

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ _____

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ ТА СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

ХВОРОБА ГОШЕ

2022

[illegible]

Вступ

Даний Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД) розроблений на основі клінічної настанови, заснованої на доказах, «Хвороба Гоше», в якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Гоше. Положення УКПМД спрямовані на створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Гоше, яка охоплює всі етапи. Заходи з профілактики, своєчасного виявлення даного захворювання та адекватного лікування дозволять суттєво поліпшити якість та зменшити витрати на медичну допомогу.

Ознайомитися з клінічною настановою «Хвороба Гоше» можна за посиланням https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.

На момент розробки даного УКПМД встановлення/підтвердження діагнозу «Хвороба Гоше» та призначення ферментної замісної терапії здійснюється у Національній дитячій спеціалізованій лікарні «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України.

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі

АПФ	–	Ангіотензин-перетворюючий фермент
ДЕРА	–	Двохенергетична рентгенівська денситометрія
ЕКГ	–	Електрокардіограма
ЕЕГ	–	Електроенцефалограма
ЗОЗ		Заклад охорони здоров'я
МГНЕ	–	Моноклональна гамопатія невідомої етіології
МКХ-10	–	Міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду
МРТ	–	Магнітно-резонансна томографія
МЩКТ	–	Мінеральна щільність кісткової тканини
НДСЛ	–	Національна дитяча спеціалізована лікарня
«ОХМАТДИТ»		«ОХМАТДИТ» МОЗ України
ТРКФ	–	Тартрат-резистентна кисла фосфатаза
УЗД	–	Ультразвукове дослідження
УКПМД		Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги
ФЗТ	–	Ферментна замісна терапія
ХГ	–	Хвороба Гоше
ЦНС	–	Центральна нервова система
ЦОЗ	–	Центр орфанних захворювань
АЕР	–	Auditory evoked potentials, слухові викликані потенціали
GBA	–	Glucocerebrosidase gene, ген глюкоцереброзидази
MIM	–	Mendelian Inheritance in Man, фенотипові маркери людини
QCSI	–	Quantitative chemical shift imaging, кількісна візуалізація хімічного зсуву

I. ПАСПОРТНА ЧАСТИНА

1.1. Діагноз: хвороба Гоше

1.2. Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

Е 75.2 Інший сфінголіпідоз

1.3. Протокол призначений для лікарів загальної практики – сімейних лікарів, лікарів терапевтів, лікарів педіатрів, лікарів гематологів дитячих, лікарів гематологів, лікарів ортопедів-травматологів, лікарів генетиків, лаборантів-генетиків, інших медичних працівників, які надають допомогу пацієнтам з хворобою Гоше.

1.4. Мета протоколу: визначення комплексу заходів з профілактики, раннього виявлення, діагностики та лікування хвороби Гоше у дітей та дорослих, координація та стандартизація медичної допомоги пацієнтам з хворобою Гоше.

1.5. Дата складання протоколу: 2022 рік.

1.6. Дата перегляду протоколу: 2027 рік.

1.7. Список та контактна інформація осіб, які брали участь у розробці протоколу

Микичак Ірина Володимирівна	заступниця Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Бухановська Тетяна Миколаївна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторнополіклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кандидат медичних наук;
Воробйова Ольга Володимирівна	провідний науковий співробітник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор (за згодою);
Голота Тетяна Вікторівна	науковий співробітник відділення неонатології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», директор центру катамнестичного спостереження державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (за згодою);
Горовенко Наталія Григорівна	член-кореспондент Національної академії медичних наук України, професор, доктор медичних наук, завідувача кафедрою лабораторної та медичної генетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика; заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);

Кирилова Людмила Григорівна	завідувачка відділення психоневрології для дітей з перинатальною патологією та орфаними захворюваннями Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор (за згодою);
Кулеша Тетяна Григорівна	голова Ради Громадської спілки «Орфанні захворювання України» (за згодою);
Ольхович Наталія Вікторівна	завідувачка лабораторією медичної генетики Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України;
Пічкур Наталія Олександрівна	провідний науковий співробітник Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Руденко Надія Миколаївна	завідувачка кафедри дитячої кардіології та кардіохірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук;
Самоненко Наталія В'ячеславівна	завідувачка Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України;
Сінчук Наталія Іванівна	доцент кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кандидат медичних наук;
Трофімов Ігор Петрович	керівник амбулаторної мобільної бригади Центру паліативної допомоги дітям міста Києва комунального некомерційного підприємства «Київська міська клінічна шкірно-венерологічна лікарня» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації) (за згодою);
Фоміна Світлана Петрівна	провідний науковий співробітник державної установи «Інститут нефрології НАМН України», доктор медичних наук, старший науковий співробітник (за згодою);
Царенко Анатолій Володимирович	завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини, Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	--

Адреса для листування:

Електронна версія документа знаходиться на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я України: <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів: <https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>.

Рецензенти

Охотнікова Олена Миколаївна	професор, доктор медичних наук, завідувачка кафедрою педіатрії № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Березенко Валентина Сергіївна	професор, доктор медичних наук, завідувачка кафедрою педіатрії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

1.8. Епідеміологічна інформація

В електронній базі Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» станом на 21.10.2021 року нараховується 75 пацієнти з хворобою Гоше: 31 дітей та 44 дорослих пацієнтів. Серед них з I-м типом – 68 осіб (25 дітей, 43 дорослих), III-м типом – 4 особи (3 дитини, 1 дорослий). II-й (нейропатичний) тип хвороби Гоше було діагностовано у 3 дітей, всі померли у перші роки життя.

Серед населення Західної та Східної Європи частота хвороби Гоше становить від 1:40 000 до 1:60 000. Нейропатичний тип ХГ зустрічається значно рідше і становить від 1:50 000 до 1:100 000 населення.

II. ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА

Хвороба Гоше (ХГ) – це спадкове панетнічне захворювання, що зазвичай виявляється в дитинстві та обумовлене дефіцитом активності лізосомального ферменту глюкоцереб्रोзидази. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом, причиною є дефіцит лізосомального ферменту кислої β -глюкозидази (глюкоцереб्रोзидази). Це призводить до накопичення субстрату, глюкозилцераміду (глюкоцереб्रोзиду), в лізосомах макрофагів та інших клітин, наприклад, остеобластів. Заповнені ліпідами «клітини Гоше» акумулюються в різних тканинах і органах, особливо в селезінці, печінці, кістковому мозку, легенях та мозку.

Загальноприйнятою є клінічна класифікація поділу захворювання на три підтипи: тип I (ненейропатичний, Каталог фенотипових маркерів людини (MIM) 230800), тип II (гострий нейропатичний, MIM 230900) та тип III (хронічний нейропатичний, MIM 23100).

