

## Болезнь Гоше у детей: что изменилось в XXI веке

М.Б. Белогурова<sup>1,2</sup>, Ю.В. Диникина<sup>1,2</sup>, Д.А. Кудлай<sup>3</sup>, А.Ю. Борозинец<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; <sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; <sup>3</sup>АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123112, Москва, ул. Тестовская, 10

**Контактные данные:** Маргарита Борисовна Белогурова [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru)

Болезнь Гоше (БГ), код E75.2, является наиболее частой формой наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Возникновение БГ обусловлено мутацией гена, ответственного за синтез фермента  $\beta$ -глюкоцереброзидазы (кислая  $\beta$ -глюкозидаза), который участвует в гидролитическом расщеплении глюкозилцерида (составной части клеточных мембран) на глюкозу и церамид. Недостаточная активность (или недостаточное количество)  $\beta$ -глюкоцереброзидазы приводит к накоплению глюкозилцерида внутри клеток ретикулоэндотелиальной системы, которые превращаются таким образом в клетки Гоше. Клинически это выражается полисистемным заболеванием с прогрессирующей гепатоспленомегалией, гематологическими нарушениями и поражением костей скелета, что приводит к выраженному болевому синдрому, повышенной ломкости костей и, как следствие, — к тяжелой инвалидизации. «Золотым стандартом» лечения БГ в настоящее время является ферментозаместительная терапия. Для повышения доступности лекарственной терапии и оптимизации подходов к лечению детей с БГ проводится поиск и разработка новых лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** болезнь Гоше у детей,  $\beta$ -глюкоцереброзидаза, гепатоспленомегалия, ферментозаместительная терапия, имиглуцераза

**Для цитирования:** Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Кудлай Д.А., Борозинец А.Ю. Болезнь Гоше у детей: что изменилось в XXI веке. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(4):19–24.

### Gaucher disease in children: what has changed in the 21<sup>st</sup> century

M.B. Belogurova<sup>1,2</sup>, Yu.V. Dinikina<sup>1,2</sup>, D.A. Kudlay<sup>3</sup>, A.Yu. Borozinets<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia; <sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; <sup>3</sup>JSC "GENERIUM"; 10 Testovskaya St., Moscow, 123112, Russia

Gaucher disease (GD), code E75.2, is the most common form of hereditary enzymopathies united in the group of lysosomal diseases with autosomal recessive type of inheritance. The occurrence of GD is caused by a mutation of the gene responsible for the synthesis of the enzyme  $\beta$ -glucocerebrosidase (acid  $\beta$ -glucosidase), which is involved in the hydrolytic cleavage of glucosylceramide (a component of cell membranes) into glucose and ceramide. Insufficient activity (or insufficient amount) of  $\beta$ -glucocerebrosidase leads to the accumulation of glucosylceramide inside the cells of the reticuloendothelial system, which are thus converted into Gaucher cells. Clinically, this is expressed by a polysystemic disease with progressive hepatosplenomegaly, hematological disorders and lesions of the bones of the skeleton, which leads to severe pain syndrome, increased bone fragility and as a consequence — to severe disability. The "gold standard" of GD treatment is currently enzyme replacement therapy. To increase the availability of drug therapy and optimize approaches to the treatment of children with GD the search and development of new drugs is carried out.

**Key words:** Gaucher disease in children,  $\beta$ -glucocerebrosidase, hepatosplenomegaly, enzyme replacement therapy, imiglucerase

**For citation:** Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Kudlay D.A., Borozinets A.Yu. Gaucher disease in children: what has changed in the 21<sup>st</sup> century. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(4):19–24.

#### Информация об авторах

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, ведущий научный сотрудник НИИ онкологии и гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>  
Ю.В. Диникина: к.м.н., доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова e-mail: [dinikinayulia@mail.ru](mailto:dinikinayulia@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>  
Д.А. Кудлай: д.м.н., профессор, генеральный директор АО «ГЕНЕРИУМ», e-mail: [dakudlay@generium.ru](mailto:dakudlay@generium.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>  
А.Ю. Борозинец: к.м.н., медицинский советник АО «ГЕНЕРИУМ», e-mail: [a.borozinets@generium.ru](mailto:a.borozinets@generium.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>

#### Information about the authors

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Leading Scientific Collaborator of Research Institute of Oncology and Hematology at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: [deton.hospital31@inbox.ru](mailto:deton.hospital31@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

