

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19 серпня 2015 року № 529

**УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ,
ВТОРИННОЇ (СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) ТА ТРЕТИННОЇ
(ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ) МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ**

ХВОРОБА ГОШЕ

Вступ

Даний уніфікований клінічний протокол розроблений на основі адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах, «Хвороба Гоше», в якій наведена найкраща практика надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Гоше. Положення уніфікованого клінічного протоколу спрямовані на створення єдиної комплексної та ефективної системи надання медичної допомоги, побудованої на доказах, пацієнтам з хворобою Гоше та охоплюють всі етапи. Заходи з профілактики, своєчасного виявлення даного захворювання та адекватного лікування дозволять суттєво поліпшити якість та зменшити витрати на медичну допомогу.

Ознайомитися з адаптованою клінічною настановою «Хвороба Гоше» можна за посиланням <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.

На момент розробки даного уніфікованого клінічного протоколу 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
МГНЕ	–	Моноклональна гамапатія 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
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. Код МКХ-10: Е 75.2

1.3. Протокол призначений для лікарів загальної практики – сімейних лікарів, терапевтів дільничних, лікарів: педіатр, педіатр дільничний, гематолог дитячий, гематолог, ортопед-травматолог, генетик, лаборант-генетик, інші медичні працівники, 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: липень 2015 року.

1.6. Дата перегляду протоколу: липень 2018 року.

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

Коломейчук Валентина Миколаївна	в.о. директора Департаменту медичної допомоги МОЗ України, голова робочої групи;
Хобзей Микола Кузьмич	директор Департаменту реформ та розвитку медичної допомоги МОЗ України, д.м.н., професор (голова робочої групи з клінічних питань до 19.05.2014 р.);
Горовенко Наталія Григорівна	завідувач кафедри медичної і лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика медична» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к), заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.м.н, ст.н.с., заступник голови робочої групи з методології;
Багдасарова Інгрета Вартановна	завідувач відділення дитячої нефрології Державної установи «Інститут нефрології НАМН України», Президент Асоціації нефрологів України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча нефрологія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);

Бережний В'ячеслав Володимирович	завідувач кафедри педіатрії № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, д.м.н., професор;
Бекетова Галина Володимирівна	завідувач кафедри дитячих та підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія», (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Бугайова Олена Валеріївна	доцент кафедри медичної генетики Харківського національного медичного університету, завідувач відділення клінічної генетики обласного Центру спадкової патології сполучної тканини, к.м.н.;
Волосовець Ірина Петрівна	головний спеціаліст відділу організації медичної допомоги дітям Управління медичної допомоги матерям та дітям Медичного департаменту МОЗ України;
Волосовець Олександр Петрович	завідувач кафедри педіатрії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча кардіоревматологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Донська Світлана Борисівна	завідувач центру дитячої онкогематології і трансплантації кісткового мозку Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.м.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гематологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Горова Елла Володимирівна	начальник відділу з питань якості надання медичної допомоги МОЗ України;
Гречаніна Олена Яківна	директор Українського інституту клінічної генетики Харківського національного медичного університету, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика медична. Генетика лабораторна» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
Камінський В'ячеслав Володимирович	завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор,

	головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство і гінекологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Терещенко Лариса Степанівна	начальник відділу організації медичної допомоги дітям Управління медичної допомоги матерям та дітям Медичного департаменту МОЗ України;
Колесник Микола Олексійович	директор інституту нефрології НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Нефрологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Мартинюк Володимир Юрійович	директор Українського медичного центру реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи МОЗ України, к.м.н., доцент, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча неврологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Марценковський Ігор Анатолійович	керівник відділу психічних розладів дітей та підлітків Українського науково-дослідного інституту соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, к.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча психіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
Мостовенко Раїса Василівна	завідувач дитячого інфекційного відділення Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 10.12.2012 № 526-к);
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);

Клименко Сергій Вікторович	завідувач відділу медичної генетики Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гематологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Ольхович Наталія Вікторівна	завідувач лабораторії медичної генетики медико-генетичного центру Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.б.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Генетика лабораторна» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к);
Пічкур Наталія Олександрівна	завідувач Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України, к.м.н., головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Генетика медична»;
Росоха Зоя Іванівна	директор референс-центру з молекулярної діагностики МОЗ України, к.м.н.;
Ткаченко Олена Василівна	завідувач кафедри неврології №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Харченко Наталія В'ячеславівна	завідувач кафедри гастроентерології і дієтології, декан терапевтичного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Гастроентерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 17.11.2014 № 622-к), член-кореспондент НАМН України;
Шадрін Олег Геннадійович	завідувач відділу проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гастроентерологія» (згідно з наказом МОЗ України від 18.09.2014 № 482-к).
Ященко Юрій Борисович	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології НМАПО імені П. Л. Шупика, д.м.н., професор, головний

позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія» (згідно з наказом МОЗ України від 29.05.2014 № 196-к).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Рубцова Євгенія Ігорівна	експерт відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Адреса для листування:

Департамент стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», 03151, м.Київ, вул.Ушинського, 40. Електронна адреса: medstandards@dec.gov.ua.

