

Заместительная ферментная терапия у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа: история вопроса

Р.В. Пономарев, Е.А. Лукина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) является современным стандартом лечения болезни Гоше (БГ) и заключается в пожизненном внутривенном введении рекомбинантного аналога человеческой глюкоцереброзидазы, компенсирующего функциональную недостаточность собственного фермента. Применение ЗФТ изменило клинический фенотип БГ, переводя тяжелое прогрессирующее заболевание в статус бессимптомного метаболического дефекта. В то же время до сих пор не разработан поддерживающий режим ЗФТ, соответствующий потребности больных, имеющих минимальные остаточные накопления сфинголипидов после длительного периода лечения. Отдельные исследования на эту тему имеют противоречивые результаты.

Ключевые слова: болезнь Гоше, заместительная ферментная терапия, поддерживающий режим.

Для цитирования: Пономарев Р.В., Лукина Е.А. Заместительная ферментная терапия у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа: история вопроса. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (7): 127–131. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000327

Enzyme replacement therapy in adult patients with type I Gaucher disease

R.V. Ponomarev, E.A. Lukina

National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Enzyme replacement therapy (ERT) is the standard for the treatment of Gaucher disease (GD). A lifelong intravenous administration of a recombinant analogue of human glucocerebrosidase compensates for the functional deficiency of its own enzyme. The use of ERT has changed the clinical phenotype of GD, a severe progressive disease has been turned into the status of an asymptomatic metabolic defect. At the same time, a reduced dosing ERT regimen applied in Gaucher patients who had achieved therapeutic goals has not yet been developed.

Keywords: Gaucher disease, enzyme replacement therapy, low doses regimen.

For citation: Ponomarev R.V., Lukina E.A. Enzyme replacement therapy in adult patients with type I Gaucher disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (7): 127–131. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000327

БГ – болезнь Гоше
ГЦБ – глюкоцереброзидаза

ЗФТ – заместительная ферментная терапия
IL – интерлейкин

Болезнь Гоше (БГ) – наиболее распространенное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, возникающее вследствие наследственного дефицита активности лизосомного фермента кислой β -глюкозидазы (глюкоцереброзидазы – ГЦБ), участвующего в катаболизме сфинголипидов [1, 2]. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному механизму и встречается с частотой 1:50 000–1:100 000 человек в общей популяции, согласно результатам неонатального скрининга, в то время как в популяции евреев-ашкенази частота гетерозиготного носительства мутаций гена ГЦБ составляет 1:17 человек [2]. В России число зарегистрированных случаев БГ составляет 1:320 000 (по данным Всероссийской переписи населения 2010 г.).

Снижение или отсутствие каталитической активности ГЦБ приводит к накоплению в клетках макрофагально-моноцитарной системы не утилизируемого субстрата – глюкоцереброзида (нагруженные нерасщепленными липидами макрофаги получили название клеток Гоше). Классическое представление о патогенезе БГ как об исключительно липидной нагрузке, обуславливающей трансформацию макрофагов в клетки Гоше с их накоплением в печени и селезенке, а также замещением нормального кровотока в костном мозге, не объясняет многие особенности клини-

ческих проявлений БГ и в данный момент является устаревшим.

Современная концепция патогенеза БГ рассматривает накопление нерасщепленного субстрата в цитоплазме макрофагов как основу сложной дисрегуляции функционирования макрофагальной системы, приводящей не только к увеличению абсолютного количества макрофагов в печени, селезенке и костном мозге, но и к развитию состояния хронического воспалительного ответа с продукцией множества провоспалительных цитокинов, хемокинов [в том числе интерлейкина (IL)1, IL2, IL6, IL8, IL10, фактора некроза опухоли, трансформирующего фактора роста, легочного хемокина, регулируемого активацией], стимуляции В- и Т-клеточного звена иммунитета, активации системы комплемента, а также нарушению регуляции обмена железа и метаболизма костной ткани [3–6].

Несмотря на моногенный характер наследования, фенотипические проявления БГ чрезвычайно разнообразны и варьируют от асимптомного течения болезни (диагностируемой с помощью энзимодиагностики или молекулярно-генетического анализа по семейному скринингу) до сверхтяжелых форм, ассоциированных с гигантской гепато- и спленомегалией, глубокой цитопенией и инвалидирующим поражением костно-суставной системы. При

этом большая часть проявлений заболевания, как типичных (цитопении и поражение костно-суставной системы), так и редких (легочная гипертензия), не может быть объяснена липидной перегрузкой клеток как таковой и предположительно является следствием активации и дисфункции макрофагальной системы [7]. На основании наличия поражения центральной нервной системы выделяют нейропатические типы БГ (острый нейропатический – II тип, хронический нейропатический – III тип), которые характеризуются неблагоприятным прогнозом и неэффективностью патогенетической терапии, больные редко доживают до взрослого возраста. В связи с этим предметом обсуждения в настоящей статье являются пациенты с БГ без поражения нервной системы (I тип).