D.A. Kudlay: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director of JSC "GENERIUM", e-mail: [dakudlay@generium.ru](mailto:dakudlay@generium.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

A.Yu. Borozinets: Cand. of Sci. (Med.), Medical Advisor, JSC "GENERIUM", e-mail: [a.borozinets@generium.ru](mailto:a.borozinets@generium.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>

#### Вклад авторов

М.Б. Белогурова: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи

Ю.В. Диникина: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи

Д.А. Кудлай: научная редакция статьи, литературное редактирование

А.Ю. Борозинец: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, дополнение текста рукописи

#### Authors' contributions

M.B. Belogurova: design articles, analysis of research material, a review of publications on the topic of the article, preparing the list of the references, writing the text of the article

Yu.V. Dinikina: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article

D.A. Kudlay: scientific editorial, literary editing

A.Yu. Borozinets: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, addition of the text of the article

**Конфликт интересов.** Кудлай Д.А. и Борозинец А.Ю. являются сотрудниками АО «ГЕНЕРИУМ». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Kudlay D.A. and Borozinets A.Yu. are employees of JSC "GENERIUM". Other authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Болезнь Гоше (БГ), код E75.2, является наиболее частой формой наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности лизосомного фермента кислой  $\beta$ -глюкозидазы ( $\beta$ -глюкоцереброзидазы), участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма, ферментативном внутрилизосомном расщеплении гликофинголипидов, важнейших структурных элементов клеточных мембран. Этот фермент катализирует реакцию гидролиза глюкозилцерамида (глюкоцереброзида), ключевого компонента липидной структуры клеточных мембран, до глюкозы и церамида [1–3]. Недостаточность  $\beta$ -глюкоцереброзидазы приводит к накоплению глюкозилцерамида внутри макрофагов, которые превращаются таким образом в клетки Гоше. Клиническая картина характеризуется полисистемными проявлениями с прогрессирующей сплено- и гепатомегалией, гематологическими аномалиями и поражением костей скелета – главной причины тяжелой инвалидизации. У небольшого числа пациентов встречается поражение легких с вовлечением интерстиция легочной ткани и признаками легочной гипертензии [4, 5].

Впервые заболевание описал молодой французский врач Филипп Чарльз Эрнест Гоше (Gaucher) в 1882 г. В своей докторской диссертации Гоше привел описание аутопсии женщины, которая с детского возраста имела выраженную спленомегалию, и в течение всей жизни страдала от тяжелых кровотечений и анемии, а также от различных инфекций [6].

Бриль, который первым назвал это заболевание «болезнью Гоше», обнаружил аутосомный тип его наследования и сделал первое прижизненное описание клинической картины БГ у больного в 1905 г. [7]. И только спустя 60 лет Брейди с коллегами выяснили

патогенез заболевания и показали, что в основе БГ лежит недостаточность (качественная или количественная) фермента глюкоцереброзидазы [8].

БГ встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп, но в популяции евреев Ашкенази частота заболевания достигает 1:450 – 1:1000 [9, 10]. В Федеральный российский регистр пациентов с БГ входит примерно 350 человек [11]. В детском регистре с 2006 по 2016 г. были зарегистрированы 115 детей, что свидетельствует о явной гиподиагностике заболевания в ряде регионов Российской Федерации (РФ) [12]. БГ наследуется по аутосомно-рецессивному механизму, в ее основе лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализуемого в регионе q21 на 1-й хромосоме. Присутствие 2 мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) ассоциируется со снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению неутрализованных липидов в цитоплазме макрофагов (так называемые клетки Гоше), аутокринной стимуляции моноцитопоза и увеличению абсолютного числа макрофагов с нарушением их физиологических функций [5]. Клетки Гоше имеют ряд особенностей: они имеют гораздо большую продолжительность жизни, в несколько раз крупнее нормальных клеток, что приводит к механическому увеличению главным образом селезенки и печени, и, кроме того, они метаболически активны, что проявляется стимуляцией высвобождения провоспалительных цитокинов и вызывает вторичные повреждения тканей и органов [13, 14]. В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа заболевания (I, II и III), которые отличаются друг от друга временем манифестации, вовлечением центральной нервной системы (ЦНС) и продолжительностью жизни. Также с учетом наличия поражения нервной

системы БГ подразделяется на ненейропатическую форму (тип I) и нейропатические формы – острую (тип II) и подострую (тип III) [2, 3, 15].