Електронну версію документу можна завантажити на офіційному сайті Міністерства охорони здоров'я <http://www.moz.gov.ua> та в Реєстрі медико-технологічних документів за посиланням: <http://www.dec.gov.ua/mtd/vybirtemy.html>

Рецензенти

Леженко Геннадій Олександрович	завідувач кафедри госпітальної педіатрії Запорізького державного медичного університету, д.м.н., професор;
Сінчук Наталія Іванівна	доцент кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету, к.м.н.

1.8. Епідеміологічна інформація

В електронній базі Центру орфанних захворювань Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ» станом на 01.07.2015 року нараховується 55 пацієнтів з хворобою Гоше: 23 дитини та 32 дорослих пацієнтів. Серед них з I-м типом – 53 особи (22 дітей, 31 дорослий), III-м типом – 2 особи (1 дитина, 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 ХГ 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 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 хвороби Гоше 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 перцентилію 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 даного віку і ваги. У ~ 60 % підлітків з нелікованою хворобою Гоше 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, глюкоцереброзиду 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 хвороба Гоше (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.

Хвороба Гоше 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 хвороби Гоше 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 кіфосколіозу без супутнього кісткового болю чи кісткових кризів.

Підтип IIIc хвороби Гоше 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. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ ПЕРВИННУ МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

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 мутації в гені глюкоцереб्रोзидази є дуже важливим, оскільки при кожній вагітності від двох батьків – гетерозиготних носіїв ризик народження хворої дитини становить 25%.

Необхідні дії лікаря

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

1.2. 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/дільничним педіатром/дільничним терапевтом ознак ХГ та направлення пацієнта до закладу охорони здоров'я, 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 хворобою Гоше, кровне споріднення, етнічну приналежність, дані щодо близьких родичів зі спленомегалією, проведеною спленектомією, наявністю патологій, споріднених з хворобою Гоше – ранньої появи симптомів, подібних до хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера.

Необхідні дії лікаря**Обов'язкові:**

- 2.1. Збір анамнезу та фізикальне обстеження, при цьому оцінити наявність типових симптомів та синдромів, характерних для ХГ (див. п. 4.1.2).
- 2.2. Скерувати пацієнта з підозрою щодо ХГ на консультацію до закладу охорони здоров'я, визначеного для надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ, впродовж 10 днів.

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 закладі охорони здоров'я, визначеному для надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ.

Обґрунтування

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

Необхідні дії лікаря**Обов'язкові:**

Під час обстеження та спеціального лікування сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій мультидисциплінарної команди спеціалістів, в тому числі проведення ФЗТ, та надавати інформацію на основі даних адаптованої клінічної настанови «Хвороба Гоше» і пам'ятки для пацієнта з хворобою Гоше (Додаток 1).

4. Подальше спостереження**Положення протоколу**

Пацієнту під час спеціального лікування та диспансерного 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 заклади, що надають вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.

Обґрунтування

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

Частота проведення обстеження та дозування залежать від відповіді на ФЗТ.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

- 4.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о).
- 4.2. Погодити інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (вкладний листок до облікової форми № 025/о).
- 4.3. Скерувати на планове обстеження 1 раз на 6 місяців (див. п. 4.1.8).
- 4.4. Взаємодіяти зі спеціалістом закладу охорони здоров'я, визначеного для надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ, обмінюватись медичною інформацією щодо стану хворих.

3.2. ДЛЯ ЗАКЛАДІВ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я, ЩО НАДАЮТЬ ВТОРИННУ (СПЕЦІАЛІЗОВАНУ) ТА ТРЕТИННУ (ВИСОКОСПЕЦІАЛІЗОВАНУ) МЕДИЧНУ ДОПОМОГУ

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 при кожній вагітності від двох батьків – гетерозиготних носіїв ризик народження хворої дитини становить 25%.

Необхідні дії лікаря

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

Діагноз ХГ встановлюється у закладі охорони здоров'я, 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 при діагностиці хвороби Гоше, 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 хвороби Гоше, якщо у пацієнта відсутні мутації, що призводять до природної низької активності цього ферменту.

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

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

2.1. Збір анамнезу (втрата ваги чи погане 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. 4.1.2).

2.2. Лабораторні методи обстеження:

2.2.1. Визначення ферментної активності глюкоцереброзидази у лейкоцитах крові або фібробластах шкіри.

2.2.2. Визначення ферментної активності хітотриозидази в плазмі крові.

2.2.3. ДНК обстеження для виявлення мутації в гені GBA.

2.2.4. Розгорнутий аналіз крові: рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів.

2.2.5. Біохімічний аналіз крові: рівень ліпідів, холестерину, протромбіновий час, рівень імуноглобулінів, АПФ, ТРКФ, рівень

феритину.