Ознаки та симптоми ненейропатичної форми ХГ у дітей включають спленомегалію, гепатомегалію, тромбоцитопенію, анемію, відставання у фізичному та психологічному розвитку, затримку зросту і статевого дозрівання, остеопенію, інтенсивні болі у кістках (гострі кісткові кризи) та часті переломи. При ненейропатичній формі ХГ, що часто невірно описують як патологію дорослого віку, у більшості пацієнтів симптоми проявляються в дитинстві, а діагноз встановлюється у віці до 20 років. Ранній початок захворювання асоціюється з більш тяжким перебігом та високим ризиком появи патологічних ускладнень. У 75 % пацієнтів з наявністю симптомів, які не отримували патогенетичну терапію, спостерігався субоптимальний розвиток організму, 34-42 % з них перебувають на рівні або нижче п'ятого перцентилу по зросту. На момент постановки діагнозу у більш ніж 80 % дітей відзначається спленомегалія, гепатомегалія та патологія кісток. Серед дітей, які не отримують патогенетичного лікування, середній об'єм селезінки більш ніж в 20 разів переважає показник норми, а середній об'єм печінки – в два рази більший за нормальний розмір органу, характерний для дітей даного віку і ваги. У ~ 60 % підлітків з нелікованою ХГ спостерігається затримка статевого розвитку. Анемія та легка або помірна тромбоцитопенія, асоційовані з гіперспленією, присутні приблизно у 40 % дітей. Анемія є

однією з основних причин втоми, а тромбоцитопенія збільшує схильність до появи кровотеч (в тому числі – частих носових кровотеч) та синців.

Патологія кісток спричинена накопиченням клітин Гоше в кістковому мозку, глюкоцереб्रोциду в остеобластах та, згідно з однією з теорій – дією цитокінів, що виробляються цими клітинами. На момент постановки діагнозу, у приблизно 80% дітей з ХГ наявний щонайменше один з відомих типів кісткової патології. Деякі діти страждають на хронічний біль у кістках та/або кісткові кризи (гострий початок, тривалі напади болю, що має тупий характер спочатку і надалі стає нестерпним; зазвичай передують появі остеонекрозу та переломів). Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), маса та товщина кортикального шару зазвичай аномально низькі.

ХГ типів II та III має подібний патогенез, що відрізняється, головним чином, за ступенем неврологічної дегенерації – швидкий/гострий перебіг характерний для типу II, хронічний/підгострий – для типу III. Гостра нейропатична ХГ (тип II) зустрічається дуже рідко (1:500000 – 1:100000) та є панетнічною. Хворі діти можуть бути здоровими при народженні, але до 2-річного віку (часто набагато раніше) проявляються системні та неврологічні ознаки патології, які стрімко нарастають. Більшість дітей помирає в малечому віці, деякі – внутрішньоутробно, інші – через декілька років після народження.

ХГ типу III проявляється в ранньому дитинстві, часто має симптоми подібні до типу I та повільно прогресуючий перебіг, що часто призводить до летального наслідку на другому та третьому десятиріччі життя. Такі неврологічні ознаки, як горизонтальна окуломоторна апраксія, порушення погляду по вертикальній лінії, аномально повільне стеження за об'єктом та конвергентна косоокість зазвичай проявляються у ранньому дитинстві, але можуть також з'являтися і пізніше. Для ХГ типу III була розроблена шкала оцінки тяжкості захворювання і виділено щонайменше три підтипи.

У пацієнтів з підтипом IIIa спостерігається прогресуюча неврологічна патологія з міоклонусом та деменцією.

Хворі з підтипом IIIb мають значні вісцеральні та скелетні ураження, подібні до симптомів типу I з тяжким перебігом, з наявністю неврологічних ознак (переважно горизонтальний над'ядерний параліч погляду), що можуть з'являтися до або після появи соматичних ознак та симптомів. Кісткова патологія зазвичай представлена у вигляді деформацій грудної клітки та вираженого кіфосколиозу без супутнього кісткового болю чи кісткових кризів.

Підтип IIIc ХГ характеризується різноманітними неврологічними ознаками (включаючи гідроцефалію), помутнінням рогівки, кальцифікацією аорти і серцевих клапанів, що призводить до хронічної серцевої недостатності та аритмій.

III. ОСНОВНА ЧАСТИНА

3.1. ПЕРВИННА МЕДИЧНА ДОПОМОГА

1. Профілактика

Положення протоколу

Попередження народження дітей з ХГ полягає у проведенні медико-генетичного консультування з подальшою преконцепційною підготовкою та/або пренатальною діагностикою у сім'ях групи високого ризику захворювання.

Обґрунтування

Відсутні докази щодо специфічної профілактики ХГ, але раннє виявлення та лікування ХГ позитивно впливає на перебіг захворювання.

При ХГ виявлення гетерозиготних носіїв мутації в гені глюкоцереб्रोзидази є дуже важливим, оскільки під час вагітності від двох батьків – гетерозиготних носіїв ризик народження хворої дитини становить 25%.

Необхідні дії

Виявляти групи спостереження – особи, в родинях яких є пацієнти з підтвердженим діагнозом ХГ, з метою раннього виявлення та лікування захворювання.

Скерувувати осіб, які мають ризик народження дітей з ХГ, на медико-генетичне консультування та пренатальну діагностику ХГ.

2. Діагностика

Положення протоколу

Діагностичні заходи спрямовуються на раннє виявлення лікарем загальної практики – сімейним лікарем, педіатром або терапевтом ознак ХГ та направлення пацієнта до ЗОЗ, визначеного для надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ, з метою встановлення діагнозу і призначення спеціального лікування.

Обґрунтування

В анамнезі хвороби спостерігаються здуття та дискомфорт в животі, раннє насичення їжею, втома, тенденція до появи кровотеч і синців, сповільнений або загальмований розвиток дитини, болі в кістках, незадовільна успішність в школі.

Сімейний анамнез повинен включати інформацію про наявність рідних братів чи сестер з ХГ, кровне споріднення, етнічну приналежність, дані щодо близьких родичів зі спленомегалією, проведеною спленектомією, наявністю патологій, споріднених з ХГ – ранньої появи симптомів, подібних до хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Збір анамнезу та фізикальне обстеження, при цьому оцінити наявність типових симптомів та синдромів, характерних для ХГ (див. п. 4.1 розділу IV).

Скерувати пацієнта з підозрою щодо ХГ на консультацію до ЗОЗ, визначеного для надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ.

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне лікування пацієнтів з ХГ типу I та III здійснюється за допомогою ферментної замісної терапії (ФЗТ). Дозу підбирають індивідуально відповідно до клінічного статусу пацієнта та його молекулярно-генетичних показників. За необхідності призначається симптоматичне лікування. При ХГ типу II призначають підтримуюче лікування.

Призначення ФЗТ здійснюється у ЗОЗ, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ.

Обґрунтування

Основним та ефективним методом лікування ХГ є ФЗТ, яка проводиться позитивно.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій спеціалістів, в тому числі проведення ФЗТ, та надавати інформацію щодо захворювання на основі пам'ятки для пацієнта з ХГ (Додаток).

4. Подальше спостереження

Положення протоколу

Пацієнту під час спеціального лікування та подальшого спостереження надається симптоматичне лікування, спрямоване на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя, при необхідності пацієнт скеровується в ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу.

Обґрунтування

Існують докази, що переривання у ФЗТ може не тільки призводити до відновлення клінічної симптоматики хвороби, але й до зниження ефекту лікування при відновленні ФЗТ.

Частота проведення обстеження та дозування залежать від відповіді на ФЗТ.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о).

Погодити інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (вкладний листок до облікової форми № 025/о).

Скерувати на планове обстеження 1 раз на 6 місяців (див. п. 4.7 розділу IV).

Взаємодіяти зі спеціалістом ЗОЗ, визначеного для надання медичної

допомоги пацієнтам з ХГ, обмінюватись медичною інформацією щодо стану пацієнтів.