Самым частым является тип I (нейропатический), при котором нет признаков вовлечения ЦНС [10, 16, 17]. Этот вариант хронического течения заболевания характеризуется сплено- и гепатомегалией, гематологическими расстройствами, поражением костной системы различной степени тяжести. Клинические симптомы БГ I типа могут проявиться в любом возрасте – от раннего детства до 60–70 лет, однако наиболее часто болезнь дебютирует в детстве. Известно, что чем раньше появились симптомы БГ, тем тяжелее будет протекать заболевание. Основными его симптомами являются повышенная утомляемость, увеличение размеров живота из-за гепатоспленомегалии, различной степени выраженности геморрагический синдром и боли в костях – от умеренных оссалгий до тяжелых костных кризов, клинически неотличимых от острого остеомиелита. У детей, как правило, отмечается отставание в физическом и половом развитии [18].

Из-за неспецифичности клинической картины такие пациенты направляются в гематологические/онкологические стационары, где им ошибочно могут поставить диагноз лейкоза или нарушения свертывающей системы крови. Больные с костными проявлениями могут иметь ошибочный диагноз болезни Кальве–Пертеса или других деструктивных поражений скелета. В редких случаях костные поражения могут доминировать при очень умеренных висцеральных и гематологических нарушениях [19].

Острый нейропатический тип БГ (тип II) – самый тяжелый вид БГ, который характеризуется острым началом в первые месяцы жизни: симптомами тяжелого поражения ЦНС с бульбарными расстройствами, судорогами, быстро прогрессирующей гепатоспленомегалией и кахексией. Поскольку в настоящее время патогенетической терапии этой формы БГ не существует, несмотря на симптоматическое лечение, продолжительность жизни таких пациентов составляет не более 1–2 лет.

Подострый нейропатический тип БГ (тип III) тоже начинается в детском возрасте, но позднее, чем острый, и отличается медленным прогрессивным течением. Висцеральные и костные проявления могут быть такими же, как при ненейропатическом типе заболевания, однако со временем происходит вовлечение ЦНС с развитием различных неврологических симптомов и интеллектуальных нарушений (от незначительной задержки умственного развития до тяжелой деменции). Первыми признаками начинающегося вовлечения нервной системы являются глазные симптомы [20].

Наиболее частыми жалобами, позволяющими заподозрить БГ, являются следующие: необъяснимая повышенная утомляемость, легкая кровоточивость десен при чистке зубов, обильные менструации, начинающаяся с менархе, костные боли, мышечная слабость,

увеличение размеров живота, боли в верхней половине живота и в боку при выполнении физических упражнений, диарея, а также отставание в физическом развитии.

Для подтверждения диагноза проводятся лабораторное и инструментальное обследования. Основой диагностики БГ является биохимическое исследование активности β-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови (в сыворотке крови фермент отсутствует!) методом иммунофлуоресцентного анализа или в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии. При выявлении уровня активности β-глюкоцереброзидазы менее 30 % от нормы (4,7–19 нМ/мг/ч в лейкоцитах крови или 1,50–25,00 мкмоль/л/ч в сухих пятнах крови) устанавливается диагноз БГ [21].

Дополнительным методом диагностики служит молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить первопричину развития любого наследственного заболевания. В настоящее время описаны более 400 мутаций в гене глюкоцереброзидазы. Мутация N370S (p.Asn409Ser) в гетерозиготном состоянии чаще выявляется у пациентов с I типом БГ. Мутация L444P (p.Leu483Pro) в гомозиготном состоянии зачастую коррелирует с тяжелым течением БГ, считаясь самой частой мутацией для больных БГ III типа. Мутации H255Q (p.His294Gln) и D409H (p.Asp448His) в гомозиготном состоянии чаще ассоциированы со II типом БГ. Мутации IVS2+1G>A и 84GG (p.Leu29Alafs\*18) считаются наиболее тяжелыми и выявляются зачастую в случае перинатально летальной формы заболевания [22, 23].