2.3. Інструментальні методи дослідження:

2.3.1. УЗД/МРТ селезінки та печінки.

2.3.2. Рентгенографія/МРТ поперекового відділу хребта та стегнових кісток.

2.4. Скерувати пацієнта на консультацію до мультидисциплінарної команди моніторингового супроводу пацієнтів з лізосомними та іншими рідкісними хворобами закладу охорони здоров'я, визначеного для надання медичної допомоги пацієнтам з хворобою Гоше.

Бажані:

2.5. Визначити ферментну активність глюкоцереб्रोзидази у сухих плямах крові. Якщо активність ферменту нижча за нижній граничний показник норми – необхідно додатково виконати визначення активності за п.п. 2.2.1 чи провести ДНК діагностику.

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. При ХГ типу II призначають симптоматичне підтримуюче лікування.

Призначення ФЗТ пацієнтам з ХГ здійснюється комісійно з урахуванням критеріїв включення та виключення, отриманими в результаті лабораторної діагностики та згідно з даними початкової оцінки стану пацієнтів фахівцями мультидисциплінарної команди.

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. 4.2.1, п. 4.2.2).

Симптоматичне лікування включає фізіотерапевтичні методи, ортопедичні, хірургічні втручання.

Обґрунтування

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

Відсутні докази того, що ферментна замісна терапія навіть у високих дозах здатна попередити або сповільнити прогресування патології серед пацієнтів з хворобою Гоше 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 хвороби Гоше часткова спленектомія (хірургічна або шляхом тромбоемболії) може полегшити деякі симптоми. Для дітей з III типом захворювання з метою корекції тяжких вісцеральних проявів рекомендовано призначення ферментної замісної терапії у мінімальній дозі.

Необхідні дії лікаря

Обов'язкові:

- 3.1. ФЗТ призначається пацієнтам, які відповідають критеріям включення для проведення ФЗТ (див. п. 4.2.1).
- 3.2. 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).
- 3.3. Пацієнтам, які відповідають критеріям виключення, не призначається або припиняється ФЗТ (див. п. 4.2.2).
- 3.4. Пацієнтам, які отримують ФЗТ, кожні 6 місяців проводиться оцінка ефективності лікування згідно з критеріями, наведеними у п. 4.2.3.
- 3.5. Призначається симптоматичне лікування із залученням фізіотерапевтичних методів, ортопедичних, хірургічних втручань відповідно до наявних розладів.

Бажані:

- 3.6. Пацієнти з хворобою Гоше типу I 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 заклади охорони здоров'я відповідного профілю.

Подальше проведення ФЗТ можливо в стаціонарі або денному стаціонарі закладу охорони здоров'я за місцем проживання.

Обґрунтування

Рішення щодо ФЗТ приймається відповідно до критеріїв включення/виключення (див. п. 4.2.1, п. 4.2.2).

Необхідні дії лікаря

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, включаючи диспансеризацію

Положення протоколу

Пацієнти з ХГ перебувають на диспансерному обліку пожиттєво, 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 лікаря

Обов'язкові:

- 5.1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та відображення в ній заходів з диспансеризації, згідно з плану (див. п. 4.1.8).
- 5.2. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).
- 5.3. Проводити планове обстеження 1 раз на 6 місяців (див. п. 4.1.8).
- 5.4. При зверненні лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного педіатра/дільничного терапевта забезпечити підтримку надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ.

IV. ЕТАПИ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ

4.1. Загальний алгоритм діагностики

4.1.1. Перелік спеціалістів – членів мультидисциплінарної команди, яка надає медичну допомогу пацієнтам з ХГ

До мультидисциплінарної команди, яка надає медичну допомогу пацієнтам з ХГ віком до 18 років включно, мають бути залучені спеціалісти:

- анестезіолог дитячий;
- гематолог дитячий;
- генетик;
- лікар-лаборант;
- лікар-лаборант-генетик;

- невролог дитячий;
- ортопед-травматолог дитячий;
- педіатр;
- психолог;
- пульмонолог дитячий;
- радіолог;
- фізіотерапевт;
- хірург дитячий.

До мультидисциплінарної команди, яка надає медичну допомогу пацієнтам з ХГ віком від 18 років, мають бути залучені спеціалісти:

- анестезіолог;
- гематолог;
- генетик;
- лікар-лаборант;
- лікар-лаборант-генетик;
- невролог;
- ортопед-травматолог;
- психолог;
- пульмонолог;
- радіолог;
- фізіотерапевт;
- хірург.

4.1.2. 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 перцентилія, від 5 до 25 перцентиль);
- кісткові болі, патологічні переломи;
- остеопенія, остеонекроз.

4.1.3. Мінімально-необхідні обстеження для диференціальній діагностиці хвороби Гоше:

- Огляд спеціаліста та збір анамнезу (втрата ваги 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 хвороби Гоше).
- МРТ-обстеження нижніх кінцівок або поперекового відділу хребта, стегна та шийки стегна, гомілкової і плечової кістки (для виявлення кісткових проявів, характерних для хвороби Гоше).
- КТ-обстеження легень при наявності респіраторних проблем (може допомогти виявити інфільтрацію легені клітинами Гоше).
- Огляд невролога (для визначення проявів нейропатичної форми хвороби Гоше).

