой кислоты в сыворотке крови, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови [15, 32–34]. Частота проведения исследований определяется индивидуально. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано всем пациентам с БГ исследование уровня железа сыворотки крови, исследование железосвязывающей способности сыворотки (общей или насыщенной), исследование уровня ферритина в крови для оценки состояния метаболизма железа в организме [2, 64]. Частота проведения исследований определяется индивидуально. **Уровень убедительности рекомендаций — В (уровень достоверности доказательств — 3).**

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]. Частота проведения исследования определяется индивидуально. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется всем пациентам с БГ проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза): определение ПВ в крови или в плазме, определение АЧТВ и МНО для оценки функционального состояния печени и свертывающей системы крови — по показаниям [32, 40]. Частота проведения исследования определяется индивидуально. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется всем пациентам с БГ проведение УЗИ (УЗИ органов брюшной полости (комплексное)) и/или проведение МРТ печени и селезенки (МРТ органов брюшной полости) с целью определения размера/объема органов и выявления их очаговых поражений [2, 64]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).** Выбор метода прово-

дится индивидуально. Частота исследования в среднем 1 раз в 6–12 мес, а также при изменении дозировки препарата или при значительных клинических осложнениях [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, 92, 93]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

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 рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).**

Рекомендуется проведение МРТ бедренных костей (МРТ костной ткани (одна область)) и тазобедренных суставов (МРТ суставов (один сустав)) с целью оценки степени инфильтрации костного мозга и выявления очагов асептического некроза кости — по показаниям [2, 3, 18, 48, 50, 94]. Частота определяется индивидуально. Наркоз — по показаниям. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется всем пациентам с БГ проведение рентгеноденситометрии с целью выявления сниженной МПКТ [2, 15, 16, 18, 19]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 4).** 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 Lyso-Gb1 в крови [3, 15, 43]. **Уровень убедительности рекомендаций — А (уровень достоверности доказательств — 2).** 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-го типа исследование функции внешнего дыхания; проведение рентгенографии легких и/или КТ органов грудной полости; проведение доплер-эхокардиографии, электрокардиографии с целью своевременной диагностики и (при необходимости) контроля интерстициального поражения легких [32, 95]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендована консультация врача-офтальмолога с проведением офтальмоскопии всем пациентам с клиническими признаками БГ с целью диагностики поражения глаз, электроокулографии (по возможности) [58]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

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]. Частота проведения исследования определяется индивидуально. Наркоз — по показаниям. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендовано пациентам с БГ с риском кальцификации сердечных клапанов (с клиническими признаками или диагностированной БГ ЗС типа) проведение эхокар-

диографии с целью диагностики и контроля кальцификации клапанов сердца [32, 39]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

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 с целью оценки слуховой функции, в том числе в динамике [32]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется проведение эзофагогастродуоденоскопии пациентам с БГ при наличии соответствующих жалоб с целью выявления поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта [54–56]. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

Рекомендуется пациентам с нейропатическими типами БГ проведение электроэнцефалографии с видеомониторингом с целью диагностики и контроля эпилептической активности [3, 17, 19, 32, 57]. Кратность определяется индивидуально. **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

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 либо амбулаторно 1 раз в 2 нед. 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 отражены принципы мониторинга состояния пациентов при болезни Гоше.

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 занимаются 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 других отделениях — в зависимости от доминирующих симптомов заболевания.

Плановая вакцинация у пациентов с БГ проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

Показания для плановой госпитализации

1. Проведение диагностики и лечения, требующих продолжительного (дневное или круглосуточное пребывание) медицинского наблюдения и мониторинга клинико-лабораторных показателей.

Таблица. Принципы мониторинга при болезни Гоше
Table. Principles of monitoring in Gaucher disease

	Каждые 3–6 мес	Каждые 6–12 мес	При изменении дозы или смены 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, 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, исследование уровня неорганического фосфора в крови. По показаниям: определение уровня витамина В ₁₂ (цианокобаламина) в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, исследование уровня 25-ОН витамина D в крови		+	+
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		+	+
Определение содержания глюкозилсфингозина (Lyso-Gb1) в крови		+	+
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) (с определением размеров печени и селезенки)	+		+
Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (с определением размеров (объема) печени и селезенки)		+ по показаниям	+ по показаниям
Рентгенография бедренной кости или магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область) (МРТ бедренных костей)		+	+
Рентгеноденситометрия		+	+

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 др.).