Для точной диагностики состояния костной ткани, которая поражается у 75 % пациентов с БГ и более [24], используются стандартная рентгенография, магнитно-резонансная томография (МРТ) и денситометрия. Для раннего обнаружения вовлечения костей возможности рентгенографии ограничены, однако для выявления деформаций, переломов, истончения надкостницы проведение рентгенографии вполне оправданно. Лучшим методом для выявления инфильтрации костного мозга, некрозов и инфарктов костей является МРТ. Однако в силу того, что у детей в отличие от взрослых доминирует красный костный мозг, интерпретация МРТ-картин может быть затруднена. Денситометрия применяется для выявления признаков генерализованной остеопении и остеопороза с количественной оценкой степени поражения скелета при БГ.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и МРТ печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии [2, 3].

Биохимическим маркером БГ является фермент хитотриозидаза (ХТ) – энзим, секретируемый нагруженными липидами макрофагами (клетками Гоше), поэтому у пациентов с клиническими проявлениями заболевания ее уровень чрезвычайно высок [25]. При нормальных значениях 5,0–190 нМ/мг/ч уровень ХТ



у пациентов может увеличиваться в тысячи раз. При проведении патогенетического лечения он закономерно снижается, и этот показатель служит приемлемым маркером для мониторинга течения заболевания и адекватности проводимого лечения.

С недавнего времени наиболее специфичным биомаркером БГ считается глюкозилсфингозин, уровень которого значительно повышен и хорошо коррелирует с уровнем ХТ у пациентов с БГ [26].

Офтальмологическое обследование необходимо для выявления горизонтального пареза взора, как правило, первого симптома, характеризующего поражение ЦНС у пациентов с III типом БГ [27].

БГ — первое в истории медицины заболевание, при котором начата успешная ферментозаместительная терапия (ФЗТ). ФЗТ является патогенетическим лечением, целью которого являются предотвращение необратимых патологических изменений, особенно в костной системе, нормализация функций пораженных органов, а у детей еще и оптимизация процессов роста и развития.

В настоящее время имеются препараты ФЗТ только для I и III типов БГ: имиглюцераза, велаглюцераза и талиглюцераза альфа — белки с большим молекулярным весом, что не позволяет им проникать через гематоэнцефалический барьер для лечебного воздействия при БГ II типа.

«Золотым стандартом» лечения БГ I и III типов с 1994 г. является ФЗТ имиглюцеразой в виде внутривенных инфузий в стандартном режиме 1 раз в 2 нед. Дозировки препарата индивидуальны, но в дебюте заболевания должны составлять не менее 30 ЕД/кг веса ребенка, а при поражении костей — 60 ЕД/кг 1 раз в 2 нед. Своевременное начало лечения полноценными дозами необходимо для детей в период созревания скелета, даже без поражения костей, для того, чтобы дать им возможность достичь нормальной массы и структуры костной ткани к периоду взрослости. Дети — сиблинги пациентов с БГ, у которых при скрининге диагностирована бессимптомная БГ, должны регулярно обследоваться и при появлении первых симптомов заболевания должна быть начата ФЗТ [27]. Она приводит к улучшению общего состояния больных, восстановлению гематологических показателей, уменьшению размеров селезенки и печени и предотвращает развитие необратимого поражения костно-суставной системы [25, 29, 30].

Мониторинг терапии должен включать [27]:

- физикальное обследование — каждые 6 мес;
- клинический и биохимический анализы крови (включая активность ХТ) — каждые 3 мес (при возможности — уровень глюкозилсфингозина);
- УЗИ брюшной полости — каждые 6 мес;
- анализ состояния скелета (МРТ, денситометрия) — ежегодно;

- специальные методы исследования: неврологический осмотр и исследование движения глазных яблок — каждые 3–6 мес, проверка остроты слуха и электрофизиологические методы исследования потенциалов головного мозга — ежегодно.

Имиглюцераза является модифицированной формой кислой  $\beta$ -глюкозидазы человека, продуцируемой клетками яичников китайских хомячков с помощью рекомбинантной ДНК-технологии, с маннозной модификацией для направленного взаимодействия с макрофагами. Под действием имиглюцеразы происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Доказана эффективность имиглюцеразы в отношении уменьшения частоты костных кризов, костных болей, остеонекрозов, повышения минеральной плотности костей и нормализации роста у детей. Препарат хорошо переносится, не имеет выраженных побочных эффектов, показан для терапии I и III типов БГ и не имеет возрастных ограничений [3, 27, 29].