4.1.4. 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 хворобі Гоше).
- Визначення тартрат-резистентної кислої фосфатази (може бути підвищена при хворобі Гоше).
- Визначення рівня феритину (може бути підвищений при хворобі Гоше).
- Визначення рівня ліпідів, особливо холестерину високої щільності (може бути низьким при хворобі Гоше).
- Визначення протромбінового та тромбопластинового часу (може бути високими при хворобі Гоше).
- 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 невірного діагнозу).

4.1.5. Верифікація діагнозу.

При підозрі на хворобу Гоше для встановлення остаточного діагнозу слід провести такі дослідження:

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

4.1.6. Критерії клінічної класифікації ступеню важкості хвороби Гоше типу I у дорослих

Ступінь тяжкості	Легкий	Помірний Принаймні один із наведених критеріїв, але не тяжкого ступеню	Тяжкий Один або кілька із наведених критеріїв
Гемоглобін (г/дл)	> 10	8 < 10	< 8
Тромбоцити (/мм ³)	> 100 000	50 000 - 100 000	< 50 000
Розмір печінки (MN) (об'ємна MPT або KT)	< 1,25	1,25 - 2,5	> 2,5
Розмір селезінки (MN) (згідно з результатами MPT або KT)	< 5	5 - 15	> 15
Ураження скелету • Магнітно-резонансна томографія (MPT) • Денситометрія • Рентген	• Без змін/легке зменшення інтенсивності сигналу на MPT T1/T2	• Значне зменшення інтенсивності сигналу на MPT T1/T2	• Кістковий криз
Відсоток жиру у кістковому мозку (F _f) Метод: QCSI (якщо доступний)	• Низький ступінь остеопенії (МЩКТ: Z-показник не нижче -1,5 SD)	• Помірний ступінь остеопенії (МЩКТ: Z-показник від -1,5 SD до -2,5 SD)	• Надмірний ступінь остеопенії (МЩКТ: Z-показник не нижче -2,5 SD)
	• Деформація по типу конічної колби Ерленмейєра	• Асимптоматичні ділянки аваскулярного некрозу	• Аваскулярний некроз • Патологічні переломи • Хронічні болі у кістках • Зміщення суглобів

Ступінь тяжкості	Легкий	Помірний Принаймні один із наведених критеріїв, але не тяжкого ступеню	Тяжкий Один або кілька із наведених критеріїв
	$F_f > 23\%$ • (нормальна кількість: • $27\% < F_f < 55\%$)	• $F_f < 23\%$	
Активність хітотриозидази	< 15000 (або < 7500 в носіїв мутацій у гені хітотриозидази)	> 15000 (або > 7500 в носіїв мутацій у гені хітотриозидази)	
Ферментна замісна терапія	30 Од / кг ваги тіла / кожні 2 тижні внутрішньовенно	30 Од / кг ваги тіла / кожні 2 тижні внутрішньовенно	60 Од / кг ваги тіла / кожні 2 тижні внутрішньовенно

4.1.7. Критерії клінічної класифікації ступеню важкості хвороби Гоше типу I у дітей

Ступінь тяжкості	Легкий	Помірний	Тяжкий
Захворювання кісток	Ураження відсутні	Ураження відсутні, або легкий ступінь остеопенії, незначне потоншення стінок кісток	Середній та важкий ступінь остеопенії, наявність патологічних переломів, кісткової деформації
Ріст	Без змін	Незначне відставання у зрості або без змін	Затримка темпів зростання, кахексія
Гемоглобін (г/дл)	У межах норми	На 2 г/дл нижче нижньої межі норми для відповідного віку	Суттєво нижче нижньої межі норми для відповідного віку
Ферментна замісна терапія	Динамічний нагляд	30 Од/кг/2 тижні внутрішньовенно	60 Од/кг/2 тижні внутрішньовенно

