

16+

ISSN 2078-1008 (print)
ISSN 2687-1483 (online)

ТРОМБОЗ ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

№ 4
2022



www.hemostas.ru



ТРОМБОЗ, ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Выпускается один раз в квартал • Основан в 2001 г.
ISSN 2078-1008 (print) • ISSN 2687-1483 (online)

№ 4

Декабрь 2022 г.

Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Самсонова Наталья Николаевна, проф., д.м.н., руководитель отдела клинической лабораторной диагностики
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
Тел.: +7 (495) 414-76-91 E-mail: nsamsonova28@mail.ru

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Антонова Н.М., проф., д.б.н., руководитель направления «Биомеханика», Институт механики Болгарской Академии Наук, София, Болгария

Буланов А.Ю., проф., д.м.н., заслуженный врач РФ, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник отдела биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», главный внештатный специалист-трансфузиолог ДЗМ, Москва, Россия

Вавилова Т.В., проф., д.м.н., зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Васильев С.А., проф., д.м.н., зав. научно-клинической лабораторией коагулологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Вереина Н.К., проф., д.м.н., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Воробьева Н.А., проф., д.м.н., директор Северного филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Россия

Давыдкин И. Л., проф., д.м.н., эксперт РАН по профилю «Гематология», проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, Самара, Россия

Жибурт Е.Б., проф., д.м.н., зав. кафедрой трансфузиологии, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Константинова Е.Э., к.б.н., ведущий научный сотрудник ГНУ «Институт тепло- и массообмена им. А.В. Лыкова» Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

Кудлай Д.А., д.м.н., в.н.с. лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Кузник Б.И., проф., д.м.н., почетный зав. кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия

Момот А. П., проф., д.м.н., директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия

Муравьев А.В., проф., д.б.н., профессор кафедры медико-биологических основ спорта ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», Ярославль, Россия

Папаян Л.П., проф., д.м.н., руководитель лаборатории свертывания крови ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Полушин Ю.С., академик РАН, проф., д.м.н., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Президент Ассоциации анестезиологов-реаниматологов, Санкт-Петербург, Россия

Румянцев А.Г., академик РАН, проф., д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Румянцев С.А., член-корр. РАН, проф., д.м.н., проректор по стратегическому развитию ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины, Москва, Россия

Танашян М.М., член-корр. РАН, проф., д.м.н., зам. директора по научной работе ФГБНУ «Научный центр неврологии» Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Россия

Журнал включен в международную базу СКОПУС и в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал индексируется в РИНЦ.

Журнал «ТРОМБОЗ, ГЕМОСТАЗ И РЕОЛОГИЯ» зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 24 августа 2001 года ПИ № 779636.

Учредитель: ООО «Гемостаз и Реология»

Издатель: ООО «Гемостаз и Реология»

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Авторы, присылающие материалы для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте www.thrj.ru

Плата за публикации не взимается.

Рукописи и иллюстрации не возвращаются

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции. Все права защищены.

© ООО «Гемостаз и Реология»

Подписной индекс по каталогу «Пресса России»

83835 — для индивидуальных подписчиков

83837 — для предприятий и организаций

Подписной индекс по каталогу «Почта России»

ПП665 — для индивидуальных подписчиков

ПП673 — для предприятий и организаций

Подписной индекс по каталогу «Урал-Пресс»

18362 — для индивидуальных подписчиков

18363 — для предприятий и организаций

Тираж 1500 экз. Цена свободная.

Адрес редакции: Москва 125009 а/я 146

Телефон: +7(903)144-46-34

Факс: +7(495)699-33-73

E-mail: hemostas@aha.ru, roitman@hemostas.ru

Web: www.thrj.ru, www.hemostas.ru

Заведующий редакцией Р.В. Бойков

Редактор М.Ю. Андрианова

Редактор английского языка М. Джероян

Дизайн и верстка К.А. Свищев

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

А.Н. Козинцев, Л.И. Волкова, И.П. Антропова,
Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.В. Рябина
Структурно-функциональные изменения тромбоцитов
у пациентов с когнитивными нарушениями 4

М.З. Гасанов, В.П. Терентьев, Д.А. Кудлай,
Е.Ю. Комарцева, А.Ю. Борозинец
Актуальные вопросы применения современных технологий
в диагностике и лечении болезни Гоше 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Р.Г. Хамитов, А.В. Гаврилей, И.Е. Дрожжина, О.Н. Костикова,
М.А. Кочеткова, Л.Г. Медянцева, О.И. Рассохина,
Е.И. Таскаева, Е.А. Шестаков, Е.Б. Жибурт
Трудности внедрения пулированных тромбоцитов 22

Т.А. Шубина, Т.Ю. Оберган, Л.А. Ляпина, М.Е. Григорьева
Влияние полисахарида хитозана
на плазменный гемостаз: исследование *in vitro* 30

В.И. Рузов, М.Н. Горячая, Б.Б. Костишко
Гипербарическая оксигенация и структурно-функциональная
гетерогенность ответа тромбоцитов при ишемической
болезни сердца: фокус на персонализацию эффекта 35

Е.Н. Кабаева, П.Ф. Литвицкий, О.П. Артюков,
К.А. Тушова, Н.В. Ноздрихина, А.В. Ершов
Острый инсульт на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 41

Д.Н. Хуторов, О.Н. Старцева, О.В. Тихомирова, Н.Н. Зыбина
Маркеры нарушения плазменного гемостаза
в оценке риска церебральной микроангиопатии 54

Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.Б. Агапов,
Н.Д. Мжаванадзе, Д.А. Максаев, А.А. Чобанян
Коагулопатия и факторы риска у пациентов
с тяжелой степенью COVID-19 64

С.В. Чепанов, О.В. Павлов, Т.И. Опарина, Т.А. Кудрявцева,
Е.С. Орлова, Ю.П. Милютин, М.И. Кахиани, С.А. Сельков
Методические подходы к оценке функциональной активности
тромбоцитов при воздействии антиагрегантных препаратов 75

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.Ю. Зоренко, Т.Ю. Полянская, Н.В. Садыкова, Е.Е. Карпов
Клинический случай эндопротезирования у больного гемофилией,
находящегося на терапии эфмороктокогом альфа 85

РАЗНОЕ

Всемирный день тромбоза-2022 в России
и премия Национальной ассоциации по тромбозу и гемостазу 93

Подписано Соглашение о научно-практическом,
образовательном и информационном сотрудничестве
с Казанским государственным медицинским университетом 95

REVIEWS

Anton N. Kodintsev, Larisa I. Volkova, Irina P. Antropova,
Nadezhda V. Izmozherova, Artem A. Popov, Alla V. Ryabinina
Structural and functional platelet changes
in patients with cognitive disorders 4

Mikhail Z. Gasanov, Vladimir P. Terentiev, Dmitry A. Kudlay,
Elena Yu. Komartseva, Anton Yu. Borozinets
Current application issues of modern technologies
in the diagnosis and treatment of Gaucher disease 10

ORIGINAL PAPERS

Ramil G. Khamitov, Alexander V. Gavriley, Irina E. Drozhzhina, Oksana N. Kostikova,
Marina A. Kochetkova, Lyudmila G. Medyantseva, Olga I. Rassohina,
Elena I. Taskaeva, Eugene A. Shestakov, Eugene B. Zhiburt
Difficulties in the pooled platelets implementation 22

Tatyana A. Shubina, Tamara Yu. Obergan, Ludmila A. Lyapina, Marina E. Grigorjeva
Effect of chitosan polysaccharide
on plasma hemostasis: *in vitro* study 30

Viktor I. Ruzov, Marina N. Goryachaya, Boris B. Kostishko
Hyperbaric oxygenation and structural and functional heterogeneity
of platelet response in ischemic heart disease:
focus on personalizing the effect 35

Ekaterina N. Kabaeva, Petr F. Litvitskiy, Oleg P. Artyukov,
Kristina A. Tushova, Natalia V. Nozdryukhina, Anton V. Ershov
Acute stroke associated with novel coronavirus infection COVID-19 41

Dmitrii N. Khutorov, Olga N. Startseva, Olga V. Tikhomirova, Natalia N. Zybina
Markers of impaired plasma hemostasis
in risk assessment of cerebral microangiopathy 54