3.2. СПЕЦІАЛІЗОВАНА МЕДИЧНА ДОПОМОГА

1. Профілактика

Положення протоколу

Попередження народження дітей з ХГ полягає у проведенні медико-генетичного консультування з подальшою прекоцепційною підготовкою та/або пренатальною діагностикою у сім'ях групи високого ризику захворювання.

Обґрунтування

Відсутні докази щодо специфічної профілактики ХГ, але раннє виявлення та лікування ХГ позитивно впливає на перебіг захворювання.

При ХГ виявлення гетерозиготних носіїв цієї мутації є дуже важливим, оскільки під час вагітності від двох батьків – гетерозиготних носіїв ризик народження хворої дитини становить 25%.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Виявляти групи спостереження – особи, в родинях яких є пацієнти з підтвердженим діагнозом ХГ, з метою раннього виявлення та лікування захворювання.

Скеровувати осіб, які мають ризик народження дітей з ХГ, на медико-генетичне консультування та пренатальну діагностику ХГ.

2. Діагностика

Положення протоколу

Діагноз ХГ встановлюється на підставі виявлення дефіциту активності лізосомального ферменту глюкоцереброзидази у лейкоцитах крові та фібробластах шкіри.

Допускається вимірювання активності глюкоцереброзидази у сухій плямі крові на відповідних тест-бланках в якості скринінг-методу, що потребує підтверджуючої діагностики.

Діагноз ХГ встановлюється у ЗОЗ, визначеного для надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ.

Обґрунтування

Зважаючи на значний клінічний поліморфізм ХГ, економічно доцільним є проведення попереднього скринінгу пацієнтів з підозрою на ХГ, що передбачає вимірювання активності глюкоцереброзидази у сухих плямах крові. Результати тесту не можуть слугувати підтверджуючими діагноз ХГ, і потребують додаткової перевірки дефіциту активності ферменту у лейкоцитах крові та фібробластах шкіри.

Остаточний діагноз ХГ встановлюється після визначення рівня активності глюкоцереброзидази у лейкоцитах, фібробластах та/або проведення молекулярного аналізу гену.

Вимірювання активності хітотриозидази є допоміжним тестом під час діагностики ХГ, проте він не може слугувати основним, оскільки значна частина населення є носіями аллелей, що призводять до природної низької активності цього ферменту. Також, активність хітотриозидази є важливим маркером успішності лікування ХГ, якщо у пацієнта відсутні мутації, що призводять до природної низької активності цього ферменту.

Молекулярний аналіз гену глюкоцереброзидази (GBA) рекомендовано проводити кожній дитині з підтвердженням діагнозом ХГ (зокрема, після діагностики хворих з відсутністю симптомів за допомогою ферментного аналізу), щоб допомогти відрізнити ненеуропатичну форму (тип I) захворювання від хронічної нейропатичної (тип III), які можуть мати однаковий клінічний перебіг в ранньому дитинстві.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Збір анамнезу (втрата маси тіла чи недостатнє її збільшення, знижена фізична активність, втома, депресія, часті носові кровотечі чи кровоточивість ясен, біль чи дискомфорт у животі, біль у кістках, крихкість кісток, що проявляється патологічними переломами) та фізикальне обстеження, при цьому необхідно оцінити наявність типових симптомів та синдромів, характерних для ХГ (див. п. 4.1 розділу IV).

Лабораторні методи обстеження:

визначення ферментної активності глюкоцереброзидази у лейкоцитах крові або фібробластах шкіри;

визначення ферментної активності хітотриозидази в плазмі крові;

ДНК обстеження для виявлення мутації в гені GBA;

розгорнутий аналіз крові: рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів;

біохімічний аналіз крові: рівень ліпідів, холестерину, протромбіновий час, рівень імуноглобулінів, АПФ, ТРКФ, рівень феритину.

Інструментальні методи дослідження:

УЗД/МРТ селезінки та печінки;

рентгенографія/МРТ поперекового відділу хребта та стегнових кісток.

Скерувати пацієнта на консультацію до фахівців моніторингового супроводу пацієнтів з лізосомними та іншими рідкісними хворобами ЗОЗ, визначеного для надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ.

Бажані:

Визначити ферментну активність глюкоцереброзидази у сухих плямах крові. Якщо активність ферменту нижча за нижній граничний показник норми – необхідно додатково виконати визначення ферментної активності чи провести ДНК діагностику.

3. Лікування

Положення протоколу

Спеціальне лікування пацієнтів з ХГ типу I та III здійснюється за допомогою ФЗТ. Дозу підбирають індивідуально, відповідно до ступеня тяжкості пацієнта та його молекулярно-генетичних показників. При ХГ типу

II призначають симптоматичне підтримуюче лікування.

Призначення ФЗТ пацієнтам з ХГ здійснюється комісійно в установленому порядку згідно з Наказами МОЗ України № 683 від 19.10.2015 р. та №50 від 05.02.2015 р.

Батьки пацієнтів або законні представники та пацієнти віком 14 років і старші, яким рекомендована ФЗТ, мають бути поінформовані щодо особливостей призначеного лікування та необхідності дотримання режиму введення препарату.

Існують критерії включення та виключення пацієнтів з лікування за допомогою ФЗТ (див. п. 4.8 та 4.9 розділу IV).

Симптоматичне лікування включає фізіотерапевтичні методи, ортопедичні, хірургічні втручання.

Обґрунтування

Основним та ефективним методом лікування ХГ є ФЗТ, яка має показання для використання в якості постійної позитивної терапії хворих з підтвердженим діагнозом ХГ I та III типу. Лікування слід призначати тільки за наявності симптомів та ознак хвороби.

Відсутні докази того, що ФЗТ навіть у високих дозах здатна попередити або сповільнити прогресування неврологічної патології серед пацієнтів з ХГ типу II чи III. При типі II не рекомендується призначення ФЗТ. В таких випадках ведення хвороби полягає у застосуванні симптоматичного підтримуючого лікування. У пацієнтів з II типом ХГ часткова спленектомія (хірургічна або шляхом тромбоемболії) може полегшити деякі симптоми. Для дітей з III типом захворювання з метою корекції тяжких вісцеральних проявів рекомендовано призначення ФЗТ у стандартній дозі.

Необхідні дії

Обов'язкові:

ФЗТ призначається пацієнтам, які відповідають критеріям включення для проведення ФЗТ (див. п. 4.8 розділу IV).

Батьки пацієнтів або законні представники та пацієнти віком 14 років і старші, яким рекомендована ФЗТ, підписують інформовану згоду у двох екземплярах (вкладний листок до облікової форми № 025/о).

Пацієнтам, які відповідають критеріям виключення, не призначається або припиняється ФЗТ (див. п. 4.9 розділу IV).

Пацієнтам, які отримують ФЗТ, кожні 6 місяців проводиться оцінка ефективності лікування згідно з критеріями, наведеними у п. 4.12 розділу IV

Призначається симптоматичне лікування із залученням фізіотерапевтичних методів, ортопедичних, хірургічних втручань відповідно до наявних розладів.

Бажані:

Пацієнти з ХГ типу III з хронічним неврологічним синдромом та прогресуючим перебігом при низькій ефективності проведення ФЗТ можуть розглядатися як кандидати на проведення трансплантації стовбурових клітин.