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.

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.

Показания к выписке пациента из стационара

1. Отсутствие угрозы для жизни пациента и угрозы развития осложнений, требующих неотложного лечения при завершении 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.

ИСХОДЫ И ПРОГНОЗ

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

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

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявили об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

И.В. Анисимова

<https://orcid.org/0000-0003-2667-9042>

Г.В. Байдакова

<https://orcid.org/0000-0001-8806-5287>

А.А. Баранов

<https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>

Н.Т. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

О.С. Гундобина

<https://orcid.org/0000-0001-6381-0367>

Е.А. Добрынина

<https://orcid.org/0000-0002-3696-3293>

Е.Ю. Захарова

<https://orcid.org/0000-0002-2503-2477>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

Е.В. Комарова

<https://orcid.org/0000-0001-6000-5418>

С.И. Куцев

<https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

А.Е. Лаврова

<https://orcid.org/0000-0002-0447-214X>

С.В. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-2115-985X>

Г.Б. Мовисян

<https://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

Л.П. Назаренко

<https://orcid.org/0000-0002-1861-433X>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Николаева

<https://orcid.org/0000-0001-7146-7220>

Т.М. Первунина

<https://orcid.org/0000-0002-7514-2260>

Н.Л. Печатникова

<https://orcid.org/0000-0002-2445-132X>

А.С. Потапов

<https://orcid.org/0000-0003-4905-2373>

А.А. Пушков

<https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

С.А. Репина

<https://orcid.org/0000-0001-5244-3901>

К.В. Савостьянов

<https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Л.Р. Селимзянова

<https://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

О.Я. Смирнова

<https://orcid.org/0000-0002-3720-8046>

Н.С. Сметанина

<https://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

Т.В. Строкова

<https://orcid.org/0000-0002-0762-0873>

А.Н. Сурков

<https://orcid.org/0000-0002-3697-4283>

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Т.Т. Батышева

<https://orcid.org/0000-0003-0928-2131>

О.В. Быкова

<https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>

Ю.А. Климов

<https://orcid.org/0000-0001-5946-094X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение // *Клиническая онкогематология*. — 2009. — Т. 2. — № 2. — С. 196–199. [Lukina EA. Gaucher disease: up-to-date diagnostics and treatment. *Clinical Oncohematology*. 2009;2(2):196–199. (In Russ).]

2. Baldellou A, Andria G, Campbell PE, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):67–75. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1363-z>