Roman E. Kalinin, Igor A. Suchkov, Andrey B. Agapov,
Nina D. Mzhavanadze, Denis A. Maksae, Artyom A. Chobanyan
Coagulopathy and risk factors in patients
with severe COVID-19 64

Sergey V. Chepanov, Oleg V. Pavlov, Tatiana I. Oparina, Tatiana A. Kudryavtseva,
Ekaterina S. Orlova, Yulia P. Milyutina, Maka I. Kakhiani, Sergey A. Selkov
Methodological approaches for assessment of platelet
functional activity under the action of antiplatelet drugs 75

CLINICAL CASE

Vladimir Yu. Zorenko, Tatyana Yu. Polyanskaya, Nadezhda V. Sadykova, Evgenii E. Karpov
A clinical case of arthroplasty in a patient
with hemophilia under therapy with efmorotocog alfa 85

MISCELLANEOUS

World thrombosis day-2022 in Russia and the National association
on thrombosis and haemostasis award-2022 93

The «Memorandum of Understanding»
has been signed with
Kazan State Medical University 95

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

М.З. ГАСАНОВ¹, В.П. ТЕРЕНТЬЕВ¹, Д.А. КУДЛАЙ^{2,3,4}, Е.Ю. КОМАРЦЕВА⁵, А.Ю. БОРОЗИНЕЦ⁴

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, 29;

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»»

Федерального медико-биологического агентства; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁴АО «ГЕНЕРИУМ»; Россия, 123112 Москва, ул. Тестовская, 10;

⁵ГБУ Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница»;

Россия, 344085 Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170

Резюме. Болезнь Гоше является сфинголипидозом — редким наследственным заболеванием, возникающим в результате дефицита кислой β -глюкоцереброзидазы, недостаточная активность которой приводит к накоплению глюкоцереброзида в органах и тканях и нарушению их функций, что сопровождается появлением разнообразной клинической картины. Широта клинических проявлений, относительная неспецифичность симптомов, большой возрастной диапазон дебюта заболевания наряду со сниженной настороженностью врачей приводит к поздней диагностике, ошибкам интерпретации результатов физикального и лабораторно-инструментального обследования. Снижение активности глюкоцереброзидазы в периферических лейкоцитах или сухих пятнах крови позволяет верифицировать диагноз. Благодаря генетическому секвенированию нового поколения появилась возможность не только выявить тип мутации, но также идентифицировать генетические модификаторы заболевания. Ключевой аспект лечения болезни Гоше заключается в применении ферментозаместительной терапии (ФЗТ). Наиболее изученным и широко используемым препаратом ФЗТ является имиглюцераза. Коррекция лечения и оценка его эффективности проводится с учетом достижения индивидуальных терапевтических целей.

Ключевые слова: болезнь Гоше у детей, β -глюкоцереброзидаза, гепатоспленомегалия, ферментозаместительная терапия, ФЗТ, имиглюцераза, Глуразим

Автор для корреспонденции: Гасанов Митхат Зульфугар-оглы, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия. 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, 29. E-mail: mitkhat@mail.ru

Статья поступила: 19.09.2022. В доработанном виде: 17.10.2022. Принята к печати: 25.11.2022.

Для цитирования: Гасанов М.З., Терентьев В.П., Кудлай Д.А., Комарцева Е.Ю., Борозинец А.Ю. Актуальные вопросы применения современных технологий в диагностике и лечении болезни Гоше. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2022;(4):10–21.

CURRENT APPLICATION ISSUES OF MODERN TECHNOLOGIES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GAUCHER DISEASE

MITKHAT Z. GASANOV¹, VLADIMIR P. TERENTIEV¹, DMITRY A. KUDLAY^{2,3,4},

ELENA YU. KOMARTSEVA⁵, ANTON YU. BOROZINETS⁴

¹Rostov State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;

29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia;

²Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia;

³National Research Center — Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia;

24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁴«GENERIUM» JSC; 10 Testovskaya Str., Moscow 123112, Russia;

⁵Rostov Regional Clinical Hospital; 170 Blagodatnaya Str., Rostov-on-Don 344085, Russia

Summary. Gaucher disease is sphingolipidosis, a rare hereditary disease resulting from a deficiency of acid β -glucocerebrosidase which insufficient activity leads to the accumulation of glucocerebroside in organs and tissues and disturbances of their functions, that is accompanied by the appearance of a diverse clinical picture. The breadth of clinical manifestations, the relative non-specificity of symptoms, the large age range of the disease onset, along with the reduced alertness of physicians, leads to late diagnosis, errors in the interpretation of physical and laboratory-instrumental examination results. Decreased glucocerebrosidase activity in peripheral leukocytes or dry blood spots allows to verify the diagnosis. Thanks to next-generation genetic sequencing, it has become possible not only to detect the type of mutation, but also to identify genetic modifiers of the disease. Enzyme replacement therapy (ERT) is a key aspect in Gaucher disease treatment. Imiglucerase the most studied and widely used ERT medication. Treatment correction and assessment of its effectiveness is carried out taking into account the achievement of individual therapeutic goals.

Keywords: Gaucher disease in children, β -glucocerebrosidase, hepatosplenomegaly, enzyme replacement therapy, ERT, imiglucerase, Glurazyme

Correspondence: Mitkhat Z. Gasanov, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 1, Rostov State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia. E-mail: mitkhat@mail.ru

Received: 19.09.2022. Revised: 17.10.2022. Accepted: 25.11.2022.

For citation: Gasanov M.Z., Terentiev V.P., Kudlay D.A., Komartseva E. Yu., Borozinets A. Yu. Current application issues of modern technologies in the diagnosis and treatment of Gaucher disease. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2022;(4):10–21. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Гоше (БГ) относится к группе редких генетических заболеваний — лизосомным болезням накопления (сфинголипидозам). В ее основе лежит наследственный дефицит фермента β -глюкоцереброзидазы (ГЦЗаза), участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма [1]. Недостаточная активность этого фермента или его отсутствие приводят к тому, что глюкоцереброзид (ГЦЗ) и несколько связанных с ним соединений, которые обычно деградируют до глюкозы и липидов, при БГ накапливаются в лизосомах клеток.

Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 г. французским дерматологом Филиппом Шарлем Эрнестом Гоше у 32-летней пациентки со спленомегалией и панцитопенией. Им было сделано предположение о наличии у нее опухоли селезенки [2]. Однако свое эпонимическое название болезнь получила несколько позже. Только в 1965 г. удалось выявить причину заболевания — врожденный дефицит ГЦЗаза и установить, что описанные Ф. Гоше липиды, которые накапливались в макрофагах, по своей структуре представляли ГЦЗ.

Эпидемиология

Заболеваемость БГ в разных странах и популяциях колеблется и составляет от 0,4 до 5,8 на 100 тыс. жителей [3]. При этом средняя распространенность этой патологии — около 1 пациента на 60 тыс. населения во всех этнических группах. Вместе с тем во Франции этот показатель составляет 1:136000, в то время как среди евреев-ашкенази достигает 1:450–1000 [1, 4]. По данным регистра ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России (2019), распространенность БГ в Российской Федерации (РФ) составляет 1 случай на 360 тыс. взрослого населения и 1 случай на 312500 детей [1, 5]. Это значительно ниже, чем в европейских странах, что, вероятно, связано с гиподиагностикой, сниженной настороженностью врачей и дефицитом знаний и опыта в области клиники и верификации орфанных заболеваний.

Диапазон возраста пациентов составляет 18–89 лет. Отмечаются гендерные различия: женщины страдают БГ чаще мужчин — 57 и 43% соответственно [5].

В зависимости от наличия и особенностей поражения центральной нервной системы (ЦНС) выделяют 3 клинических варианта течения БГ. При типе I патологический процесс развивается у взрослых, и неврологи-

ческая симптоматика отсутствует. Тип II — инфантильный (или острый нейронопатический) характеризуется прогрессирующим течением, тяжелым поражением ЦНС, высокой летальностью и встречается у детей до 2 лет. Хронический нейронопатический тип III БГ может развиваться как в детском, так и подростковом возрасте и отличается более благоприятным прогнозом по сравнению с типом II [6, 7].