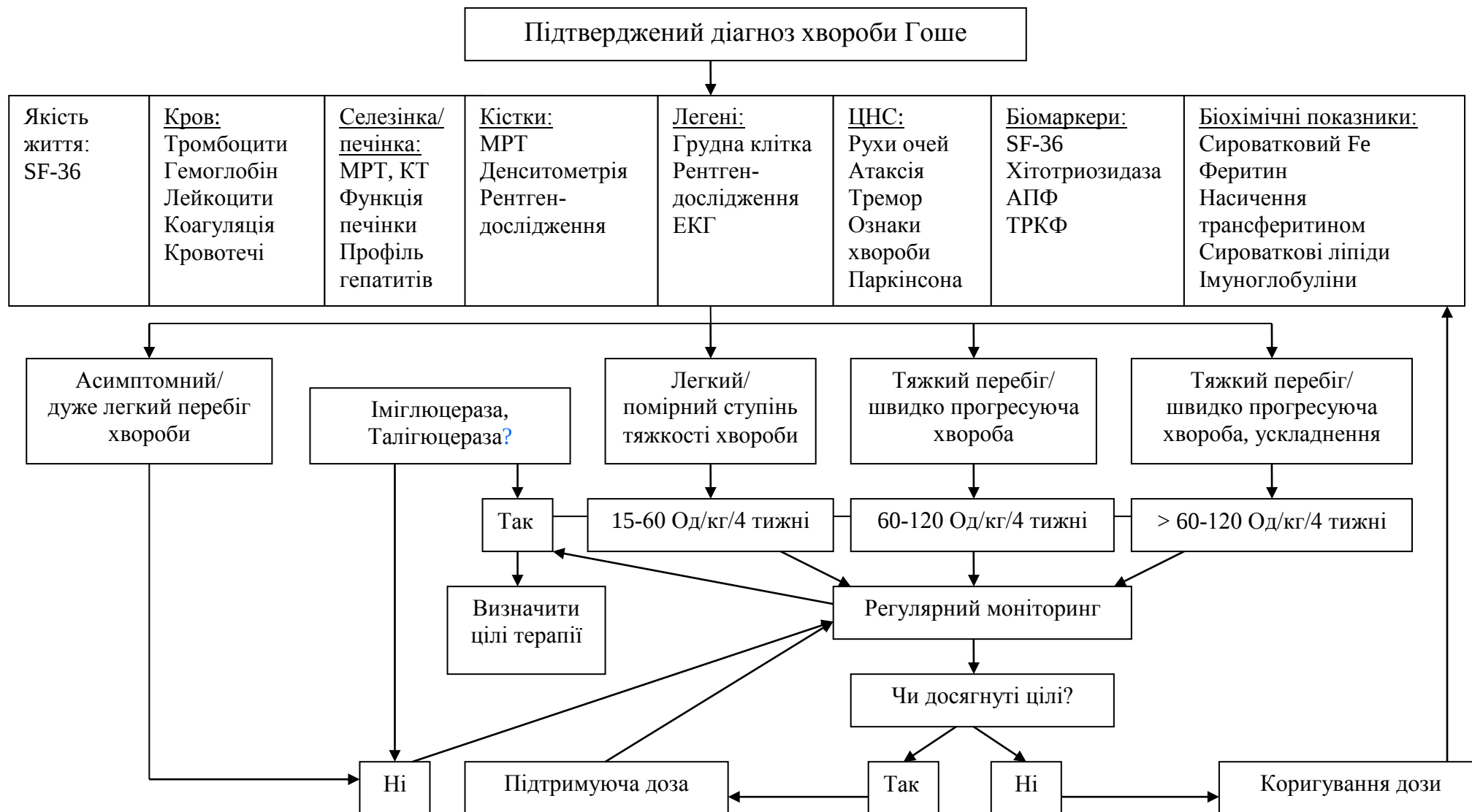
4.1.8. Мінімальні рекомендації до оцінки стану здоров'я дітей з не нейропатичною формою хвороби Гоше

Обстеження		Усі пацієнти при первинному огляді ^a	Пацієнти з відсутністю симптомів, що не отримують ФЗТ		Пацієнти, які отримують ФЗТ, але ще не досягли терапевтичних цілей		Пацієнти, які отримують ФЗТ та вже досягли терапевтичних цілей		На момент зміни дозування або суттєвих клінічних ускладнень
			Кожні 12 місяців	Кожні 24 місяців	Кожні 6 місяців	Кожні 12 місяців	Кожні 6-12 місяців	Кожні 12-24 місяців	
Медичний огляд, в тому числі оцінка зростання (росту, ваги)		X	X		X		X		X
Показники крові	Гемоглобін	X	X		X		X		X
	Тромбоцити	X	X		X		X		X
	Протромбіновий час та частковий тромбопластиновий час у хворих з кровотечами	X			X		X		X
Біохімічні показники	Хітотріюзидаза/CCL18/ТРКФ/АПФ	X	X		X		X		X
Органи черевної порожнини	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	

	ДФРА (Z-показник хребта та всього тіла)	X	X			X ^в	X		
Біль		X	X		X		X		
Якість життя	SF-36 ^г , 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.