3. Stone DL, Tayebi N, Orvisky E, et al. Glucocerebrosidase gene mutations in patients with type 2 Gaucher disease. *Hum Mutat*. 2000;15(2):181–188. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1004\(200002\)15:2<181::aid-humu7>3.0.co;2-s](https://doi.org/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;14(1):36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0336-2>
5. Краснополская К.Д. *Наследственные болезни обмена веществ. справочное пособие для врачей.* — М.: Фохат; 2005. — 364 с. [Krasnopol'skaya KD. *Nasledstvennyye bolezni obmena veshchestv*: Reference manual for doctors. Moscow: Fokhat; 2005. 364 p. (In Russ).]
6. Букина Т.М. *Биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика болезни Гоше у российских пациентов:* дис. ... канд. биол. наук. — М.; 2005. — 114 с. [(Bukina TM. *Biokhimitseskaya i molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika bolezni Goshe u rossiiskikh patsientov*. [dissertation]. Moscow; 2005. 114 p. (In Russ).]
7. 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(Suppl 1):12–18. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.24063>
8. 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. doi: <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1240391>
9. Bodamer O, Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(23-24):600–604. doi: <https://doi.org/10.1007/s10354-010-0814-1>
10. Sibille A, Eng C, Kim S, et al. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type I: clinical and therapeutic implications. *Am J Hum Genet*. 1993;52(6):1094–1101.
11. 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. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.1380030105>
12. Grabowski G. Gaucher disease and other storage disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:13–18. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2012.1.13>
13. Zimran A, Wajnrach M, Hernandez B, Pastores GM. Taliglucerase alfa: safety and efficacy across 6 clinical studies in adults and children with Gaucher disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0776-8>
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(4):467–480. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.15402>
15. Мовсисян Г.Б. *Оптимизация оказания медицинской помощи детям с болезнью Гоше в Российской Федерации:* автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2018. — 185 с. [Movsisyanyan GB. *Optimizatsiya okazaniya meditsinskoi pomoshchi detyam s boleznyu Goshe v Rossiiskoi Federatsii*. [abstract of dissertation]. Moscow; 2018. 185 p. (In Russ).]
16. Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(3):319–327. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1010514614570>
17. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004;41(4 Suppl 5):4–14. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2004.07.009>
18. Charrow J, Espilin JA, Gribble TJ, et al. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. *Arch Intern Med*. 1998;158(16):1754–1760. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.158.16.1754>
19. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):58–66. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1362-0>
20. Kaplan P, Andersson H, Kacena K, Yee J. The clinical and demographic characteristics of non-neuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(6):603–608. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.160.6.603>
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. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9055-0>
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):641–645. doi: <https://doi.org/10.1023/b:boli.0000005623.60471.51>
23. Huang W, Zhang X, Chen W. Gaucher disease: a lysosomal neurodegenerative disorder. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(7):1219–1226.
24. Tytki-Szymanska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, et al. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(4):339–346. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-009-9009-6>
25. Rosenbloom B, Weinreb N. Gaucher Disease: A Comprehensive Review. *Crit Rev Oncog*. 2013;18(3):163–175. doi: <https://doi.org/10.1615/critrevoncog.2013006060>
26. Weinthal JA. 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;172(1):39–43. doi: <https://doi.org/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. doi: <https://doi.org/10.7863/jum.2010.29.5.727>
29. Miller A, Brown LK, Pastores GM, 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. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00060.x>
30. Andrade-Campos M, Alfonso P, Irun P, et al. Diagnosis features of pediatric Gaucher. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):84. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0627-z>
31. Carubbi F, Cappellini MD, Fargion S, et al. Liver involvement in Gaucher disease: A practical review for the hepatologist and the gastroenterologist. *Dig Liver Dis*. 2020;52(4):368–373. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.01.004>
32. Hughes D, Sidransky E. Gaucher disease: Initial assessment, monitoring, and prognosis. In: *UpToDate*. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease-initial-assessment-monitoring-and-prognosis>. Accessed on December 06, 2024.
33. Giraldo P, Andrade-Campos M. Novel Management and Screening Approaches for Haematological Complications of Gaucher's Disease. *J Blood Med*. 2021;12:1045–1056. doi: <https://doi.org/10.2147/JBM.S279756>
34. Stein P, Yang R, Liu J, et al. Evaluation of high density lipoprotein as a circulating biomarker of Gaucher disease activity. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(2):429–437. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9271-7>
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. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31806451d3>
36. Mekinian A, Stirnemann J, Belmatoug N, et al. Ferritinemia during type 1 Gaucher disease: Mechanisms and progression under treatment. *Blood Cells Mol Dis*. 2012;49(1):53–57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2012.04.002>
37. Motta I, Consonni D, Stroppiano M, et al. Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and thrombocytopenia. *Sci Rep*. 2021;11(1):2594. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82296-z>
38. Regenboog M, van Kuilenburg AB, Verheij J, et al. Hyperferritinemia and iron metabolism in Gaucher disease: Potential pathophysiological implications. *Blood Rev*. 2016;30(6):431–437. doi: <https://doi.org/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;83(1):43–54. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9143-4>