На долю типа I приходится около 99% всех случаев БГ (1 на 1000 новорожденных). При этом частота, с которой выявляется мутация гена *GBA*, кодирующего ГЦЗаза, составляет 1 на 18 взрослых в обсуждаемой популяции [8]. Приблизительная частота появления новых случаев типа II БГ составляет 1 на 150 тыс. новорожденных, что сопряжено с короткой продолжительностью жизни этой когорты больных. Заболеваемость типом III встречается еще реже — 1 на 200 тыс., однако распространенность этого клинического варианта немного выше (около 7% от всех пациентов с БГ), чем у типа II. Тип III БГ — панэтнический, но более изучен в Северной Европе, Египте и Восточной Азии [9].

Клиническая картина

На приеме у врача пациенты предъявляют неспецифические жалобы на повышенную утомляемость неясного происхождения, кровоточивость десен, обильные менструации, начиная с менархе, оссалгии, мышечную слабость, увеличение размеров живота, боли в верхней половине живота и в боку на фоне физической нагрузки, диарею, отставание в физическом развитии и др. [10].

Это связано с накоплением ГЦЗ в различных органах и тканях, что сопровождается нарушением их функции и приводит к развитию характерной клинической картины (табл. 1) [11–13]. Наиболее типичным считается вовлечение в процесс селезенки, печени, костей и костного мозга с развитием картины крови, соответствующей повреждению этих органов [14]. Распространенность клинических манифестов БГ зависит от типа заболевания и представлена следующими проявлениями: спленомегалия (85–95%), гепатомегалия (63–87%), тромбоцитопения (50–68%), анемия (34–40%), частые кровотечения, остеопороз (55%), хронические боли в костях (27–33%), костные кризы (9%), патологические переломы (7%), задержка развития (36%) [15].

При БГ органы, содержащие моноклеарные фагоциты — селезенка, печень и костный мозг

Таблица 1 / Table 1

Характеристика клинических вариантов болезни Гоше

Characteristics of Gaucher's disease clinical variants

Признак	Клинические варианты болезни Гоше									
	Ненейропатическая форма		Нейропатические формы			Нейропатические формы				
	Тип I (нейропатический)		Тип II (острый нейропатический)			Тип III (хронический нейропатический)				
	Латентный	Симптоматический	Перинатально-легальный	Инфантильный	Промежуточный	Тип IIIA	Тип IIIB	Тип IIIC		
Наиболее распространенный генотип	p.N370S/p.N370S	p.N370S/другая мутация	Гомозигота по RecNciI, 84GG, IVS2+1G>A	p.L444P/p.L444P	Нет	Нет	p.L444P/p.L444P, p.L444P/p.D409H	p.D409H/p.D409H		
Этническая предрасположенность	Еврей-ашкенази	Еврей-ашкенази	Нет	Нет	Нет	Нет	Шведы Норрботтена, азиаты, арабы, поляки	Палестинские арабы, японцы, народы Средиземноморья		
Эпидемиология	1:40 000–1:100 000 (еврей-ашкенази — 1:450–1:2500)			1:100 000–1:500 000			1:100 000			
Дебют	Дети / взрослые	Перинатально	Перинатально	До 6 мес (в среднем 3,5 мес)	От 6 до 12 мес	От 9 мес до 14 лет (в среднем 4 года)				
Гематологические проявления	Нет → +	+ → +++	+ → ++	+ → ++	+ → ++	+ → ++	+ → +++	+ → ++		
Гепатоспленомегалия	Нет → +	+ → +++	++ → +++	++ → +++	+++ → +++	+++ → +++	+++ → +++	+++ → +++		
Костные проявления	Нет	+ → +++	Нет	Нет	+	+	+++ → +++ (кифосколиоз)	+		
Центральная нервная система	Нет (редко — ранний дебют паркинсонизма/ПН)		+++	+++	+++ → +++	+++ → +++	+++ → +++	+		
Глаза	Нет	Нет	Нет	ОМА, страбизм	ОМА, страбизм	ОМА, страбизм	ОМА, страбизм	ОМА, помутнение роговицы		
Легкие	Нет	Крайне редко	+++ Гипоплазия легких	+++ AP, РДС, ДН	+++ AP, РДС, ДН	+++ AP, РДС, ДН	+++ → +++	+		
Сердечно-сосудистая система	Нет	Крайне редко	Нет	Нет	Нет	Нет	Крайне редко	Кальцификация клапанов и сосудов сердца		
Кожа	Нет	Бледность, петехии, экхимозы, гиперпигментация	Водянка, ихтиоз	Бледность, петехии, экхимозы	Бледность, петехии, экхимозы	Нет	Бледность, петехии, гиперпигментация			
Продолжительность жизни	Не влияет	На -10 лет от общей популяционной	Внутриутробная гибель/до 3 мес	От 9 мес до 2 лет	От 2 до 6 лет	От 18 до 60 лет	До 12–18 лет			
Патогенетическое лечение	Не требуется	ФЗТ (или СРТ)	Нет	Паллиативное	Паллиативное, ФЗТ в отдельных случаях	ФЗТ (ФШ)	ФЗТ (ФШ)	ФЗТ (ФШ)		

Примечание: степень проявления признака — + (легкая), ++ (средняя), +++ (тяжелая); ОМА — окуломоторная апраксия; AP — аспирационная пневмония; РДС — респираторный дистресс-синдром; ДН — дыхательная недостаточность; ПН — периферическая нейропатия; ФЗТ — ферментная заместительная терапия; ФШ — субстрат-редуцирующая терапия; ФШ — фармакологические шапероны.

Note: degree of symptom manifestation — + (mild), ++ (medium), +++ (severe); ОМА — oculomotor apraxia; AP — aspiration pneumonia; РДС — respiratory distress syndrome; ДН — respiratory failure; ПН — peripheral neuropathy; ФЗТ — enzyme replacement therapy; СРТ — substrate-reducing therapy; ФШ — pharmacological chaperones.

инфильтрованы крупными макрофагами, перегруженными гликофинголипидами, называемыми клетками Гоше.

Одним из наиболее частых мест их скопления является селезенка. Как правило, это сопровождается не только спленомегалией, но и повышением ее функции. Прогрессирование процесса потенцирует ускоренное разрушение эритроцитов и, как следствие, развитие анемии, появление слабости, повышенной утомляемости, одышки при физической нагрузке и др. Нарастающие явления гиперспленизма в то же время приводят к лейкопении и тромбоцитопении, что повышает риск инфекционных осложнений, увеличивая склонность к кровотечениям, а также появлению петехий и экхимозов на теле [16].

У большинства пациентов с БГ сообщается о поражении печени с широкой вариабельностью клинических проявлений. Они представлены гепатомегалией с повышением или без повышения активности печеночных ферментов, а также фиброзом, циррозом, портальной гипертензией, очаговыми образованиями печени (в том числе гепатоцеллюлярной карциномой), желчнокаменной болезнью и др. [17]. Кроме того, при БГ определяются повышенные уровни гамма-глобулинов и ферритина. В то же время у пациентов с БГ часто обнаруживают сопутствующие хронические заболевания печени, такие как стеатоз, хронический вирусный гепатит и сосудистые заболевания печени, что затрудняет дифференциальную диагностику при этой патологии [18].

Воздействие избытка биологически активных гликофинголипидов оказывает негативное влияние на кроветворение, а также на баланс количества и активности остеобластов и остеокластов. Происходит инфильтрация костного мозга клетками Гоше и замещение здоровых адипоцитов, развивается плазмоклеточная дискразия. Наряду с этими процессами, для БГ характерно нарушение моделирования и ремоделирования костной ткани, снижение ее минеральной плотности (остеопения/остеопороз). Дисбаланс между формированием и разрушением кости потенцирует нарушение моделирования трабекулярной и кортикальной кости, истончение последней, образование

остеолитических очагов, аваскулярного некроза, колбообразной деформации дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей (колбы Эрленмейера). Как следствие, наблюдается повышение хрупкости костей и увеличение риска их переломов [19].

Несмотря на то что БГ относится к группе моногенных заболеваний с генотипически-фенотипическими корреляциями, у пациентов наблюдается широкое разнообразие его клинических проявлений (рис. 1). Поражение нервной системы при БГ характеризуется гетерогенностью неврологической манифестации [20, 21].