4. Госпіталізація

Положення протоколу

Госпіталізація здійснюється:

пацієнтам з підтвердженим діагнозом ХГ для проведення початкової оцінки клінічного стану терміном до 3-х тижнів;

пацієнтам з ХГ для проведення початкового курсу ФЗТ (в умовах стаціонару НДСЛ «Охматдит»);

пацієнтам з ХГ та соматичними розладами у відділення 3ОЗ відповідного профілю.

Подальше проведення ФЗТ можливо в стаціонарі або денному стаціонарі 3ОЗ за місцем проживання.

Обґрунтування

Рішення щодо ФЗТ приймається відповідно до критеріїв включення/виключення (див. п. 4.8 та п.4.9 розділу IV).

Необхідні дії

При плановій госпіталізації заповнюється відповідна медична документація:

направлення на госпіталізацію;

витяг з медичної карти хворого (форма 027/о) із зазначенням діагнозу, результатів проведеного лікування та обстеження.

5. Подальше спостереження

Положення протоколу

Пацієнти з ХГ позитивно потребують спостереження, під час якого здійснюється періодична оцінка ефективності лікування та стану пацієнта з метою призначення симптоматичного лікування, спрямованого на корекцію патологічних симптомів з боку органів і систем, лікування інших захворювань і підтримку якості життя.

Обґрунтування

Регулярна оцінка ефективності ФЗТ є необхідною, оскільки динаміка змін в організмі хворого при проведенні специфічного лікування може потребувати корекції дози, а в деяких випадках і відміни ФЗТ.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та відображення в ній заходів із спостереження, згідно з планом (див. п. 4.7 розділу IV).

Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).

Проводити планове обстеження 1 раз на 6 місяців (див. п. 4.7 розділу IV).

При зверненні до лікаря загальної практики – сімейного лікаря, педіатра або терапевта забезпечити підтримку надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ.

IV. ОПИС ЕТАПІВ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Діагностика

4.1. Симптоми, характерні для ХГ:

спленомегалія;
гепатомегалія;
тромбоцитопенія, часті кровотечі, синці;
анемія;
кісткова деформація по типу колб Ерленмейера;
інфільтрація кісткового мозку клітинами Гоше;
затримка зросту (< 5 перцентиля, від 5 до 25 перцентиль);
кісткові болі, патологічні переломи;
остеопенія, остеонекроз.

4.2. Мінімально-необхідні обстеження для диференціальної діагностики хвороби Гоше:

Огляд спеціаліста та збір анамнезу (наявність в родині родичів з ХГ, втрата маси тіла чи повільне її збільшення, знижена фізична активність, втома, депресія, часті носові кровотечі чи кровоточивість ясен, біль чи дискомфорт у животі, кістковий біль, крихкість кісток, що проявляється у патологічних переломах).

Волюметричне УЗД чи МРТ-обстеження органів черевної порожнини (для виявлення гепатомегалії чи спленомегалії).

Рентгенографія в передньо-стегновій проекції стегнової кістки та шийки стегна, рентгенографія хребта в латеральній позиції (для виявлення зміни у кістках, характерних для ХГ).

МРТ-обстеження нижніх кінцівок або поперекового відділу хребта, стегна та шийки стегна, гомілкової і плечової кістки (для виявлення кісткових проявів, характерних для ХГ).

КТ-обстеження легень при наявності респіраторних проблем (може допомогти виявити інфільтрацію легені клітинами Гоше).

Огляд невролога (для визначення проявів нейропатичної форми ХГ).

4.3. Мінімально-необхідні біохімічні тести для диференціальної діагностики хвороби Гоше:

Визначення рівня гемоглобіну (визначається наявність та ступінь анемії).

Визначення кількості тромбоцитів (визначається наявність та ступінь тромбоцитопенії).

Визначення рівня ангіотензин-перетворюючого ферменту (може бути підвищеним при ХГ).

Визначення тартрат-резистентної кислої фосфатази (може бути підвищена при ХГ).

Визначення рівня феритину (може бути підвищений при ХГ).

Визначення рівня ліпідів, особливо холестерину високої щільності (може бути низьким при ХГ).

Визначення протромбінового та тромбoplastинового часу (можуть бути високими при ХГ).

Морфологічні дослідження біоптату кісткового мозку (дозволяють виявити клітини Гоше. Проте, відсутність цих клітин не є критерієм виключення захворювання. Також, слід враховувати можливу присутність псевдоклітин Гоше, що може призвести до постановки невірної діагнозу).

4.4. Верифікація діагнозу

За підозри на ХГ для встановлення остаточного діагнозу слід провести наступні дослідження:

Вимірювання активності глюкоцереброзидази у сухих плямах крові як скринінг-методу, який дозволяє зменшити строки діагностики ХГ.

Вимірювання активності глюкоцереброзидази у лейкоцитах крові, який є високоточним методом, що дозволяє встановити діагноз ХГ.

Вимірювання активності хітотриозидази є допоміжним тестом при діагностиці ХГ, оскільки значна частка населення є носіями аллелей, що призводять до низької активності цього ферменту. Крім того, активність хітотриозидази є важливим маркером успішності лікування ХГ.

Молекулярно-генетична діагностика з метою виявлення мутацій в гені глюкоцереброзидази.

4.5. Критерії клінічної класифікації ступеня тяжкості хвороби Гоше типу I у дорослих

Таблиця 1. Дорослі з хворобою Гоше типу I: критерії клінічної класифікації

Ступінь тяжкості	Легка	Помірна	Тяжка
		Принаймні один з наступних, але не тяжких, критеріїв	Один з наступних критеріїв
Терапія	Динамічне спостереження	30 Од/кг/2 тижні в/в*	60 Од/кг/2 тижні в/в*
Гемоглобін (г/л)	>100	>80-х-<100	<80
Тромбоцити (мм ³)	>100,000	50,000-100,000	<50,000
Розмір печінки (MN**) (волюметрична МРТ чи КТ)	<1,25	1,25-2,5	>2,5
Розмір селезінки (MN**) (волюметрична МРТ чи КТ)	<5	5-15	>15
Ураження скелета		Біль в кістках	Хронічний біль в

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) (переважний метод візуалізації)***	Нормальне/незначне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	кістках Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ Кістковий криз
Двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (ДЕРА)	Легка форма остеопенії (МЦКТ: Z-показник не гірше -1,5 SD)	Помірна форма остеопенії (МЦКТ: Z-показник від -1,5 до -2,5 SD)	Остеопороз (МЦКТ: Z-показник гірше -2,5 SD) криз
Оглядова рентгенографія	Деформація кістки за типом конічної колби Ерленмейера	Безсимптомні ділянки аваскулярного некрозу	Аваскулярний некроз (АН) Патологічні переломи Заміна суглоба(-ів)
Кістковий мозок фракція жиру (F_f) ²³ Метод: KBXЗ****	$F_f > 23\%$ (популяція здорових осіб: $27\% < F_f < 55\%$)	$F_f < 23\%$	$F_f < 23\%$
Хіглотриозидаза*** **	$< 15,000$ (або $< 7,500$ у носіїв хітомутації)	$> 15,000$ (або $> 7,500$ у носіїв хітомутації)	$> 15,000$ (або $7,500$ у носіїв хітомутації)

* Міжнародно визнані дози одиниця

** MN: дорівнює нормальному розміру.

*** Ураження скелета за оцінкою МРТ:

**** KBXЗ: кількісна візуалізація хімічних зсувів

4.6. Критерії клінічної класифікації ступеня тяжкості хвороби Гоше типу I у дітей