Алгоритм початкового обстеження, лікування та моніторингу пацієнтів з хворобою Гоше



4.2. Алгоритм лікування

4.2.1. Критерії включення для проведення ферментної замісної терапії

Критерієм включення для лікування за допомогою ФЗТ є лабораторно-підтверджений тип I та тип III хвороби Гоше з маніфестацією клінічних проявів. Критеріями для невідкладного початку ФЗТ є:

- Встановлення діагнозу ХГ з наявністю симптомів до 20-річного віку
- Тяжка анемія ($Hb < 8$ мг/дл)
- Тяжка тромбоцитопенія (< 60000 клітин/мл)
- Лейкоцити < 3000 клітин/мл
- Патологічна ламкість кісток, кісткові кризи та остеонекроз в анамнезі
- Зниження швидкості зросту та/або затримка зросту у дітей
- Затримка статевого дозрівання у дітей
- Наявність рідних братів чи сестер з тяжким перебігом захворювання, які потребують призначення ФЗТ
- Генотип, що викликає тяжкий перебіг захворювання (наприклад, наявність мутацій L444P чи D409N)
- Зріст < 5 го перцентиля або суттєве зменшення показників швидкості зросту у дітей
- Z-показник мінеральної щільності кісткової тканини нижче 2,0
- Об'єм селезінки $> 2,0$ MN, об'єм печінки $> 2,0$ MN

4.2.2. Критерії виключення (припинення) ферментної замісної терапії

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

- хвороба Гоше, тип II (гострий нейропатичний тип);
- важкі 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.

4.2.3. Критерії оцінки ефективності ферментної замісної терапії

1. 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.

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

3. Оцінка ефективності ФЗТ проводиться в НДСЛ «ОХМАТДИТ» не рідше, ніж двічі на рік та в закладі охорони здоров'я, визначеного для надання медичної допомоги пацієнтам з ХГ, де здійснюється проведення ФЗТ, під час проведення внутрішньовенних вливань.

4.2.4. Очікувані результати ферментної замісної терапії

Анемія	Підвищення рівня гемоглобіну протягом 12-24 місяців до показника $>11,0$ г/дл
Тромбоцитопенія	Усунення залежності від проведення переливань крові Зменшення проявів слабкості та диспное Збереження покращених показників гемоглобіну, досягнутих через 12-24 місяців лікування Підвищення рівня тромбоцитів протягом першого року лікування до показника, що дозволить запобігти появі спонтанної чи кровотечі під час оперативного втручання Помірна початкова тромбоцитопенія: в період до 1 року слід підвищити кількість тромбоцитів у 1,5-2 рази та наблизитися до нижнього показника норми через 2 роки лікування Тяжка початкова тромбоцитопенія: в період до 1 року слід підвищити кількість тромбоцитів у 1,5 рази, помірне зростання рівня повинно продовжуватися протягом 2-5 років (необхідно досягти подвоєння показника на 2 році лікування); але нормалізація значення при цьому не очікується Уникання спленектомії Підтримка стабільного рівню тромбоцитів для усунення ризику кровотечі після досягнення максимального терапевтичного ефекту лікування
Гепатомегалія	Зменшення та підтримка розмірів печінки в межах в 1,0-1,5 рази більших за норму Зменшення розмірів печінки на 20-30% протягом 1-2 років лікування та на 30-40% - протягом 3-5 років терапії
Спленомегалія	Зменшення та підтримка розмірів селезінки в межах менше 2-8 разів за норму Зменшення розмірів селезінки на 30-50% впродовж 1-2 років лікування та на 50-60% - протягом 3-5 років терапії. Полегшення симптомів спленомегалії: здуття живота, раннє насичення їжею, зменшення появи нових ділянок інфаркту селезінки Усунення спленомегалії
Кісткова тканина	Полегшення або усунення кісткового болю протягом 1-2 років терапії Профілактика кісткових кризів Профілактика остеонекрозу та субхондральної компресії суглобів Покращення мінеральної щільності кісток; поліпшення кортикальної і трабекулярної МЩК протягом 2 років лікування
Ріст організму	Досягнення нормальної або максимально допустимої кісткової маси Досягнення норми зросту відповідно до стандарту популяції протягом 3 років лікування (для дітей) Досягнення нормального початку статевого дозрівання (для дітей)

Таблиця 3: Дорослі із хворобою Гоше типу I: рекомендації щодо лікування в рамках ферментної замісної терапії (ФЗТ)	
Тяжкий ступінь	
<u>Можливе коригування дози</u> Поступове підвищення дози 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 кількісна візуалізація хімічних зсувів) через 12 місяців після проведення ФЗТ. У пацієнтів, у яких початковий відсотковий вміст жиру становить менше 23 %, значення має підвищитись таким чином, щоб принаймні перевищити зазначений рівень. Якщо початкове значення вже є вищим від 23 %, менше підвищення або стабілізація можуть уважатись достатніми. - Відсутність зниження хітотриозидази або зниження її на менш ніж 15 % через 12 місяців після проведення ФЗТ.
Поступове зниження дози 30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно	- Через 6 і 12 місяців після оцінки у пацієнтів, які не мають тяжких патологічних змін у кістках, із помітними покращеннями гематологічних параметрів і гепатоспленомегалії (КТ або МРТ) - У випадках тяжких патологічних змін у кістках 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> Бісфосфонати внутрішньовенно при тяжких ураженнях кісткової тканини	Додавання бісфосфонатів внутрішньовенно рекомендується після першого року проведення ФЗТ.
Помірний ступінь	
Введення: 30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно	
<u>Можливе коригування дози</u> Поступове підвищення дози 30 Од/кг кожні 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) через