Для типа I БГ поражение ЦНС нехарактерно, однако в ряде случаев верифицируется периферическая нейропатия. При этом фенотипе повышен риск болезни Паркинсона. Это связано с тем, что мутации гена *GBA1*, кодирующего ГЦЗазу, являются одними из наиболее распространенных известных генетических факторов риска развития болезни Паркинсона и связанных с ней синуклеинопатий. У пациентов развиваются типичные симптомы: тремор покоя, брадикинезия, ригидность и др. Встречаются и нехарактерные проявления, такие как глазодвигательные нарушения, когнитивная дисфункция, деменция, нарушения сна, галлюцинации и апраксия [22].

БГ типа II — самый тяжелый вариант, представляющий нейродегенеративное расстройство, которое имеет острое начало, развивается в первые месяцы жизни и дебютирует с симптомов поражения ЦНС: прогрессирующего надъядерного паралича, раздражительности, гипертонуса и/или гиперкинезии и др. Затем развивается прогрессирующее и быстрое ухудшение, связанное с конвергентным косоглазием (двусторонний паралич шестого нерва), дисфагией, стридором с эпизодами задержки дыхания, пирамидными симптомами («кортикальные» большие пальцы, ретрофлексия шеи), задержкой развития и кахексией [23]. Прогрессирование симптоматики происходит быстро и в итоге приводит к обструкции/спазмам гортани, апноэ и дисфагии, нередко вызывая аспирацию. В этой популяции пациентов встречаются и другие симптомы: микроцефалия, артрогрипоз, миоклонические подергивания, судороги, когнитивные нарушения, ригидность,



Рис. 1. Клинический континуум между фенотипами болезни Гоше и выраженностью неврологических проявлений.

Fig. 1. Clinical continuum between Gaucher's disease phenotypes and neurological manifestations severity.

опистотонус и глубокая задержка развития. Описанный фенотип ассоциирован с низкой продолжительностью жизни (смерть наступает в возрасте от 1 до 3 лет). Летальная форма БГ характеризуется пренатальным обнаружением водянки плода. Часто наблюдаются признаки изменения кожи — от признаков легкого шелушения до «коллоидного плода» [24].

Клиника неврологических проявлений БГ типа III гетерогенна. Возможно появление самостоятельных симптомов или их комбинации в виде замедленного горизонтального саккадического движения глаз, генерализованных или миоклонических судорог, горизонтального надъядерного паралича, задержки развития, нарушения речи, письма, трудности в обучении, деменции, когнитивных нарушений и др. [25].

По данным разных регистров, доля пациентов с поражением легких и развитием легочной гипертензии (ЛГ) или гепатопульмонального синдрома (ГПС) может варьировать от 1 до 30% всех случаев. В работе А.А.Г. *Tantawy с соавт.* (2019) было отмечено, что вовлечение легких у пациентов с БГ встречается у 33,3% больных и может носить бессимптомный характер [26]. Механизмы поражения дыхательной системы до конца не изучены, но есть исследования, в которых была описана инфильтрация макрофагами легочных сосудов и альвеол. Факторами риска вовлечения в процесс легких при БГ выступают БГ типа I (ЛГ), БГ типа III (тяжелая легочная инфильтрация), спленэктомия (ЛГ/ГПС), нарушение функции легких, беременность (ЛГ), женский пол (ЛГ), выраженная гепатомегалия (ГПС), гомозиготная мутация L444P.

Гошеромы представляют собой опухолеподобные образования, состоящие из клеток Гоше и выявляемые преимущественно в селезенке или печени.

Пациенты с БГ по сравнению с общей популяцией имеют повышенный риск развития онкологической патологии — общий относительный риск (ОР) = 1,7 (95% ДИ = 1,27–2,31), множественной миеломы (ОР = 25,0–51,1) и опухолевых заболеваний крови (ОР = 3,5–12,7). Кроме того, есть сообщения о повышенном риске гепатоцеллюлярной карциномы и почечно-клеточной карциномы. Ряд факторов играют роль в патофизиологии патологического процесса: спленэктомия, иммунная дисрегуляция, стресс эндоплазматического ретикулума, генные модификаторы, нарушенный обмен железа и инсулинорезистентность. В разных исследованиях распространенность поликлональных гаммапатий и моноклональной гаммапатии неясного генеза (МГНГ) колебалась в пределах от 25 до 91% и от 0 до 35% соответственно. В нескольких клинических отчетах гаммапатии, особенно МГНГ, были связаны с БГ, при этом наблюдалось прогрессирование до множественной миеломы и В-клеточной неходжскинской лимфомы [27, 28].

Патофизиология

В основе БГ лежит выраженный дефицит активности ГЦЗазы, который приводит к накоплению значительных

количеств ГЦЗ в макрофагах с их последующей трансформацией в клетки Гоше. Последние инфильтрируют костный мозг, селезенку, печень, другие органы, вызывают нарушение их функции и играют ключевую роль в развитии симптомов и их выраженности.

В ряде исследований было продемонстрировано, что клетки Гоше, произошедшие из линии макрофагов M1, в то же время соответствуют отдельной субпопуляции клеток M2 из альтернативного пути дифференцировки. Их появление зависит от локализации и непосредственного микроокружения, в котором они находятся. Среди свойств субпопуляции M2 описаны противовоспалительные, иммуномодулирующие и восстановительные. Это подтверждается в том числе тем, что некоторые цитокины, хемокины и другие молекулы, включая интерлейкины (англ. interleukin, IL) IL-1 β , IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли-альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, TNF- α), макрофагальный колониестимулирующий фактор (англ. macrophage colony stimulating factor, M-CSF), воспалительный белок макрофагов-1 β (англ. macrophage inflammatory protein-1 β , MIP-1 β), IL-18, IL-10, трансформирующий фактор роста-бета (англ. transforming growth factor-beta, TGF- β), CCL-18, хитотриозидазу, CD14s и CD163s, определяются в повышенных количествах в плазме крови пациентов с БГ и могут быть ассоциированы с развитием гематологических и костных осложнений [29]. Однако, только некоторые из перечисленных молекул экспрессируются самими клетками Гоше. Прежде всего, это относится к хитотриозидазе и CCL18, которые таким образом могут выступать в качестве потенциальных специфичных биомаркеров заболевания. Вместе с тем потеря минеральной плотности кости может быть связана с активностью IL-10, который ингибирует активность остеобластов, а также с IL-1 β , IL-6 и M-CSF, MIP-1 α и MIP-1 β , которые стимулируют резорбцию кости за счет увеличения активности остеокластов (рис. 2) [30, 31].

Однако ферментативный дефицит ГЦЗазы может быть обусловлен не только внутренней дисфункцией, но и развиваться в результате нарушения транспорта и доставки ГЦЗазы в лизосомы. Так, ее неправильная сборка во время прохождения по эндоплазматическому ретикулуму может приводить к преждевременной дегградации фермента протеасомой. Важная роль в этом процессе отведена лизосомальному интегральному мембранному белку-2 (англ. lysosomal integral membrane protein-2, LIMP-2) [32].

Помимо ГЦЗ, в литературе описаны и другие молекулы, которые могут накапливаться в клетках при БГ. Так Р.К. *Mistry с соавт.* установили, что при дефиците ГЦЗазы по альтернативному пути образуется сфингозин, обладающий токсичными свойствами в отношении костной ткани. Повышение его количества в ЦНС может вызвать дисфункцию и гибель нейронов и привести к появлению неврологических симптомов [33].

Стоит отметить, что клинические проявления болезни у пациентов с одними и теми же мутациями гена ГЦЗазы могут значительно различаться



Рис. 2. Патофизиология болезни Гоше [30, 31].

Примечание: MCP1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1; CXCL — белок хемокинового лиганда, содержащего C-X-C мотив; IL — интерлейкин; M-CSF — макрофагальный колониестимулирующий фактор; TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа; TNF- β — фактор некроза опухоли-бета; IFN- γ — интерферон гамма; Th — T-хелпер; Tfh — фолликулярный T-хелпер; IgA, IgM, IgG — иммуноглобулины A, M, G.

Fig. 2. Pathophysiology of Gaucher disease [30, 31].

Note: MCP1 — monocyte chemoattractant protein 1; CXCL — chemokine (C-X-C motif) ligand protein; IL — interleukin; M-CSF — macrophage colony-stimulating factor; TNF- α — tumor necrosis factor-alpha; TNF- β — tumor necrosis factor-beta; IFN- γ — interferon gamma; Th — T-helper cell; Tfh — T-follicular helper cell; IgA, IgM, IgG — immunoglobulins A, M, G.