Таблиця 2. Діти (до 18 років) із хворобою Гоше типу I: додаткові критерії для клінічної класифікації

Тяжкість	Без проявів хвороби	З проявами хвороби	
		Помірна	Тяжка
Терапія	динамічне спостереження*	60 Од/кг***	60 Од/кг***
Гемоглобін (г/л)	> 100	На 20 г/л нижче від нижньої межі вікової норми	Більше ніж на 30 г/л нижче від нижньої межі вікової норми
Тромбоцити (/мм ³)	$> 100,000$	50,000-100,000	$< 50,000$

Розмір печінки MN**	<1,25	1,25-2,5	>2,5
Розмір селезінки MN**	<5	5-15	>15
Ураження скелета			
Симптоми	-	-	(Хронічний) біль у кістках, кістковий криз (зазвичай неправильно діагностується як остеомієліт)
Оглядова рентгенографія	Деформація кістки за типом конічної колби Ерленмейера	Безсимптомні ділянки аваскулярного некрозу	Аваскулярний некроз (АВН) Патологічні переломи Заміна суглоба(-ів)
Магнітно-резонансна томографія (МРТ) (4-6 років)	Нормальне/незначне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ Кістковий криз
Двохенергетична рентгеновська абсорбціометрія (ДЕРА) (від 4 років, особливо в період статевого дозрівання***)	Легка форма остеопенії (МЩКТ: Z-показник не гірше -1,5 SD)	Помірна форма остеопенії (МЩКТ: Z-показник від -1,5 до -2,5 SD)	Остеопороз (МЩКТ: Z-показник гірше -2,5 SD)
Ріст		Помірне уповільнення росту нижче -1 /вище -2 SD ^{o***}	Серйозне уповільнення росту вище -2 SD ^{o***}
Хіглотриозидаз a°	<15,000 (або <7,500 у носіїв хітомутації)	>15,000 (або 7,500 у носіїв хітомутації)	>15,000 (або 7,500 у носіїв хітомутації)

* оскільки критерії відшкодування в даний час не дозволяють лікування в цих випадках

** MN: Дорівнює нормальному розміру

*** оскільки збільшення маси кісткової тканини за допомогою ФЗТ є найбільш ефективним у молодих пацієнтів, що передбачає створення терапевтичного вікна для найкращої ефективності у дітей при застосуванні високодозової терапії в цей критичний період, коли зростає пікова мінеральна щільність кісткової тканини.

^{o***} SD: стандартні відхилення від середнього зросту батьків (дівчата = зріст батька - 13 + зріст матері/2; хлопчики = зріст батька + зріст матері +13 см/2)

4.7. Подальше спостереження

Таблиця 3. Мінімальні рекомендації до оцінки стану здоров'я дітей з не нейропатичною формою хвороби Гоше

Обстеження		Усі пацієнти при первинном у огляді ^a	Пацієнти з відсутністю симптомів, що не отримують ферментну замісну терапію		Пацієнти, що отримують ферментну замісну терапію, але ще не досягли терапевтичних цілей		Пацієнти, що отримують ферментну замісну терапію та вже досягли терапевтичних цілей		На момент зміни дозування або суттєвих клінічних ускладнень
			Кожні 12 місяців	Кожні 24 місяці	Кожні 6 місяців	Кожні 12 місяців	Кожні 6-12 місяців	Кожні 12-24 місяців	
	Медичний огляд, в тому числі оцінка розвитку (зріст, маса тіла)	X	X		X		X		X
Показники крові	Гемоглобін	X	X		X		X		X
	Тромбоцити	X	X		X		X		X
	Протромбіновий час та частковий тромбoplastиновий час у хворих з кровотечами	X			X		X		X
Біохімічні показники	Хітотриозидаза/CCL18 / ТРКФ/АПФ	X	X		X		X		X
Внутрішні органи	Об'єм селезінки ^b	X	X		X		X		
	Об'єм печінки ^b	X	X		X		X		
Скелет	МРТ (Т1-зважене зображення хребта; Т1-зважене зображення голови та стегнової кістки)	X		X		X		X	

	ДЕРА (Z-показник хребта та всього тіла)	X	X			X ^B	X		
Біль		X	X		X		X		
Якість життя	SF-36 ^d , PedsQL [65] чи KidscreenR [58]	X	X		X		X		

а. Для параметрів оцінки, що знаходяться в межах норми під час початкового дослідження, повторну оцінку через 6 місяців проводити не треба.

б. Розміри селезінки та печінки бажано визначати за допомогою МРТ. УЗД можна використовувати за відсутності МРТ або для отримання приблизних результатів.

в. Кожного року до досягнення показників норми; потім для хворих, які отримують лікування, дослідження виконують кожні 3 роки. Необхідно порівнювати результати з відповідними значенням норми для віку та статі пацієнта.

г. Коротка форма опитувальника стану здоров'я (SF-36) має обмежене застосування у маленьких дітей.

Лікування ХГ

4.8. Показання до початку ферментної замісної терапії у дітей з наявністю симптомів

Наявність одного або більше з наступних критеріїв:

встановлення діагнозу хвороби з наявністю симптомів до 18-річного віку

тяжка анемія ($Hb < 8$ мг/дл)

тяжка тромбоцитопенія (< 60000 клітин/мл)

лейкоцити < 3000 клітин/мл

симптомна патологія кісток (кісткові кризи та остеонекроз в анамнезі)

активна патологія кісток (може бути асимптомною)

зниження швидкості росту та/або затримка росту

затримка статевого дозрівання

наявність рідних братів чи сестер з тяжким перебігом захворювання, що потребують призначення ФЗТ

генотип, що викликає тяжкий перебіг захворювання (наприклад, наявність мутацій L444P чи D409H)

зріст < 5 -го перцентиліа або суттєве зменшення швидкості росту

Z-показник мінеральної щільності кісткової тканини нижче 2,0

об'єм селезінки $> 2,0$ MN, об'єм печінки $> 2,0$ MN

4.9. Критерії виключення (припинення) ферментної замісної терапії

Критерії виключення з програми лікування ферментною замісною терапією при хворобі Гоше:

Хвороба Гоше, тип II (гострий нейропатичний тип);

Тяжкі побічні ефекти, пов'язані з введенням препарату, що унеможливають проведення ФЗТ (дуже рідко зустрічаються, зазвичай ФЗТ при хворобі Гоше добре переноситься пацієнтами);

Відсутність клінічного ефекту від ФЗТ у зв'язку із систематичним порушенням режиму лікування та контролю ефективності.

Наявність іншого захворювання, що, як обґрунтовано вважається, погіршить відповідь на терапію.

4.10. Критерії оцінки ефективності ферментної замісної терапії

Визначенням ефективного лікування є зменшення або відсутність прогресування активності хвороби, про що свідчить стабілізація клінічного стану, пов'язана зі зменшенням симптомів, які спостерігались на початку лікування (див. п. 4.13 розділу IV).

Оцінка ефективності ФЗТ проводиться не раніше, ніж через 6 місяців з моменту початку, за умови дотримання рекомендованої лікуючим лікарем схеми лікування та дози препарату.

Оцінка ефективності ФЗТ проводиться в НДСЛ «Охматдит» не рідше, ніж двічі на рік та в ЗОЗ, визначеного для надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ, де здійснюється проведення ФЗТ, під час проведення внутрішньовенних інфузій.