внутрішньовенно	12 місяців після проведення ФЗТ. У пацієнтів, у яких початковий відсотковий вміст становить менше 23 %, значення має підвищитись таким чином, щоб принаймні перевищити зазначений рівень. Якщо початкове значення вже є вищим від 23 %, менше підвищення або стабілізація можуть вважатись достатніми.
Поступове зниження дози 15 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно	- Через 12 місяців у пацієнтів без тяжких патологічних змін кісток захворювань із помітними покращеннями гематологічних параметрів і гематоспленомегалії - Через 5 років у пацієнтів із помірними захворюваннями кісток
Легкий ступінь ФЗТ не проводиться, АЛЕ ключовим є ретельний моніторинг.	

* ФЗТ є стандартним методом лікування пацієнтів з хворобою Гоше типу I і III. Інгібування субстрату призначене для лікування пацієнтів із хворобою Гоше легкого і помірного ступеню тяжкості, але може використовуватись тільки для лікування ДОРΟΣЛИХ пацієнтів, для яких не підходить ФЗТ.

4.2.5. Рекомендації щодо лікування дітей (до 18 років) із хворобою Гоше

Не-нейропатичні форми у дітей	ТІ Ж, ЩО І ДЛЯ ДОРΟΣЛИХ, із наступними змінами:
Тяжкий ступінь	
60 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно	Для коригування загального тяжкого уповільнення темпів зростання
Помірний ступінь	
30 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно	Легке уповільнення темпів зростання
Гострі нейропатичні форми	
Існує узгоджена думка щодо відсутності лікування цієї групи за винятком підтримуючого лікування.	ФЗТ є безуспішним методом лікування неврологічної симптоматики, яка трапляється у гострій нейропатичній формі хвороби Гоше. У цих випадках, частково – у разі тяжкого бульбарного ураження, ФЗТ може розглядатись тільки як метод полегшення симптомів гепатоспленомегалії.
Хронічні нейропатичні форми	
Одне із наступних: 120 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно у якості	ФЗТ є ефективним і безпечним методом лікування неврологічних симптомів хронічної

довгострокової тривалої терапії Трансплантація стовбурових клітин із проведенням/без проведення ФЗТ	нейронопатичної форми. Вплив ФЗТ на неврологічні симптоми є невизначеним.
---	---

4.2.5. Додаткові клінічні критерії важкого ураження, що потребують терапії у високих дозах (дорослі/діти)

Початкове дозування*	Найвищий ризик
	60 Од/кг кожні 2 тижні внутрішньовенно
Критерії ризику	Наявність одного або кількох із наступних симптомів: • Симптоми патологічних змін кісток скелету • Значне 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 (навіть якщо такі та поліклональні білки трапляються часто і не пов'язані із 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 захворювання, 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 ефекту.

V. РЕСУРСНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ПРОТОКОЛУ

На момент затвердження цього уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні локальних клінічних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) (далі – ЛПМД (КМП)) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного забезпечення, які включаються до ЛПМД (КМП), та відповідність призначення лікарських засобів Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за електронною адресою <http://www.drlz.kiev.ua/>.

5.1. Для закладів охорони здоров'я, які надають первинну медичну допомогу

5.1.1. Кадрові ресурси

Лікар загальної практики–сімейний лікар, лікар-педіатр дільничний, лікар-терапевт дільничний, медична сестра загальної практики.

5.1.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення. Відповідно до Табеля оснащення.

5.2. Для закладів охорони здоров'я, які надають вторинну, третинну медичну допомогу

5.2.1. Кадрові ресурси

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

5.2.2. Матеріально-технічне забезпечення

Оснащення: Відповідно до Табеля оснащення.

Лікарські засоби:

Іміглюцераза, таліглюцераза.

VI. Індикатори якості медичної допомоги

Форма 025/о – Медична карта амбулаторного хворого, затверджена наказом МОЗ України від 14.02.2012 № 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», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 28.04.2012 за № 669/20982.

Форма 030/о – Контрольна карта диспансерного нагляду (Форма 030/о), затверджена наказом МОЗ 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», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

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 закладах охорони здоров'я, 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

6.1.1. Наявність у лікаря загальної практики-сімейного лікаря локального протоколу ведення пацієнта з хворобою Гоше.

6.1.2. Наявність у лікаря закладу охорони здоров'я, що надає вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з хворобою Гоше.

6.1.3. Відсоток пацієнтів з хворобою Гоше, які отримують ФЗТ, яким проведена оцінка ефективності лікування впродовж звітного періоду.

6.2. ПАСПОРТИ ІНДИКАТОРІВ ЯКОСТІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

6.2.1.А) Наявність у лікаря загальної практики-сімейного лікаря локального протоколу ведення пацієнта з хворобою Гоше.