и варьировать от угрожающих жизни до почти бессимптомных из-за перекрестных молекулярных нарушений. Это подтверждает фенотипическую гетерогенность БГ.

Современная диагностика болезни Гоше

Существуют системы оценки, помогающие определить, каких пациентов следует тестировать на БГ, в частности, при наличии специфической манифестации, спленомегалии, тромбоцитопении или цитопений, высоком уровне ферритина в сыворотке и более низкой насыщенности трансферрина. Цель скрининга заключается в оценке тяжести заболевания и выявлении сопутствующих состояний, которые могут усугубляться на фоне БГ [9].

Диагноз БГ подтверждается верификацией сниженной активности ГЦЗазы (ниже 30% от нормы) обычно в периферических лейкоцитах у пациента с клиническими признаками, характерными для БГ. Активность фермента варьирует в каждом типе лейкоцитов, уменьшаясь от моноцитов к лимфоцитам и гранулоцитам. Активность ГЦЗазы можно также определить в культивируемых фибробластах кожи или других ядродержащих клетках или высохших пятнах крови. Высокой прогностической ценностью также обладает определение активности хитотриозидазы в макрофагах, а также уровня глюкозилфингозина (Lyso-Gb1), обладающего наибольшей специфичностью и чувствительностью и достоверно коррелирующего с активностью хитотриозидазы и CCL18, гепатоспленомегалией у пациентов с БГ [1, 14].

Благодаря генетическому секвенированию, молекулярная диагностика БГ сегодня является доступным и распространенным инструментом для подтверждения первоначального клинического диагноза БГ.

В настоящее время известно более 460 мутаций гена ГЦЗазы. Для БГ типа I характерно наличие миссенс-мутаций, сопровождающихся неполным дефицитом ГЦЗазы. При этом среди пациентов с БГ в РФ в 93% случаев встречается носительство аллеля N370S, для которого не характерно поражение нервной системы.

В то же время из-за атипичных механизмов мутации продолжают обнаруживаться новые патогенные варианты GBA1 с другими уникальными генотипами, и эта постоянно меняющаяся генетическая информация нарушает сложившиеся генотип-фенотипические корреляции БГ [9].

Фенотипическая вариабельность БГ может быть обусловлена сочетанием множества факторов, включая генетические, эпигенетические и средовые. Среди наиболее перспективных генетических модификаторов БГ рассматриваются гены *PSAP* (кодирующий сапозин С — белок-активатор ГЦЗазы) и *SCARB2* (кодирующий белок-транспортер ГЦЗазы LIMP-2) [34]. Применение полноэкзомного и полногеномного секвенирования нового поколения у пациентов, имеющих идентичные генотипы и различающиеся фенотипы (например, у сиблингов), может помочь в идентификации генетических модификаторов [20].

Применение рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) позволяет оценить степень поражения костно-суставной системы, основными манифестами которого являются колбообразная деформация дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера), очаги остеолитического, остеосклероза и аваскулярного некроза. Магнитно-резонансная томография применяется в качестве дополнительного метода визуализации для поиска ранних проявлений БГ, не определяемых при помощи КТ [14, 27].

Выраженность остеопоротических изменений в костях оценивают с помощью денситометрии.

Визуализирующие методы исследования, включая более доступный — ультразвуковое исследование, используют для определения размеров пораженных органов-мишеней, в частности, селезенки и печени в динамике на фоне проводимой терапии [9, 14].

В обзоре *Ł. Pawliński с соавт.* (2020) представлены новые перспективные молекулы, которые потенциально могут быть перспективными биомаркерами БГ типа I, ее осложнений и эффективности терапии [35]. Повышенные концентрации белков S100-A8 и A9, которые играют важную роль в стимуляции воспалительной реакции и иммунного ответа, могут быть факторами риска развития МГНГ, склероза аортального клапана и др. [36]. Увеличение в крови титра активатора моноцитов белка САР1 было сопряжено с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [37]. В крови пациентов с БГ типа I также отмечается повышение титров таких белков, как альфа-1-гликопротеин, гаптоглобин, С7-комplement, обладающих провоспалительными свойствами, и снижение уровней параксоназы, церулоплазмينا и кининогена, реализующих противовоспалительный эффект [35]. *J.G. Nolasco с соавт.* (2018) установили, что титры компонентов С3 и С4 системы complementa были снижены у пациентов с БГ, что сопровождалось нарушением активации тромбоцитов, их адгезии, было ассоциировано с тромбоцитопенией и высоким риском кровотечения [38].

ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Дифференциальная диагностика при БГ представляет собой сложную задачу для врача ввиду наличия широкого спектра специфичных и неспецифичных симптомов, в связи с чем время от манифестации заболевания до постановки диагноза значительно увеличивается и в среднем составляет 3,5–7 лет [39]. Клиницисту требуется исключить другие лизосомные болезни накопления, протекающие со схожей клинической картиной: Ниманна-Пика, Тей-Сакса, Помпе. В то же время одними из первых проявлений БГ могут быть гематологические изменения (панцитопения) и гепатомегалия, что ставит пациентов в риск опухолевых заболеваний крови. В то же время Гоше-подобные клетки могут быть обнаружены у больных с острым и хроническим миелобластозом, хроническим лимфолейкозом, хронической лимфомой, множественной миеломой и идиопатической тромбоцитопенией.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Выделяют 2 основные патогенетически обоснованные стратегии лечения ненейропатической БГ (тип I): ферментозаместительная терапия (ФЗТ) и субстрат-редуцирующая терапия (СРТ). Решение о выборе в пользу первой или второй принимается индивидуально на основании многих факторов, в том числе тяжести болезни, степени прогрессирования, наличия

осложнений, доступности лекарственных препаратов. ФЗТ препаратом имиглюцераза может применяться и при хронической нейропатической форме БГ (тип III) с висцеральными проявлениями и у пациентов с подозрением на БГ типа III на основании генотипа или семейного анамнеза, но это не предотвращает и не устраняет поражение ЦНС, так как рекомбинантный фермент не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому имеет ограниченную способность воздействовать на ЦНС. Однако другие проявления этого клинического варианта БГ реагируют на ФЗТ [9].

ФЗТ рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглюцеразой, велаглюцеразой альфа или талиглюцеразой альфа) является основным и наиболее распространенным методом лечения пациентов с клинически значимыми проявлениями ненейропатической БГ. К ним относят: у детей — органомегалию, анемию, низкий нутритивный статус, задержку роста, нарушение развития, повышенную утомляемость; у взрослых — анемию, тромбоцитопению ($< 60 \times 10^9/\text{л}$), размер печени более чем в 2,5 раза от нормы, размер селезенки более чем в 15 раз от нормы, рентгенологические или клинические признаки поражения костей.

Подбор и проведение терапии, а также оценка эффективности лечения могут варьировать в зависимости от состояния пациента на момент ФЗТ или СРТ и индивидуальных терапевтических целей (табл. 2, 3) [40].

Первым препаратом для ФЗТ болезни Гоше, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA), была алглюцераза (1990), но она не получила широкого распространения ввиду побочных эффектов. Несколько позже, в 1994 г. получил одобрение FDA препарат на основе имиглюцеразы, используемый сегодня в мире в качестве терапии первой линии при БГ. В 2019 г. в РФ после проведения необходимых доклинических и клинических исследований для подтверждения сопоставимости референтному препарату был зарегистрирован первый отечественный биоаналогичный препарат имиглюцеразы — Глуразим, разработанный биотехнологической компанией АО «ГЕНЕРИУМ» с использованием рекомбинантных технологий [41–43]. Проведенные на начальном этапе разработки препарата сравнительные доклинические исследования продемонстрировали сопоставимость препаратов Глуразим и Церезим по показателям качества, физико-химическим и биофармацевтическим свойствам [44, 45]. В рамках клинического исследования фазы I были изучены переносимость, безопасность и фармакокинетические свойства препарата у здоровых добровольцев, подтвердившие фармакокинетическую эквивалентность препарата Глуразим с референтным препаратом, а также его хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности [46]. В ходе клинического исследования фазы II–III была установлена меньшая эффективность биоаналогичного препарата