В рамках государственной программы развития фармацевтической промышленности РФ в соответствии со стратегией «Фарма-2020» российской биотехнологической компанией АО «ГЕНЕРИУМ» был разработан препарат Глуразим<sup>®</sup>, являющийся первым биоаналогом оригинального препарата имиглюцеразы [31]. В 2019 г. биоаналогичный препарат Глуразим<sup>®</sup> был зарегистрирован в РФ после проведения полного комплекса доклинических и клинических исследований в соответствии с международными и российскими рекомендациями [32–34]. Полученные результаты подтвердили его биоподобие оригинальному препарату по показателям качества, эффективности и безопасности [31, 35, 36].

Таким образом, в настоящее время подробно изучен механизм развития БГ, обусловленный наследственным дефицитом активности лизосомного фермента кислой  $\beta$ -глюкозидазы ( $\beta$ -глюкоцереброзидазы). Клиническая диагностика БГ затруднена, поскольку данное заболевание является хроническим, прогрессирующим и мультисистемным, с чрезвычайно вариабельным течением: от почти бессимптомного до тяжелой инвалидизации со смертельным исходом.

Диагноз БГ устанавливается биохимическим анализом активности фермента глюкоцереброзидазы в сухих пятнах крови или лейкоцитах.

БГ обычно манифестирует в детском возрасте, в связи с чем для предотвращения развития тяжелых необратимых осложнений дети с любыми симптомами БГ должны получать ФЗТ в адекватных дозах на фоне регулярного мониторинга их клинического состояния и лабораторных данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gupta P, Pastores G. Pharmacological treatment of pediatric Gaucher disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11(12):1183–94. doi: 10.1080/17512433.2018.1549486.
- Гундобина О.С., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Белогурова М.Б., Букина Т.М., Захарова Е.Ю., Михайлова С.В., Новиков П.В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше. СПб., 2015. 26 с. [Gundobina O.S., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Belogurova M.B., Bukina T.M., Zakharova E.Yu., Mikhailova S.V., Novikov P.V. Federal clinical guidelines for providing care for children with Gaucher disease. SPb., 2015. 26 p. (In Russ.)].
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Лукина Е.А., Геворкян А.К., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Вишнёва Е.А., Мовсисян Г.Б. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации. Педиатрическая фармакология 2016;13(3):244–50. doi: 10.15690/pf.v13i3.1574. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Lukina E.A., Gevorkyan A.K., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Vishneva E.A., Movsisyan G.B. Management of children with Gaucher disease. Modern clinical guidelines. *Pediatricheeskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2016;13(3):244–50. (In Russ.)].
- Grabowski G.A., Petsko G.A., Kolodny E.H. Gaucher disease. In: *The online metabolic and molecular bases of inherited disease* (www.ommbid.com). New York: McGraw-Hill, 2006 (revised July 2010).
- Cox T.M. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses. *J Inher Metab Dis* 2001;24(Suppl 2):106–21. doi: 10.1023/a:1012496514170.
- Gaucher P.C.E. De l'epithelioma primitive de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie. MD Thesis, Paris, 1882.
- Brill N.E., Mandelbaum F.S., Libman E. Primary splenomegaly – Gaucher type. Report on one of four cases occurring in a single generation in one family. *Am J of Med Science* 1905;129:491–504.
- Brady R.O., Kanfer J., Shapiro D. The metabolism of glucocerebrosides. Purification and properties of a glucocerebrosidase – cleaving enzyme from spleen tissue. *J Biol Chem* 1965;240:39–43. PMID: 14253443.
- Зуб Н.В. Болезнь Гоше: распространенность, семиотика, качество жизни и клинико-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии. Автореф. дис. ... канд мед. наук. М., 2010. [Zub N.V. Gaucher disease: prevalence, semiotics, quality of life, and the clinical and economic rationale for enzyme replacement therapy. Thesis abstract of ... Cand. of Sci. (Med.). M., 2010. (In Russ.)].
- Gaucher Disease. Eds. A.H. Futerman, A. Zimran. Boca Raton, FL: Taylor & Francis, 2007. 528 p.
- Медвестник. Портал российского врача: [Электронный ресурс]. М., 2017. URL: <https://medvestnik.ru/content/news/V-Rossii-razrabatyvaetsya-programma-podderzivaushei-terapii-dlya-pacientov-s-orfannymi-zabolevaniyami.html>.
- Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Черников В.В., Мазанова Н.Н., Романюк А.М., Смирнов В.И. Демографическая и клинико-генетическая характеристика детей с болезнью Гоше в Российской Федерации: данные педиатрического регистра. Педиатрическая фармакология 2016;13(4):354–61. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1607>. [Movsisyan G.B., Gundobina O.S., Namazova-Baranova L.S., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Chernikov V.V., Mazanova N.N., Romanyuk A.M., Smirnov V.I. Demographic, clinical and genetic characteristics of child Gaucher disease patients in Russia: pediatric register data. *Pediatric pharmacology* 2016;13(4):354–61. (In Russ.)].