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

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хвороба Гоше».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2015 рік – 90%

2016 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

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

б) Дані надаються лікарями загальної практики-сімейними лікарями (амбулаторіями сімейної медицини, центрами первинної медико-санітарної допомоги), розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) 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 лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування. Лікарі загальної практики-сімейні лікарі (амбулаторії сімейної медицини, центри первинної медико-санітарної допомоги), для яких не зареєстровано жодного пацієнта з хворобою Гоше впродовж звітного періоду, не включаються до знаменника індикатора.

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики-сімейних лікарів (амбулаторій сімейної медицини, центрів первинної медико-санітарної допомоги), зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнта з хворобою Гоше (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий лікарем загальної практики-сімейним лікарем (амбулаторією сімейної медицини, центром первинної

медико-санітарної допомоги). Лікарі загальної практики-сімейні лікарі (амбулаторії сімейної медицини, центри первинної медико-санітарної допомоги), для яких не зареєстровано жодного пацієнта з хворобою Гоше впродовж звітного періоду, не включаються до чисельника індикатора.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.2.А) Наявність у лікаря закладу охорони здоров'я, що надає вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, локального протоколу ведення пацієнта з хворобою Гоше.

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

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хвороба Гоше».

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів (ЛПМД) в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам ЛПМД, відповідність ЛПМД чинному УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження ЛПМД в закладах охорони здоров'я.

Бажаний рівень значення індикатора:

2015 рік – 90%

2016 рік та подальший період – 100%.

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

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

б) Дані надаються закладами охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу пацієнтам з хворобою Гоше, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) 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 закладів охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу пацієнтам з хворобою Гоше, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

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

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість закладів охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану), третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності локального протоколу ведення пацієнта з хворобою Гоше (наданий екземпляр ЛПМД). Джерелом інформації є ЛПМД, наданий ЗОЗ. ЗОЗ, для яких не зареєстровано жодного пацієнта з хворобою Гоше впродовж звітного періоду, не включаються до чисельника індикатора.

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

6.2.3.А) Відсоток пацієнтів з хворобою Гоше, які отримують ФЗТ, яким проведена оцінка ефективності лікування впродовж звітного періоду.

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

Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Хвороба Гоше»

В) Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

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

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

Г) Інструкція з обчислення індикатора.

а) Організація (заклад охорони здоров'я), що має обчислювати індикатор: заклад охорони здоров'я, що надає вторинну (спеціалізовану) або

третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу пацієнтам з хворобою Гоше.

б) Дані надаються закладами охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану) або третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу пацієнтам з хворобою Гоше, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

в) Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

г) 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 закладів охорони здоров'я, що надають вторинну (спеціалізовану) або третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу пацієнтам з хворобою Гоше, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

г) Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з хворобою Гоше, 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);

Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о).

д) Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів з хворобою Гоше, 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);

Контрольна карта диспансерного нагляду (форма 030/о).

е) Значення індикатора наводиться у відсотках.

**В.о. директора Медичного департаменту
МОЗ України**

А.О. Гаврилюк

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

1. Електронний документ «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Хвороба Гоше», 2015.
2. Наказ МОЗ України від 23.02.2000 № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я».
3. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 № 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».
4. Наказ МОЗ України від 27.12.2013 № 1150 «Про затвердження Примірного табеля матеріально-технічного оснащення Центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги та його підрозділів».
5. Наказ МОЗ України від 31.03.2015 № 183 «Про затвердження сьомого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
6. Наказ МОЗ України від 02.03.2011 № 127 «Про затвердження примірних табелів оснащення медичною технікою та виробами медичного призначення центральної районної (районної) та центральної міської (міської) лікарень».
7. Наказ МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».
8. Наказ МОЗ України від 05.07.2005 № 330 «Про запровадження ведення електронного варіанту облікових статистичних форм в лікувально-профілактичних закладах».
9. Наказ МОЗ та НАМН України від 31.12.2003 № 641/84 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні».
10. Наказ МОЗ України від 13.12.1999 № 290 «Про затвердження галузевої статистичної облікової медичної документації медико-генетичної служби».
11. Наказ МОЗ України від 25.09.2013 № 829 «Про затвердження методичних рекомендацій планування та розрахунку кількості лікарських засобів, виробів медичного призначення, що закуповуються за рахунок коштів державного та місцевого бюджетів для забезпечення визначених груп населення, на основі відповідних реєстрів».

Додаток
до уніфікованого клінічного протоколу первинної,
вторинної (спеціалізованої) та третинної
(високоспеціалізованої) 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 у 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 нативному людському білку – глюкоцереб्रोїдазі, та отримуються методом генної інженерії. ФЗТ використовується для лікування хвороби Гоше I типу та ненеуропатичних проявів III 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.

Водночас, ФЗТ не впливає на симптоми ураження нервової системи (розумової відсталості або інші) і тому не рекомендована пацієнтам з неврологічними проявами захворювання або 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 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 НДСЛ «ОХМАТДИТ».