Таблица 2 / Table 2

Краткосрочные цели ведения пациента с болезнью Гоше типа I

Short-term goals for the management of patient with Gaucher disease type I

Категория	Цели
Симптомы, связанные с анемией	<ul style="list-style-type: none"> Устранение зависимости от переливания крови; повышение уровня гемоглобина в течение 12–24 мес до >110 г/л для женщин и детей и >120 г/л для мужчин
Склонность к кровотечению	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение числа тромбоцитов в течение первого года лечения в достаточной степени для предотвращения хирургических, акушерских и спонтанных кровотечений; у пациентов со спленэктомией: нормализация количества тромбоцитов за первый год лечения; у пациентов с интактной селезенкой: достижение количества тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ за 3 года лечения
Подвижность	<ul style="list-style-type: none"> В течение 1–2 лет уменьшение болей в костях, не связанных с их необратимым изменением; уменьшение вовлечения в процесс костного мозга, степень которого можно оценить с помощью локальной системы оценки, например, по шкале «нагрузки» костного мозга (BMB-S) или по Дюссельдорфской шкале (DGS) у пациентов без тяжелых необратимых изменений костей на старте терапии; повышение минеральной плотности костной ткани в течение 2 лет у взрослых пациентов с T-критерием ниже -2,5 на старте терапии; достижение нормальной или идеальной скелетной мышечной массы у детей; нормализация роста таким образом, чтобы рост пациента соответствовал целевому росту, основанному на популяционных стандартах, и росту родителей в течение 2 лет терапии
Осложнения со стороны внутренних органов	<ul style="list-style-type: none"> Минимизация риска спленэктомии (может потребоваться при угрожающих жизни кровотечениях); облегчение симптомов, вызванных спленомегалией: вздутие живота, раннее чувство насыщения, новый инфаркт селезенки; устранение риска гиперспленизма; уменьшение объема селезенки до <2–8 размеров от нормы (или при отсутствии возможности определения объема селезенки – уменьшить размер селезенки) в течение 1–2 лет в зависимости от исходного размера селезенки; уменьшение объема печени до 1–1,5 размеров от нормы (или при отсутствии возможности определения объема стремиться к нормализации размеров печени) в течение 1–2 лет в зависимости от исходного объема печени
Общее самочувствие	<ul style="list-style-type: none"> Улучшение показателей по сравнению с исходным уровнем по результатам валидизированной шкалы оценки качества жизни в течение 2–3 лет или менее в зависимости от тяжести заболевания; снижение утомляемости (не связанной с анемией) по результатам валидизированной шкалы оценки утомляемости; улучшение или восстановление физических способностей для выполнения повседневных активностей и функциональных ролей

Таблица 3 / Table 3

Долгосрочные цели ведения пациента с болезнью Гоше типа I

Long-term goals for the management of patient with Gaucher disease type I

Категория	Цели
Анемия и связанные с ней симптомы	<ul style="list-style-type: none"> Поддержание показателя гемоглобина, достигнутого после первых 12–24 мес терапии
Склонность к кровотечению	<ul style="list-style-type: none"> Поддержание количества тромбоцитов на уровне $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$; снижение повышенной склонности к кровотечениям, вызванной низким числом тромбоцитов, дефектами тромбоцитов или нарушениями коагуляции
Подвижность	<ul style="list-style-type: none"> Предотвращение костных осложнений: аваскулярный некроз, костные кризы, костные инфаркты и патологические переломы; профилактирование остеопении и остеопороза, т.е. поддержание T-критерия минеральной плотности кости (DEXA) на уровне более -1; предотвращение хронического использования анальгетиков при болях в костях; поддержание нормальной подвижности или, если она нарушена на момент постановки диагноза, улучшение подвижности; увеличение физической активности
Осложнения со стороны внутренних органов	<ul style="list-style-type: none"> Поддержание объема селезенки до <2–8 размеров от нормы к 1–2 годам лечения; поддержание (почти) нормальных размеров печени к 1–2 годам лечения; предотвращение развития фиброза печени, цирроза и портальной гипертензии
Осложнения со стороны дыхательной системы	<ul style="list-style-type: none"> Предотвращение или улучшение заболеваний легких, таких как легочная гипертензия и гепатопульмональный синдром
Общее самочувствие	<ul style="list-style-type: none"> Поддержание хорошего качества жизни, оцененного при помощи доступных шкал; поддержание нормального участия в образовательном процессе и работе; минимизация психосоциального бремени пожизненного лечения; достижение нормального начала полового созревания; нормализация ожидаемой продолжительности жизни
Беременность и роды	<ul style="list-style-type: none"> Предотвращение осложнений, связанных с болезнью Гоше, во время беременности и родов

Глуразим в сравнении с референтным препаратом Церезим по первичной конечной точке эффективно-сти — разности изменения концентрации гемоглобина, а также отсутствие значимых различий по вторичным конечным точкам эффективности. Показана безопасность и отсутствие иммуногенности препарата Глуразим в течение 52 нед применения. Полученные данные позволили сделать вывод о сопоставимости препарата Глуразим с препаратом Церезим по эффективности и безопасности при проведении долгосрочной ФЗТ у больных БГ типа I [47].

У пациентов, у которых не удается достигнуть терапевтических целей, необходимо провести оценку вероятных причин (например, несоблюдение режима терапии, развитие сопутствующих заболеваний, таких как злокачественное новообразование или иммунная тромбоцитопения или образование нейтрализующих антител). Поиск и анализ дополнительных факторов зависят от цели, которая не достигнута.

Рутинный мониторинг выработки антител IgG к ферменту не рекомендуется, так как это редкое явление. Однако следует регулярно выполнять отбор и осуществлять хранение биообразцов крови до введения препарата и при возникновении инфузионных реакций или подозрении на снижение эффективности лечения их проверять.

СРТ представляет собой альтернативный метод лечения пациентов с БГ и призвана снизить накопление гликолипидов за счет уменьшения синтеза ГЦЗ. Существует 2 препарата этой группы — миглустат и элиглустат. Последний был одобрен FDA в 2014 г. и зарегистрирован в РФ в 2017 г. в качестве терапии первой линии для взрослых с БГ типа I.

Миглустат также изучался в качестве поддерживающей терапии для пациентов, у которых заболевание стабилизировалось во время лечения имиглуцеразой. Было отмечено сохранение клинически стабильного состояния у части пациентов [48].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) может обеспечить полное излечение от БГ. Однако эта процедура связана со значительной заболеваемостью и смертностью и поэтому в клинической практике была эффективно заменена на ФЗТ и СРТ. В то же время ТГСК может быть рассмотрена при БГ типа III до появления неврологических симптомов [49, 50].

В последние годы активно изучается возможность применения генной терапии при БГ. В модели на животных было показано, что генная терапия посредством ретровирусной трансдукции гена ГЦЗазы с правильной последовательностью нуклеотидов в гемопоэтические стволовые клетки костного мозга мышей с БГ типа I способствовала нормализации активности ГЦЗазы в этих клетках, предотвращала развитие заболевания и корректировала имеющийся фенотип БГ. Применение генной терапии у мышей с БГ через 5–6 мес после трансплантации приводило к нормализации концентрации глюкозилцерамида и исчезновению клеточной инфильтрации костного

мозга, селезенки и печени. В настоящее время разрабатываются 2 типа векторов для генной терапии в качестве потенциальных средств лечения БГ: один с использованием аденоассоциированных векторов (англ. adeno-associated vectors, AAV), которые являются неинтегрирующими векторами, и один с использованием лентивирусов, которые интегрируются. Было показано, что оба вектора реализуют постоянную экспрессию переносимого гена в клетках [51, 52]. Важное клиническое значение имеет то, что аденовирусный вектор способен проникать через гематоэнцефалический барьер и может быть эффективен в лечении, в том числе нейропатических типов БГ.