4.11. Терапевтичні цілі ФЗТ

Анемія	Дорослі: покращені значення Нб, тобто рівні Нб >100 г/л, досягнуті до 1-2-го року ФЗТ Діти: покращені значення Нб, тобто рівні Нб >110 г/л, досягнуті до 1-2-го року ФЗТ
Тромбоцитопенія	<u>Пацієнти, які перенесли спленектомію:</u> Дорослі: >100 000/мм ³ до 1-го року ФЗТ <u>Інтактна селезінка:</u> Початкове значення >60 000/мм ³ : Дорослі: збільшення в 1,5-2 рази до 1-го року; >100 000/мм ³ до 2-го року ФЗТ Діти: ті самі Початкове значення <60 000/мм ³ : Дорослі: збільшення в 1,5 рази до 1-го року; подвоєння до 2-го року ФЗТ Діти: ті самі
Гепатомегалія	Дорослі: знизити обсяг печінки на 20-30% до 1-2-го року і на 30-40% до 3-5-го року ФЗТ; підтримувати обсяг печінки в 1,25 рази нижче норми Діти: ті самі
Спленомегалія	Дорослі: знизити обсяг на 30-50% до 1-го року і на 50-60% до 2-3-го року ФЗТ; підтримувати обсяг селезінки у 5 разів нижче норми Діти: ті самі; усунути гіперспленізм
Кісткова тканина	Дорослі: - KBX3 F _T >23 % та/або - зменшення показника ВМВ (за результатом МРТ) щонайменше на 3 бали після 5 років ФЗТ у пацієнтів з помірно вираженою хворобою та/або знімок ДЕРА: Z-показник МЩКТ <2,5 Діти: - збільшення МЩКТ до 2-го року ФЗТ. Досягти нормальної чи ідеальної пікової скелетної маси
Ріст організму	Діти: досягти належного зросту згідно з популяційними нормами протягом 3 років лікування; Досягти нормального початку статевої зрілості
Активність хітотриозидази:	Дорослі: <15,000 або <7,500 у носіїв хітомутації Діти: ті самі

4.12. Стабілізація пацієнтів на ФЗТ

Анемія	Дорослі: зміна $<0,5$ г/дл (5 г/л) протягом останніх шести місяців ФЗТ Видалена або інтактна селезінка:
Тромбоцитопенія	Дорослі: стан залишається стабільним протягом останніх 12 місяців ФЗТ за трьома визначеннями поспіль
Гепатомегалія	зміна менш ніж на 15% протягом останніх 12 місяців
Спленомегалія	зміна менш ніж на 15% протягом останніх 12 місяців
Кісткова тканина	KBX3: -зміна менш ніж на 5% за двома визначеннями поспіль або досягнуте покращення показника ВМВ (за результатом МРТ) зберігається або відсутність змін в хребетному стовпі -знімок ДЕРА: Z-показник МЦКТ $<2,5$ SD
Активність хітотриозидази:	$\leq 20\%$ зміни в останні 12 місяців ФЗТ (принаймні 2 вимірювання поспіль)

4.13. Ферментна замісна терапія

Таблиця 4. Дорослі із хворобою Гоше типу I: рекомендації щодо лікування в рамках ферментної замісної терапії (ФЗТ)

Тяжкий ступінь (див. Таблиця 1)	
<u>Можливе коригування дози</u> Поступове підвищення дози на 30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно. Краще 1 раз на 2 тижні	<u>Умови</u> - Відсутність покращень через 6 місяців після проведення ФЗТ (кожні 2 тижні внутрішньовенно) для некісткових захворювань - Відсутність значних покращень відсоткового вмісту жиру у кістковому мозку (оцінка QCSI -кількісна візуалізація хімічних зсувів) через 12 місяців після проведення ФЗТ. У пацієнтів, у яких початковий відсотковий вміст жиру становить менше 23 %, цей показник має підвищитись таким чином, щоб принаймні перевищити зазначений рівень. Якщо початкове значення вже є вищим від 23 %, менше підвищення або стабілізація можуть вважатись достатніми. - Відсутність зниження хітотриозидази або зниження її менше 15 % через 12 місяців після проведення ФЗТ.
Поступове зниження дози на 30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно або менш часті інфузії: та сама доза кожні 3 тижні протягом 2-3 років, згодом та сама доза та 4 тижні)	- Через 6-12 місяців після оцінювання у пацієнтів, що не мають тяжких кісткових захворювань, із помітним покращенням гематологічних параметрів і гепатоспленомегалії (КТ або МРТ) - У випадках тяжких кісткових захворювань через 5 років і пізніше, якщо під час діагностичного сканування виключили будь-які подальші ускладнення або було виявлено наявність значних уражень кісткової тканини
<u>Бісфосфонати</u>	Призначення бісфосфонатів внутрішньовенно рекомендується після першого року проведення ФЗТ при тяжких ураженнях кісткової тканини.
Помірний ступінь (див. Таблиця 1).	
<u>Можливе коригування дози</u> Поступове підвищення дози на 30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно	<u>Умови</u> - Відсутність покращень через 6 місяців після проведення ФЗТ (кожні 2 тижні внутрішньовенно) для некісткових захворювань - Відсутність значних покращень відсоткового вмісту жиру у кістковому мозку (оцінка QCSI) через 12 місяців після проведення ФЗТ. У пацієнтів, у яких початковий відсотковий вміст жиру становить менше 23 %, цей показник має підвищитись таким чином, щоб принаймні перевищити зазначений рівень. Якщо початкове значення вже є вищим від 23 %, менше підвищення або стабілізація можуть вважатись достатніми.
Легкий ступінь (див. Таблиця 1). ФЗТ не проводиться, але ретельний моніторинг є ключовим.	

Таблиця 5. Діти (до 18 років) із хворобою Гоше: рекомендації щодо лікування

Ненейропатичні форми у дітей	ТІЖ, ЩО І ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ, із наступними змінами:
Тяжкий ступінь	
60 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно	Для коригування загального важкого уповільнення темпів зростання
Гострі нейропатичні форми	
Існує узгоджена думка щодо відсутності ефективності в лікуванні цієї групи, за винятком, симптоматичної терапії.	ФЗТ є безуспішним методом лікування неврологічної недостатності, яка трапляється при гострій нейропатичній формі хвороби Гоше.
Хронічні нейропатичні форми	
60 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно у якості довгострокової тривалої терапії Трансплантація стовбурових клітин із проведенням/без проведення ФЗТ	ФЗТ є ефективним і безпечним методом лікування не неврологічних симптомів при хронічній нейропатичній формі. Ефект ФЗТ на неврологічні симптоми незрозумілий.