40. Ioscovcich A, Fadeev D, Kenet G, et al. Thromboelastography as a Surrogate Marker of Perisurgical Hemostasis in Gaucher Disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(7):693–697. doi: <https://doi.org/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. doi: <https://doi.org/10.1080/08880010600623232>
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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.06.005>
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. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079732>
44. Murugesan V, Chuang WL, Liu J, et al. Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2016;91(11):1082–1089. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.24491>
45. Aerts JM, 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(457):7–14. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00641.x>
46. Мазырко Е.В., Ростовцев М.В., Коробкин А.В. Болезнь Гоше. Опыт рентгенодиагностики поражения скелета // *Медицинская визуализация*. — 2010. — № 2. — С. 48–53. [Mazyrko EV, Rostovtsev MV, Korobkin AV. Gaucher Disease. Radiodiagnostic Experience in the Field of Bone Pathology. *Medical Visualisation*. 2010;(2):48–53. (In Russ).]
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. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32253>
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. doi: <https://doi.org/10.1007/s00256-007-0425-0>
49. Rosenthal DI, Mayo-Smith W, Goodsitt MM, et al. Bone and bone marrow changes in Gaucher disease: evaluation with quantitative CT. *Radiology*. 1989;170(1 Pt 1):143–146. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.170.1.2909087>
50. 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. doi: <https://doi.org/10.1185/030079906X104623>
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. [Skripnikova IA, Shcheplyagina LA, Novikov VE, et al. *Vozmozhnosti kostnoy rentgenovskoi densitometrii v klinicheskoi praktike*. Moscow: FGBU “NMC TPM”; 2015. 36 p. (In Russ).]
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. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0174-0>
53. Hollak C, van Weely S, van Oers M, Aerts J. Marked elevation of plasmas chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest*. 1994;93(3):1288–1292. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117084>
54. Rizk TM, Ariganjoye RO, Alsaheed GI. Gaucher disease. Unusual presentation and mini-review. *Neurosciences (Riyadh)*. 2015;20(3):271–276. doi: <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.3.20140622>
55. Pinto F, Nassone E, Ismail M, et al. Difficulties in the Diagnosis of Gaucher Disease in a Low-Income Country: A Case Report from Mozambique. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2021;9(1). doi: <https://doi.org/10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0022>
56. Maan W, Karjoo M, Beg M. Report of Four Children with Gaucher Disease and Review of Literature. *Int J Pediatr*. 2016;4(8):2287–2293.
57. Poffenberger CN, Inati S, Tayebi N, et al. EEG abnormalities in patients with chronic neuronopathic Gaucher disease: A retrospective review. *Mol Genet Metab*. 2020;131(3):358–363. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.10.010>
58. Weinreb NJ, Goker-Alpan O, Kishnani PS, et al. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here? *Mol Genet Metab*. 2022;136(1):4–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.03.001>
59. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inher Metab Dis*. 2009;32(5):660–664. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-009-1164-2>
60. Alaei MR, Tabrizi A, Jafari N, Mozafari H. Gaucher Disease: New Expanded Classification Emphasizing Neurological Features. *Iran J Child Neurol*. 2019;13(1):7–24.
61. Altunbas G, Ercan S, Inanç IH, et al. Extensive vascular and valvular involvement in Gaucher disease. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2015;23(4):446–448. doi: <https://doi.org/10.1177/0218492313513598>
62. Kishnani PS, 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;135(2):154–162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.12.009>
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. — Т. 7. — № 2. — С. 42–53. — doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-42-53> [Movsisyan GB, Surkov AN, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV. Features of the diagnosis of Gaucher disease in children in the Russian Federation. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2020;7(2):42–53. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-2-42-53>]
64. Hughes DA, Pastores GM. Gaucher Disease. In: *GeneReviews [Internet]*. Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269>. Accessed on December 06, 2024.
65. Dinur T, Bauer P, Beetz C, et al. Gaucher Disease Diagnosis Using Lyso-Gb1 on Dry Blood Spot Samples: Time to Change the Paradigm? *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1627. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23031627>
66. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013;172(4):447–458. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1771-z>
67. van Dahl S, Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hepatosplenomegaly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):619–628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.09.001>
68. Marcucci G, Zimran A, Bembli B, et al. Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int*. 2014;95(6):477–494. doi: <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9923-y>
69. NORD. Gaucher Disease. In: *National Organization for Rare Disorders (NORD)*: Official website. Available online: <https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease>. Accessed on December 06, 2024.
70. Leonart LP, Fachi MM, Böger B, et al. A Systematic Review and Meta-analyses of Longitudinal Studies on Drug Treatments for Gaucher Disease. *Ann Pharmacother*. 2023;57(3):267–282. doi: <https://doi.org/10.1177/10600280221108443>
71. Goker-Alpan O. Optimal therapy in Gaucher disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:315–323. doi: <https://doi.org/10.2147/tcrm.s6955>
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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.09.003>
73. Глуразим: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-№(003797)-(ПГ-РУ). Дата регистрации: 24.11.2003 // *Государственный реестр лекарственных средств*: официальный сайт. [Glurazyme: drug label. Registration certificate No. ЛП-№(003797)-(ПГ-РУ). Registration date: November 24, 2003. In: *State Register of Medicines*: Official website. (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bddc9fae-e918-4ea9-8e74-b63b01d953da. Ссылка активна на 06.12.2024.