- Allen M.J., Myer B.J., Khokher A.M., Rushton N., Cox T.M. Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *QJM* 1997;90(1):19–25. doi: 10.1093/qjmed/90.1.19.
- Hammert L.C., Ball E.D. Hematologic complications associated with Gaucher disease. *Gaucher Clin Persp* 1997;5(2):17–9.
- Vellodi A. Lysosomal storage disorders. *Br J Haemat* 2005;128(4):413–31. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05293.x.
- Cox T.M. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics* 2010;6(4):299–313. doi: 10.2147/BTT.S7582.
- Barton N.W., Brady R.O., Dambrosia J.M., Di Bisceglie A.M., Doppelt S.H., Hill S.C., Mankin H.J., Murray G.J., Parker R.I., Argoff C.E. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324(21):1464–70. doi: 10.1056/NEJM199105233242104.
- Kallish S., Kaplan P. A disease severity scoring system for children with type 1 Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 2013;172:39–43. doi: 10.1007/s00431-012-1830-5.
- Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: Past, present and future. *Mol Genet Metab* 2011;104(4):438–47. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.08.004.
- Harris C.M., Taylor D.S., Vellodi A. Ocular motor abnormalities in Gaucher disease. *Neuropediatrics* 1999;30(6):289–93. doi: 10.1055/s-2007-973507.
- Wolf P., Alcalay R.N., Liang C., Cullen E., Pauciuolo M.W., Nichols W.C., Gan-Or Z., Chung W.K., Faulkner T., Bents C., Pomponio R.J., Ma X., Kate Zhang X., Keutzer J.M., Oliva P. Tandem mass spectrometry assay of  $\beta$ -glucocerebrosidase activity in dried blood spots eliminates false positives detected in fluorescence assay. *Mol Genet Metab* 2018;123(2):135–9. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.10.011.
- Dahl N., Lagerström M., Erikson A., Pettersson U. Gaucher disease type III (Norrbottnian type) is caused by a single mutation in exon 10 of the glucocerebrosidase gene. *Am J Hum Genet* 1990;47(2):275–8. PMID: 2378352.
- Mignot C., Gelot A., Bessières B., Daffos F., Voyer M., Menez F., Fallet Bianco C., Odent S., Le Duff D., Loget P., Fargier P., Costil J., Josset P., Roume J., Vanier M.T., Maire L., Billette de Villemeur T. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am J Med Genet A* 2003;120A(3):338–44. doi: 10.1002/ajmg.a.20117.
- Stowens D.W., Teitelbaum S.L., Kahn A.J., Barranger J.A. Skeletal complications of Gaucher diseases. *Medicine* 1985;64(5):310–22. doi: 10.1097/00005792-198509000-00003.
- Barranger J., Ginns E.I. Glucosylceramide lipidoses: Gaucher Disease. The metabolic basis of inherited disease. New York; McGraw-Hill, 1989. Pp. 1677–1698.
- Röls A., Giese A.K., Grittner U., Mascher D., Elstein D., Zimran A., Böttcher T., Lukas J., Hübner R., Gölnitz U., Röhle A., Dusek A., Meyer W., Wittstock M., Mascher H. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One* 2013;8(11):e79732. doi: 10.1371/journal.pone.0079732.
- Kaplan P., Baris H., De Meirleir L., Di Rocco M., El-Beshlawy A., Huemer M., Martins A.M., Nascu I., Rohrbach M., Steinbach L., Cohen I.J. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr* 2013;172(4):447–58. doi: 10.1007/s00431-012-1771-z.
- Pastores G.M., Petakov M., Giraldo P., Rosenbaum H., Szer J., Deegan P.B., Amato D.J., Mengel E., Tan E.S., Chertkoff R., Brill-Almon E., Zimran A. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis* 2014;53(4):253–60. doi: 10.1016/j.bcmd.2014.05.004.
- Mistry P.K., Weinreb N.J., Kaplan P., Cole J.A., Gwosdow A.R., Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46(1):66–72. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.011.
- Biegstraaten M., Cox T.M., Belmatoug N., Berger M.G., Collin-Histed T., Vom Dahl S., Di Rocco M., Fraga C., Giona F., Giraldo P., Hasanhodzic M., Hughes D.A., Iversen P.O., Kiewiet A.I., Lukina E., Machaczka M., Marinakis T., Mengel E., Pastores G.M., Plöckinger U., Rosenbaum H., Serratrice C., Symeonidis A., Szer J., Timmerman J., Tylki-Szmańska A., Weisz Hubshman M., Zafeiriou D.I., Zimran A., Hollak C.E.M. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2018;68:203–8. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008.
- Дегтерев М.Б., Смоллов М.А., Вишневецкий А.Ю., Шукуров Р.Р. Физико-химическая характеристика имиглоцеразы биоаналогичного и референтного препарата масс-спектрометрическими методами. В кн.: Биотехнология: состояние и перспективы развития. Материалы международного конгресса, 2019. С. 302–303. [Degterev M.B., Smolov M.A., Vishnevskiy A.Yu., Shukurov R.R. Physicochemical characterization of an original and biosimilar imiglucerase by mass spectrometry methods. In: *Biotechnology: state and development prospects. Materials of the international congress*, 2019. Pp. 302–303. (In Russ.)].
- Guidance for Industry Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product CDER/CBER/ 2015.
- Иванов П., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И., Дёмин А., Максимова Л., Никитина И., Обухов А., Зайцев Д., Степанов А., Носырева М., Самсонов М. Ошибка проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика* 2014;1:21–36.