Таблиця 6. Дорослі/діти: додаткові клінічні критерії важкого ураження, що потребують терапії у високих дозах

Початкове дозування*	Найвищий ризик 60 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно
Критерії ризику	Наявність одного або кількох із наступних симптомів: ● Симптоматичні захворювання скелету ● Чітке порушення якості життя через хворобу Гоше ● Захворювання серця і легенів, включаючи легеневу гіпертензію ● Посттрансфузійна залежність ● Тяжкі захворювання печінки - Фіброз (ультрасонографія, комп'ютерна томографія, МРТ) - Портальна гіпертензія ● Тяжкі захворювання селезінки - Повторювані й обширні інфаркти - Механічний дискомфорт ● Моноклональні білки у крові або сечі (хоча їх наявність, як і поліклональних білків, часто не пов'язані зі ступенем тяжкості хвороби). Спленектомія може розглядатись як метод виключення поодиноких випадків лімфоми тільки у разі наявності ознак лімфоми у інших місцях або у разі відсутності реакції селезінки на МРТ). ● Будь-які супутні медичні стани, що сприяють подальшому ускладненню хвороби Гоше, або їх ознаки та симптоми

*Усі рекомендації щодо початкової дози мають коригуватись в індивідуальному порядку, в залежності від клінічної реакції та досягнення мети лікування

4.14. Оцінка тяжкості захворювання та відповіді на лікування у дорослих із хворобою Гоше 1-го типу з використанням валідованої системи оцінки тяжкості хвороби (DS3)

ДОМЕНИ ХВОРОБИ	ОЦІНКИ	ПОКАЗНИК ТЯЖКОСТІ ХВОРОБИ											Бал оцінки	Середній бал домена	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
КІСТКОВИЙ (42% загальної оцінки)	Літичні ураження, АВН або патологічні переломи	Немає/ відсутні *										Присутні*		8	8,0
	Біль у кістках/суглобах	Відсутність або дуже легкий біль  		Легкий біль 				Помірний біль 				Сильний біль 	Нестерпний біль 	10	
	•Кістковий криз в останні 12 місяців	0-1		≥2										2	
	Інфільтрація кісткового мозку (показник ВМВ на МРТ)	0-4 (легка)										5 - 8 (помірна)	9 - 16 (виражена чи тяжка)	10	
	Мінеральна щільність кісткової тканини (Z-показник ДЕРА поперекового відділу хребта)	>-1		>-2 to ≤ -1									≤-2	10	
ГЕМАТОЛОГІЧНИЙ (32% загальної оцінки)	Тромбоцитопенія	≥120 = 10 ³ /мм ³		21-119 x10 ³ /м ³				<20 x10 ³ /мм ³						5	6,0
	Кровотеча	Відсутні або незначні		Помірні: відсутність								Тяжка: потреба в переливах		8	

ВІСЦЕРАЛЬНИЙ (26% загального показника)		утворення синців		переливань крові						нні крові				
	Анемія	>12 г/дл (чоловіки). >11 г/дл (жінки)		8-12 г/дл (чоловіки). 8-11 г/дл (жінки)			<8 г/дл						5	
	Спленомегалія[†] (обсяг MN)	≤5		>5– ≤15			>15 або спленектомія						5	
	Гепатомегалія[†] (обсяг MN)	≤2,5		>2,5									2	5,0
	Легенева хвороба, пов'язана хворобою Гоше³	Відсутня								Будь-яка			8	
MN: дорівнює нормальному розміру										Загальна оцінка хвороби Гоше за DS3			19,0	

4.15. Модифікована шкала для визначення ступеня тяжкості нейронопатичної форми ХГ (mSST)

Параліч погляду	Норма (хоча є малоюмовірною при даному діагнозі)	0
	Горизонтальні саккади відсутні, вертикальні саккади наявні	0,5
	Горизонтальні саккади та вертикальні саккади відсутні	1
Офтальмологічне обстеження	Норма	0
	Параліч черепно-мозкового нерва (з попередньою корекцією або без неї)	1
	Параліч черепно-мозкового нерва (повторне виникнення незважаючи на хірургічну корекцію)	2
Епілепсія	Відсутність епілептичних нападів	0
	Епілептичні напади, які не вимагають призначення протисудомних препаратів	3
	Епілептичні напади, які контролюються прийомом протисудомних препаратів	4
	Епілептичні напади, які вимагають призначення комбінованої терапії або які є резистентними до протисудомних препаратів	5
Вік на момент першого епілептичного нападу	Менше 5 років	3
	5-10 років	2
	10-15 років	1
	16 років та більше або відсутність епілептичних нападів	0
Розвиток / когнітивна здатність	Норма	0
	Порушення легкого ступеня (IQ менше 85 або еквівалентно)	1
	Порушення середнього ступеня (IQ 50-57 або еквівалентно)	2
	Порушення тяжкого ступеня (зниження більш ніж на половину від норми, характерної для наявного хронологічного віку)	3
Атаксія при ходьбі	Норма, атаксія проявляється тільки при тандемній ходьбі	0
	Атаксія при ходьбі по прямій лінії, здатність ходити без допомоги	1
	Здатність ходити тільки з допомогою	2
	Нездатність ходити	3
Мозочковий тремор	Відсутність інтенційного тремору	0
	Інтенційний тремор без порушення функції	0,5
	Інтенційний тремор з вираженим порушенням функції	2
Пірамідальні порушення	Нормальний тонус м'язів з підвищенням рефлексів	0
	Легке або помірне підвищення тону м'язів та рефлексів	2
	Підвищення тону м'язів та рефлексів з клонусом, незалежно від того, є він нестійким чи стійким	3
	Тяжка спастичність м'язів з нездатністю ходити	5

Екстрапірамідальні порушення	Норма	0
	Варіабельність тону́су та пози без порушення функції на фоні терапії або без терапії	1
	Варіабельність тону́су та пози з порушенням функції, незважаючи на терапію	2
	Виражена ригідність м'язів з відсутністю ефекту / мінімальним ефектом від терапії	3
Утруднення ковтання / оральна бульбарна функція	Нормальна функція	0
	Дисфагія легкого ступеня (надмірна слинотеча з рота))	1
	Дисфагія помірного ступеня (ризик аспірації, потреба в модифікації харчування)	2
	Дисфагія тяжкого ступеня (потреба в харчуванні, що не здійснюється через рот)	3
Мова	Норма (а також діти, які ще є занадто малими, щоб говорити)	0
	Дизартрія легкого та середнього ступеня, що порушує сприйняття мови стороннім слухачем	1
	Дизартрія тяжкого ступеня, що призводить до несприйняття більшої частини мови близькою людиною та стороннім слухачем	2
	Анартрія (нездатність говорити)	3
Форма хребта	Норма	0
	Легкий кіфоз, проте збережена гнучкість та немає потреби в фіксації	1
	Помірний кіфоз, який частково корегується за допомогою фіксації	2
	Тяжкий кіфоз, який не корегується за допомогою фіксації або вимагає проведення хірургічного втручання	3
Всього		36

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження даного Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хвороба Гоше» засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні клінічних маршрутів пацієнтів (далі – (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, що включаються до КМП, та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій МОЗ України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.kiev.ua/>.

5.1. Первинна медична допомога

1. Кадрові ресурси

Лікар загальної практики–сімейний лікар, медична сестра загальної практики.

2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: Відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Спеціалізована медична допомога

1. Кадрові ресурси

Лікарі: педіатр, терапевт, невролог дитячий, невропатолог, психіатр дитячий, психіатр, генетик, лаборант-генетик, отоларинголог дитячий, отоларинголог, ортопед-травматолог дитячий, ортопед-травматолог, гематолог дитячий, гематолог, психолог; медичні сестри.

2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: Відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби:

Іміглюцераза, велаглюцераза, таліглюцераза.

VI. ІНДИКАТОРИ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

Форма 025/о – Медична карта амбулаторного хворого, затверджена наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у ЗОЗ незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 28.04.2012 за № 669/20982.

Форма 112/о – Історія розвитку дитини (Форма 112/о), затверджена наказом МОЗ України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у ЗОЗ, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

6.1. Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікаря ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта з ХГ.