Фермент-усиливающая терапия (ФУТ) сегодня изучается в качестве еще одной перспективной альтернативной стратегии лечения БГ. В основе ФУТ лежит использование фармакологических или химических шаперонов для стабилизации сворачивания мутантной ГЦЗазы или уменьшения ее деградации [9, 53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Гоше представляет собой лизосомную болезнь накопления, относится к орфанной патологии и нечасто выявляется в медицинской практике. Вместе с тем широта клинических проявлений, относительная неспецифичность симптомов, большой возрастной диапазон дебюта заболевания наряду со сниженной настороженностью врачей по этой проблеме приводят к поздней диагностике, ошибкам интерпретации результатов физикального и лабораторно-инструментального обследования. Существующие патогенетические методы лечения БГ сегодня, основным из которых является ФЗТ, оказывают значимое влияние не только на поражение органов-мишеней, но также на степень прогрессирования заболевания и его прогноз. Имиглуцераза является наиболее изученным и широко используемым препаратом ФЗТ, для которого разработан эффективный биоаналог в РФ. Продолжающиеся разработки новых методов лечения включают генную терапию с использованием векторов, которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер и быть потенциально полезными в коррекции неврологических проявлений БГ, а также ФУТ на основе шаперонов. Однако новые разработки в этой области имеют этические последствия, которые могут создавать дилеммы как для медицинских работников, так и для пациентов. Важно помнить, что для обеспечения надлежащего ведения пациентов с диагнозом БГ необходим комплексный командный подход, позволяющий продолжать лечение, проводить регулярный мониторинг состояния больных и оказывать им надлежащую помощь и поддержку. Требуется обучение врачебного сообщества, прежде всего педиатров, гематологов, гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики для повышения их квалификации по этой проблеме и своевременного

выявления клинически манифестированных форм БГ или бессимптомных пациентов с физикальными или лабораторно-инструментальными находками. Все это

должно помочь лучше понять течение заболевания и в конечном итоге улучшить качество жизни пациентов с БГ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ / CONFLICT OF INTERESTS

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

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

ФИНАНСИРОВАНИЕ / FUNDING

Исследование не имело спонсорской поддержки.

The study was not sponsored.

ВКЛАД АВТОРОВ / AUTHOR'S CONTRIBUTION

Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.

All authors contributed equally to the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Верткин А.Л., Евсюкова М.В. Орфанные заболевания в амбулаторной терапевтической практике. *Терапия*. 2022;8(6):54–63. DOI: 10.18565/therapy.2022.6.54–63.
Vertkin A.L., Evsyukova M.V. Orphan diseases in outpatient therapeutic practice. *Терапия*. 2022;8(6):54–63. (In Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2022.6.54–63.
2. Gaucher P.C.E. De l'épithélioma primitif de la rate: hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie. *Paris: Academic Thesis*, 1882. 31 p. Available at: <https://archive.org/details/b30577792>. [Accessed: 19.07.2022].
3. Nalysnyk L., Rotella P., Simeone J.C. et al. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*. 2017;22(2):65–73. DOI: 10.1080/10245332.2016.1240391.
4. Stirnemann J., Vigan M., Hamroun D. et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:77. DOI: 10.1186/1750-1172-7-77.
5. Пономарев Р.В. Динамика лабораторных показателей, отражающих функциональную активность макрофагальной системы, у пациентов с болезнью Гоше I типа на фоне патогенетической терапии: Автореф. дис...канд. мед. наук. М., 2020. 24 с.
Ponomarev R.V. Dynamics of laboratory parameters reflecting the functional activity of the macrophage system in patients with type I Gaucher disease under pathogenetic therapy: Avtoref. dis...kand. med. nauk. Moscow, 2020. 24 pp. (In Russ.).
6. Лукина Е.А. Болезнь Гоше 10 лет спустя. М.: ООО «Практическая медицина». 2021. 56 с.
Lukina E.A. Gaucher disease. 10 years later. Moscow: ООО «Практическая медицина». 2021. 56 pp. (In Russ.).
7. Dumitrascu D.L. Gaucher disease: an update. *Med Pharm Rep*. 2021;94(Suppl No 1): S54–S56. DOI: 10.15386/mpr-2231.
8. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a «simple» disorder. *Mol Genet Metab*. 2004;83(1–2):6–15. DOI: 10.1016/j.ymgme.2004.08.015.
9. Hughes D., Sidransky E. Gaucher disease. UpToDate. 2022. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/gaucher-disease>. [Accessed: 19.07.2022].
10. 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. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-19-24.
Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Kudlay D.A., Borozinets A.Yu. Gaucher disease in children: what has changed in the 21st century. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii*. 2019;6(4):19–24. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-19-24.
11. Grabowski G., Zimran A., Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *Am J Hematol*. 2015;90 Supp 1: S12–8. DOI: 10.1002/ajh.24063.
12. Gupta N., Oppenheim I., Kauvar E. et al. Type 2 Gaucher disease: phenotypic variation and genotypic heterogeneity. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46(1):75–84. DOI: 10.1016/j.bcmd.2010.08.012.
13. Grabowski G.A., Antommaria A.H.M., Kolodny E.H., Mistry P.K. Gaucher disease: basic and translational science needs for more complete therapy and management. *Mol Genet Metab*. 2021;132(2):59–75. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.12.291.
14. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше у взрослых. М.: Национальное гематологическое общество, 2018. 17 с. Режим доступа: https://npngo.ru/uploads/media_document/285/64c25625-c06b-498c-a607-ce6a9006efe0.pdf. [Дата обращения: 19.07.2022].
Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Gaucher disease in adults. Moscow: Nacional'noe gematologicheskoe obshchestvo, 2018. 17 pp. (In Russ.). Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/285/64c25625-c06b-498c-a607-ce6a9006efe0.pdf. [Accessed: 19.07.2022].
15. Özdemir G.N., Gündüz E. Gaucher disease for hematologists. *Turk J Haematol*. 2022;39(2):136–9. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0683.
16. Nagral A. Gaucher disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(1):37–50. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.02.005.
17. Adar T., Ilan Y., Elstein D., Zimran A. Liver involvement in Gaucher disease — review and clinical approach. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:66–73. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.001.
18. Carubbi F., Cappellini M.D., Fargion S. et al. Liver involvement in Gaucher disease: a practical review for the hepatologist and the gastroenterologist. *Dig Liver Dis*. 2020;52(4):368–73. DOI: 10.1016/j.dld.2020.01.004.
19. Hughes D., Mikosch P., Belmatoug N. et al. Gaucher disease in bone: from pathophysiology to practice. *J Bone Miner Res*. 2019;34(6):996–1013. DOI: 10.1002/jbmr.3734.