- [Ivanov R., Sekaryova G., Kravtsova O., Kudlay D., Lukyanov S., Tikhonova I., Dyomin A., Maksumova L., Nikitina I., Obukhov A., Zaitsev D., Stepanov A., Nosyreva M., Samsonov M. Rules for conducting research on bio-analogous medicines (bio-analogs). *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 2014;1:21–36. (In Russ.)].
34. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 89 от 03.11.2016 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Астана, 2016. 714 с. [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 89 dated November 3, 2016 “On the Approval of the Rules for Conducting Research on Biological Medicines of the Eurasian Economic Union”. Astana, 2016. 714 p. (In Russ.)].
35. Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкрёбнева И.И., Кудлай Д.А., Гапченко Е.В., Маркова О.А., Борозинец А.Ю., Казаров А.А., Пантюшенко М.С. Результаты открытого рандомизированного сравнительного перекрестного клинического исследования I фазы по оценке безопасности и фармакокинетики препарата Глуразим (имиглюцераза) в сравнении с референтным препаратом у здоровых добровольцев. *Онкогематология* 2019;14(4):73–83. doi: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-73-83. [Fitilev S.B., Vozzhaev A.V., Shkrebneva I.I., Kudlay D.A., Gapchenko E.V., Markova O.A., Borozinets A.Yu., Kazarov A.A., Pantyushenko M.S. Results of an open randomized comparative cross-sectional clinical trial of phase I to assess the safety and pharmacokinetics of the drug Glurazyme (imiglucerase) in comparison with the reference drug in healthy volunteers. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2019;14(4):73–83. (In Russ.)].
36. Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина К.А., Чавынчак Р.Б., Короткова С.Б., Маркова О.А., Гапченко Е.В., Шустер А.М., Кудлай Д.А., Лукина Е.А. Оценка эффективности и безопасности применения биоаналогичного препарата Глуразим® (имиглюцераза) для лечения болезни Гоше. *Гематология и трансфузиология* 2020;65(1). Статья в печати. [Sysoeva E.P., Ponomarev R.V., Lukina K.A., Chavynchak R.B., Korotkova S.B., Markova O.A., Gapchenko E.V., Shuster A.M., Kudlay D.A., Lukina E.A. Evaluation of the effectiveness and safety of the use of the biosimilar drug Glurazyme® (imiglucerase) for the treatment of Gaucher disease. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2020;65(1). Article is in print. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 18.11.2019. Принята в печать: 12.12.2019.

Article was received by the editorial staff: 18.11.2019. Accepted for publication: 12.12.2019.

РЖДГО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- [www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru) – официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- [www.press-med.ru](http://www.press-med.ru) – интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;
- <https://www.akc.ru> – агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания – 93505.