2. Відсоток пацієнтів з ХГ, які отримують ФЗТ, яким проведена оцінка ефективності лікування впродовж звітного періоду.

6.2. Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. Наявність у лікаря ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу, клінічного маршруту пацієнта з ХГ.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хвороба Гоше».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних клінічних протоколів медичної допомоги в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2022 рік – 90%

2023 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), що має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з хворобою Гоше, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з хворобою Гоше, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з ХГ, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, у яких не зареєстровано жодного пацієнта з хворобою Гоше впродовж звітного періоду, не включаються до знаменника індикатора.

Чисельник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з ХГ. Джерелом інформації є КМП, наданий ЗОЗ. ЗОЗ, для яких не зареєстровано жодного пацієнта з ХГ впродовж звітного періоду, не включаються до чисельника індикатора.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

2. Відсоток пацієнтів з ХГ, які отримують ФЗТ, яким проведена оцінка ефективності лікування впродовж звітного періоду.

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги.

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хвороба Гоше»

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор висвітлює дотримання положень УКПМД щодо необхідності регулярної оцінки ефективності лікування пацієнтам з ХГ, які отримують ФЗТ.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження УКПМД не визначається з метою запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску. Через невелику кількість пацієнтів з ХГ та відповідну статистичну похибку є недоцільним аналіз значення індикатора в розрізі регіонів, натомість, слід приділяти увагу встановленню причин виявлених випадків недотримання положень УКПМД.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація (ЗОЗ), що має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з ХГ.

Дані надаються ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з ХГ, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх ЗОЗ, що спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з ХГ, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ХГ, які отримували ФЗТ на початку звітного періоду, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о);

Історія розвитку дитини (форма 112/о);

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з ХГ, які отримували ФЗТ на початку звітного періоду, і для яких наявний запис в медичній документації щодо проведення оцінки ефективності лікування впродовж звітного періоду (6 місяців), зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є:

Медична карта амбулаторного хворого (форма 025/о);

Історія розвитку дитини (форма 112/о);

Значення індикатора наводиться у відсотках.

VII. Перелік літературних джерел, використаних при розробці уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги

1. Електронний документ Клінічна настанова, заснована на доказах «Хвороба Гоше», 2022.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 червня 2022 року № 1011 «Про затвердження чотирнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 січня 2019 року № 2498 «Про затвердження методичних рекомендацій з планування та розрахунку потреби в лікарських засобах, продуктах спеціального харчування та виробих медичного призначення, що закуповуються за рахунок коштів державного та місцевого бюджетів».
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітень 2012 року за № 661/20974.
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05 липня 2005 року № 330 «Про запровадження ведення електронного варіанту облікових статистичних форм в лікувально-профілактичних закладах».
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я та Національної академії медичних наук України від 31 грудня 2003 року № 641/84 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні».
8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 жовтня 2002 року № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 12 листопада 2002 року за № 892/7180.
9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 грудня 1999 № 290 «Про затвердження галузевої статистичної облікової медичної документації медико-генетичної служби».

**Генеральний директор Директорату
медичних послуг**

Олександра МАШКЕВИЧ

Додаток
до уніфікованого клінічного протоколу
первинної та спеціалізованої медичної
допомоги «Хвороба Гоше»

Пам'ятка для пацієнта з хворобою Гоше та особливості проведення ферментної замісної терапії

Хвороба Гоше – це рідкісне метаболічне захворювання, що викликане дефіцитом лізосомального ферменту глюкоцереброзидази. У основі хвороби лежить прогресуюче накопичення нерозщепленого субстрату ферменту у лізосомах – спеціальних утворах клітини, які є ключовими елементами метаболізму. Цей аномальний процес призводить до розладу метаболічного перетворення у клітині (у випадку хвороби Гоше це – макрофаги), та зумовлює масове наростаюче накопичення кількості клітин з нерозщепленим субстратом у різних тканинах та органах людини, що й призводить до характерних проявів хвороби. Хвороба є мультисистемною, тобто уражає одночасно декілька органів зокрема, селезінку, печінку, кісткову тканину. Хвороба супроводжується анемією та тромбоцитопенією різного ступеню тяжкості.

Існує три типи хвороби Гоше: тип I, який є найпоширенішим та може проявитись у будь-якому віці, тип II (найважчий, проявляється одразу після народження, пацієнти як правило не живуть більше року) та тип III. Останні два типи пов'язані із неврологічними порушеннями на додаток до основних симптомів хвороби Гоше

Ген, мутації в якому призводять до розвитку хвороби Гоше, розташований на хромосомі 1, при цьому ймовірність народження у двох носіїв мутацій хворої дитини становить 25%. Зазвичай, носії однієї копії мутації не хворіють. Тому дуже важливо знати: які саме мутації присутні в геномі пацієнта та його батьків – носіїв мутацій, щоб своєчасно провести пренатальну ДНК-діагностику та запобігти народженню хворої дитини.

Попри те, що у світі частота хвороби Гоше є досить низькою – 1:40 000, у популяції євреїв ашкеназі (групи євреїв, які історично проживали на території України) вона сягає в середньому 1:400 – 1:1000, причому існує багато випадків, коли у родині одного пацієнта додатково виявлялись ще декілька хворих. Саме тому, лікар перед призначенням певних діагностичних кроків, збирає інформацію про родину пацієнта з підозрою на хворобу Гоше – ця інформація може бути дуже доречною в плані уточнення діагнозу та виявлення інших випадків захворювання.

Ферментна замісна терапія (ФЗТ) – це метод лікування, який полягає у періодичному введенні специфічного ферменту, який є у недостатній кількості у пацієнта. ФЗТ при лікуванні хвороби Гоше проводять шляхом внутрішньовенного введення лікарських препаратів, які майже аналогічні природньому людському білку – глюкоцереброзидазі, та отримуються методом генної інженерії. ФЗТ використовується для лікування хвороби

Гоше І типу та ненеуропатичних проявів ІІІ типу більше 20 років, і є «золотим стандартом» лікування цієї патології.

ФЗТ вимагає чіткого виконання схеми застосування лікарського засобу та позиттєве його проведення. У лікуванні не повинно бути перерви, оскільки це негативно впливає на подальшу ефективність ФЗТ, яку лікар повинен регулярно контролювати. У випадку невиконання рекомендованої схеми пацієнтом та недотримання термінів контрольних обстежень Комісією МОЗ буде розглянуто питання про припинення ФЗТ.

Водночас, ФЗТ не впливає на симптоми ураження нервової системи (розумової відсталості або інші) і тому не рекомендована пацієнтам з неврологічними проявами захворювання або це є приводом припинення ФЗТ. Крім того, критеріями для припинення ФЗТ є порушення схеми лікування, наявність побічних дій та непереносимість лікуючого засобу, відсутність ефективності лікування, порушення графіку обстеження пацієнта.

В результаті ФЗТ зменшуються прояви ураження кісткової системи: остеопенія, біль у кістках, ризик переломів кісток та відмічається загальне поліпшення якості життя хворих. Але більш глибокі ураження кісток, такі як остеонекроз, остеофіброз та літичні ураження ліквідувати не можна. Своєчасно розпочате лікування зменшує ризик появи цих незворотніх ускладнень.

Частоту візитів та іншу інформацію щодо лікування можна отримати у Вашого лікуючого лікаря та у Центрі орфанних захворювань та генної терапії НДСЛ «Охматдит».