20. Пономарев Р.В., Лукина Е.А. Болезнь Гоше: достижения и перспективы. *Терапевтический архив*. 2021;93(7):830–6. DOI: 10.26442/00403660.2021.7.200912.
Ponomarev R.V., Lukina E.A. Gaucher disease: achievements and prospects. *Terapevticheskij arhiv*. 2021;93(7):830–6. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2021.7.200912.
21. Schiffmann R., Sevigny J., Rolfs A. et al. The definition of neuronopathic Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(5):1056–9. DOI: 10.1002/jimd.12235.
22. Do J., McKinney C., Sharma P. et al. Glucocerebrosidase and its relevance to Parkinson disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):36. DOI: 10.1186/s13024-019-0336-2.
23. Lal T.R., Sidransky E. The spectrum of neurological manifestations associated with Gaucher disease. *Diseases*. 2017;5(1):10. DOI: 10.3390/diseases5010010.
24. Волощук И.Н., Барина И.В., Андреева Е.Н. и др. Перинатальный летальный вариант болезни Гоше. Описание наблюдения. *Архив патологии*. 2021;83(4):56–60. DOI: 10.17116/patol20218304156.
Voloshchuk I.N., Barinova I.V., Andreeva E.N. Perinatal lethal Gaucher disease. Case report. *Arhiv patologii*. 2021;83(4):56–60. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20218304156.
25. Nguyen Y., Stirnemann J., Belmatoug N. Gaucher disease: A review. *Rev Med Interne*. 2019;40(5):313–22. [Article in French]. DOI: 10.1016/j.revmed.2018.11.012.
26. Tantawy A.A.G., Adly A.A.M., Madkour S.S., Salah El-Din N.Y. Pulmonary manifestations in young Gaucher disease patients: phenotype-genotype correlation and radiological findings. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(2):441–8. DOI: 10.1002/ppul.24544.
27. Клинические рекомендации. Другие сфинголипидозы (болезнь Гоше). М., 2021. 44 с. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Болезнь_Гоше_1.06.2021.pdf. [Дата обращения: 19.07.2022].
Clinical guidelines. Other sphingolipidoses (Gaucher disease). *Moscow*, 2021. 44 pp. (In Russ.). Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Болезнь_Гоше_1.06.2021.pdf. [Accessed: 19.07.2022].
28. Arends M., van Dussen L., Biegstraaten M., Hollak C.E. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. 2013;161(6):832–42. DOI: 10.1111/bjh.12335.
29. Stirnemann J., Belmatoug N., Camou F. et al. A review of Gaucher disease pathophysiology, clinical presentation and treatments. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):441. DOI: 10.3390/ijms18020441.
30. Pandey M., Grabowski G. Immunological cells and functions in Gaucher disease. *Crit Rev Oncog*. 2014;18(3):197–220. DOI: 10.1615/critrevoncog.2013004503.
31. Мовсисян Г.Б. Оптимизация оказания медицинской помощи детям с болезнью Гоше в Российской Федерации: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2018. 24 с.
Movsisyan G.B. Optimization of medical care for children with Gaucher disease in the Russian Federation: Avtoref. dis... kand. med. nauk. *Moscow*, 2018. 24 pp. (In Russ.).
32. Chen Y., Sud N., Hettinghouse A., Liu C.-J. Molecular regulations and therapeutic targets of Gaucher disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2018;41:65–74. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2018.04.003.
33. Mistry P.K., Liu J., Yang M. et al. Glucocerebrosidase gene-deficient mouse recapitulates Gaucher disease displaying cellular and molecular dysregulation beyond the macrophage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(45):19473–8. DOI: 10.1073/pnas.1003308107.
34. Davidson B.A., Hassan S., Garcia E.J. et al. Exploring genetic modifiers of Gaucher disease: The next horizon. *Hum Mutat*. 2018;39(12):1739–51. DOI: 10.1002/humu.23611.
35. Pawliński Ł., Tobór E., Suski M. et al. Proteomic biomarkers in Gaucher disease. *J Clin Pathol*. 2021;74(1):25–9. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206580.
36. Horowitz M., Elstein D., Zimran A., Goker-Alpan O. New directions in Gaucher disease. *Hum Mutat*. 2016;37(11):1121–36. DOI: 10.1002/humu.23056.
37. Liu Y., Cui X., Hu B. et al. Upregulated expression of CAP1 is associated with tumor migration and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2014;210(3):169–75. DOI: 10.1016/j.prp.2013.11.011.
38. Nolasco J.G., Nolasco L.H., Da Q. et al. Complement component C3 binds to the A3 domain of von Willebrand factor. *TH Open*. 2018;2(3):e338-e345. DOI: 10.1055/s-0038-1672189.
39. Мовсисян Г.Б., Сурков А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. Особенности диагностики болезни Гоше у детей в Российской Федерации. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2020;7(2):42–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-42-53.
Movsisyan G.B., Surkov A.N., Namazova-Baranova L.S., Savostyanov K.V. Features of the diagnosis of Gaucher disease in children in the Russian Federation. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii*. 2020;7(2):42–53. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-42-53.
40. Biegstraaten M., Cox T.M., Belmatoug N. et al. 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.
41. 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. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>. [Дата обращения: 19.07.2022].
Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission No. 89 dated 03.11.2016 “On Approval of the Rules for Conducting Research on Biological Medicinal Products of the Eurasian Economic Union”. *Astana*, 2016. 714 pp. (In Russ.). Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456026116>. [Accessed: 19.07.2022].
42. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/BMWP/42832/2005 Rev1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). *European Medicines Agency*, 2014. 13 p. Available at: https://www.nebiolab.com/learning-center/bioequivalence-and-bioavailability/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-biotechnology-derived-proteins-active_en-2.pdf. [Accessed: 19.07.2022].
43. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014;1:21–36.
Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O. et al. Guidelines for research biosimilar drugs. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2014;1:21–36. (In Russ.).
44. Вассарайс Р.А., Чащинова Д.В., Шамонов Н.А. и др. Современные подходы к обеспечению вирусной безопасности лекарственных препаратов, произведенных по технологии рекомбинантной ДНК в клетках млекопитающих. В кн.: Биотехнология: состояние и перспективы развития: тезисы докладов международного конгресса. М., 2019. 288–9.
Vassarays R.A., Chashchinova D.V., Shamonov N.A. et al. Modern approaches to viral safety of drugs manufactured by recombinant DNA technology in mammalian cells. In: *Biotechnology: state and development prospects: abstracts of reports of the international congress. Moscow*, 2019. 288–9. (In Russ.).
45. Дегтерев М.Б., Смоллов М.А., Вишнеvский А.Ю., Шукуров Р.Р. Физико-химическая характеристика имиглюцеразы биоаналогичного и референтного препарата масс-спектрометрическими методами. В кн.: Биотехнология: состояние и перспективы развития: тезисы докладов международного конгресса. М., 2019. 302–3.
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: abstracts of reports of*

- the international congress. *Moscow*, 2019. 302–3. (In Russ.).
46. Фитилёв С.Б., Возжаев А.В., Шкробнева И.И. и др. 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. et al. Results of a phase I open randomized, comparative crossover clinical trial to assess the safety and pharmacokinetics of Glurazim® (imiglucerase) in comparison with the reference product in healthy volunteers. *Onkogematologiya*. 2019;14(4):73–83. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2019-14-4-73-83.
47. Сысоева Е.П., Пономарев Р.В., Лукина К.А. и др. Оценка эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Глуразим (имиглюцераза) у больных болезнью Гоше I типа. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(1):8–23. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-8-23.
Sysoeva E.P., Ponomarev R.V., Lukina K.A. et al. Evaluation of the efficacy and safety of the biosimilar drug Glurazym (imiglucerase) in patients with Gaucher disease type I. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2020;65(1):8–23. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-8-23.
48. Cox T.M., Amato D., Hollak C.E. et al. Evaluation of miglustat as maintenance therapy after enzyme therapy in adults with stable type 1 Gaucher disease: a prospective, open-label non-inferiority study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:102. DOI: 10.1186/1750-1172-7-102.
49. Chavananon S., Sripornsawan P., Songthawee N., Chotsampancharoen T. Successful treatment of Gaucher disease with matched sibling hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021;43(8):e1153-e1155. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002129.
50. Ringdén O., Groth C.G., Erikson A. et al. Ten years' experience of bone marrow transplantation for Gaucher disease. *Transplantation*. 1995;59:864–70.
51. Sam R., Ryan E., Daykin E., Sidransky E. Current and emerging pharmacotherapy for Gaucher disease in pediatric populations. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(11):1489–1503. DOI: 10.1080/14656566.2021.1902989.
52. Enquist I.B., Nilsson E., Ooka A. et al. Effective cell and gene therapy in a murine model of Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(37):13819–24. DOI: 10.1073/pnas.0606016103.
53. Desnick R.J. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(3):385–410. DOI: 10.1023/B: BOLI.0000031101.12838.c6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Гасанов Митхат Зулфугар-оглы — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>.

Терентьев Владимир Петрович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. E-mail: vpterev@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>.

Кудлай Дмитрий Анатольевич — д. м. н., член-корр. РАН, профессор кафедры фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71 ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России; вице-президент по внедрению новых медицинских технологий АО «ГЕНЕРИУМ». E-mail: d624254@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>.

Комарцева Елена Юрьевна — зав. гематологическим отделением ГБУ РО РОКБ. E-mail: elenakomarceva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8952-2643>.

Борозинец Антон Юрьевич — к. м. н., медицинский советник, департамент маркетинга и продвижения препаратов онкогематологического направления АО «ГЕНЕРИУМ». E-mail: a.borozinets@generium.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>.

Mitkhat Z. Gasanov — PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 1, Rostov State Medical University. E-mail: mitkhat@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0404>.

Vladimir P. Terentiev — MD, Professor, Head of the Department of Internal Diseases № 1, Rostov State Medical University. E-mail: vpterev@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>.

Dmitry A. Kudlay — MD, Corresponding Member of RAS, Professor, Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, Sechenov University; Leading Researcher, Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology № 71, National Research Center — Institute of Immunology FMBA of Russia; Vice President for the introduction of new medical technologies, «GENERIUM» JSC. E-mail: d624254@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>.

Elena Yu. Komartseva — Head of the Hematology Department, Rostov Regional Clinical Hospital. E-mail: elenakomarceva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8952-2643>.

Anton Yu. Borozinets — PhD, Medical Advisor, Department of Marketing and Promotion of Onco-Hematological Products, «GENERIUM» JSC. E-mail: a.borozinets@generium.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4863-8471>.