74. Weinreb NJ, 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;36(3):543–553. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-012-9528-4>
75. ВПРИВ: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-№(002738)-(ПГ-РУ). Дата регистрации: 11.07.2023 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Vpriv: drug label. Registration certificate No. ЛП-№(002738)-(ПГ-РУ). Registration date: July 11, 2023. In: *State Register of Medicines*: Official website. (In Russ.)] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=af8ba05e-dcad-4442-af95-ab4357860062. Ссылка активна на 06.12.2024.
76. Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, 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(33):166–171. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.23381>
77. 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. *Genet Med.* 2014;16(5):359–366. doi: <https://doi.org/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. Tantawy AAG, El-Beshlawy A, Marzouk I, 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. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2018;6. doi: <https://doi.org/10.1177/2326409818765564>
80. Sagara R, Ishigaki M, Otsuka M, et al. 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;16(1):502. doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02119-2>
81. Элисо: инструкция по применению. Регистрационное удостоверение № ЛП-004410. Дата регистрации: 15.08.2017 // Государственный реестр лекарственных средств: официальный сайт. [Eliso: drug label. Registration certificate No. ЛП-004410. Registration date: August 15, 2017. In: *State Register of Medicines*: Official website. (In Russ.)] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2e6257b6-268a-4db4-9b72-0b0e38030b9d. Ссылка активна на 06.12.2024.
82. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, et al. Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2015;54(1):9–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2014.10.002>
83. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):996–1013. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3734>
84. Bembi B, Ciana G, Mengel E, et al. Bone complications in children with Gaucher disease. *Br J Radiol.* 2002;75(Suppl 1):A37–A43. doi: https://doi.org/10.1259/bjr.75.suppl_1.750037
85. Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: past, present and future. *Mol Genet Metab.* 2011;104(4):438–447. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.08.004>
86. Accordant Health Services. *CVS Caremark. Exercise and Gaucher Disease.* Available online: <http://www.cvscaremarkspecialtyrx.com/patients/condition-resources-tools/lysosomal-storage-disorders/gaucher-disease/staying-healthy/exerc>. Accessed on December 06, 2024.
87. Marzouk I, Deghady A, Omar OM, Ashour RS. Hyperimmunoglobulinemia and IgG Subclass Abnormalities in Children With Gaucher Disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(7):e416–e420. doi: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001574>
88. Puri RD, Kapoor S, Kishnani PS, 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;55(2):143–153.
89. Pasternack MS. Prevention of infection in patients with impaired splenic function. In: *UpToDate.* Available online: https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-infection-in-patients-with-impaired-splenic-function?topicRef=3994&source=see_link. Accessed on December 06, 2024.
90. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):441. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18020441>
91. Сметанина Н.С. Гематологические проявления болезни Гоше // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 53–58. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-2-53-58> [Smetanina NS. Haematologic manifestations of Gaucher's disease (Review of literature). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2016;15(2):53–58. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-2-53-58>]
92. 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. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057507>
93. 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. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31812e56ff>
94. Кривенцова Н.А., Терещенко Г.В. Оценка клеточности костного мозга методом магнитно-резонансной томографии при апластической анемии у детей // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* — 2023. — Т. 22. — № 1. — С. 73–77. — doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2023-22-1-73-77>. [Kriventsova NA, Tereshchenko GV. Bone marrow cellularity assessment using magnetic resonance imaging in children with aplastic anemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2023;22(1):73–77. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2023-22-1-73-77>]
95. Gawad Tantawy AA, Moneam Adly AA, Madkour SS, Salah El-Din NY. Pulmonary manifestations in young Gaucher disease patients: Phenotype-genotype correlation and radiological findings. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(2):441–448. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.24544>

Приложение

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи-педиатры.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Врачи-гастроэнтерологи.
4. Врачи-генетики.
5. Врачи онкологи-гематологи детские.
6. Врачи-хирурги детские.
7. Врачи-неврологи.
8. Медицинские психологи.
9. Студенты медицинских вузов, интерны, ординаторы.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)
Table 1. Scale of assessment of levels of evidence for diagnostic methods (diagnostic interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
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 метаанализа
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)
Table 2. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, treatment and rehabilitation (preventive, curative, rehabilitation interventions)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе 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)
Table 3. Scale of assessment of levels of evidence for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

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

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 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 утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Статья поступила: 01.10.2024, принята к печати: 16.12.2024

The article was submitted 01.10.2024, accepted for publication 16.12.2024