Выяснение патофизиологических основ данного фенотипического разнообразия БГ является амбициозной задачей, решение которой улучшит понимание биологии лизосомных болезней накопления и может изменить принципы лечения наследственных метаболических заболеваний этой группы. Несмотря на активную исследовательскую деятельность в этом направлении, в настоящий момент можно говорить об отсутствии надежных лабораторных и инструментальных маркеров, имеющих прогностическую значимость при БГ. Параметры, характеризующие метаболический фенотип (остаточная активность фермента, концентрация «классических» биомаркеров: хитотриозидазы, легочного хемокина CCL18, ангиотензинпревращающего фермента и др.), в равной степени, как и генотип БГ (за исключением биаллельных мутаций N370S и L444P гена ГЦБ, для которых установлена генотип-фенотипическая связь), являются диагностическими, но не прогностическими критериями. Большие надежды возлагаются на новый биомаркер – гликозилсфингозин (Lyso-Gb1), отличающийся наибольшей специфичностью и чувствительностью в отношении БГ, его прогностическая ценность является предметом изучения [8].

Для понимания современной концепции заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при БГ целесообразно обратиться к краткой истории событий, являющей собой впечатляющий образец успеха научного сообщества в лечении отдаленно взятой наследственной метаболической патологии.

Первые предпосылки к разработке патогенетической терапии БГ появились в 50–60-е годы XX века, во многом благодаря блестящей работе нобелевского лауреата, цитолога и биохимика Кристиана де Дюва (Christian de Duve) по изучению лизосом и определения их как органелл, ответственных за расщепление и рециркуляцию макромолекул [9]. Его предположение о наличии дефектов функционирования различных лизосомных ферментов (20 описано к тому времени) послужило основой выделения группы лизосомных болезней накопления [10]. Несколько позже, в 1965 г., Роско Брейди (Roscoe Brady) и соавт. описали путь катаболизма ГЦБ и установили метаболический дефект, лежащий в основе БГ – дефицит кислой β-глюкозидазы [11]. Впервые прозвучала идея, что поступающий извне фермент может использоваться в качестве перспективного метода терапии БГ и других ферментопатий [12].

Клинические испытания ЗФТ у пациентов с лизосомными болезнями накопления (в числе первых – для болезни Тея–Сакса, болезни Фабри и БГ) берут начало с 70-х годов

XX века [13]. Исследования, в ходе которых пациентам с БГ выполнялись внутривенные инфузии очищенной ГЦБ (1973 г.), полученной из плаценты человека, продемонстрировали обнадеживающие результаты. Наблюдалось снижение исходно повышенной в 3–4 раза концентрации нерасщепленного субстрата – глюкоцереброзида, в сыворотке крови до нормальных значений с последующим медленным повышением до исходного уровня в течение нескольких недель [14]. Основным разочарованием явилась непроницаемость гематоэнцефалического барьера для всех исследуемых ферментных препаратов.

В течение последующего десятилетия основные усилия были направлены на повышение захвата (интернализации) ГЦБ тканевыми макрофагами (нормальная плацентарная ГЦБ имела преимущественное биораспределение в гепатоцитах), что было достигнуто в 1981 г. путем структурной модификации ГЦБ: удаление концевых сахаров с обнажением маннозных остатков привело к 50-кратному повышению захвата фермента макрофагами, что принципиально улучшило терапевтические перспективы [15]. Дальнейшие исследования, целью которых являлось определение эффективной дозы ферментного препарата, носили эмпирический характер, а изучение фармакодинамики и фармакокинетики ограничивалось отсутствием животной модели. На основании серии работ, проведенных под руководством Роско Брейди на небольших группах больных, было показано, что инфузии фермента в дозе 60 Ед/кг (1,6 мг/кг) массы тела с частотой 1 раз в 2 нед приводили к наиболее последовательному снижению концентрации ГЦБ в печени, и самое главное – у всех пациентов наблюдалось обратное развитие симптомов БГ – повышение показателей гемограммы, уменьшение размеров печени и селезенки [16]. Важно отметить тот факт, что вследствие наличия определенной остаточной активности ГЦБ у испытуемых не развивалось значимых иммунологических реакций на введение экзогенного фермента. В результате данных исследований в 1991 г. модифицированная плацентарная человеческая ГЦБ (алглюцераза) была одобрена FDA для лечения БГ в США.

На протяжении последующих 5 лет число пациентов с БГ, получавших ЗФТ, приблизилось к тысяче. Чрезвычайная сложность масштабирования производства плацентарного фермента на такое число больных заключалась в необходимости проводить экстракцию фермента из приблизительно 22 000 плацент для обеспечения годовой потребности в препарате одного пациента [17]. Настоящим прорывом, открывшим новую эру лечения БГ, стало появление в 1994 г. рекомбинантной ДНК-технологии, позволяющей синтезировать модифицированную макрофаг-нацеленную ГЦБ с использованием различных клеточных культур (животного и растительного происхождения), что решило проблему надежного источника фермента.

В настоящий момент многолетний мировой и отечественный опыт применения ЗФТ позволяет говорить об ее исключительной эффективности и высокой безопасности при лечении БГ.

Стоит отметить, что подход к дозированию и частоте инфузий рекомбинантной ГЦБ практически не изменился за 24 года, в то время как клинический фенотип пациентов с БГ изменился кардинально: у многих больных, длительно получающих ЗФТ, отсутствуют любые клинические, а также ла-

Сведения об авторах:

Лукина Елена Алексеевна – д.м.н., проф., зав. отд-нием орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Контактная информация:

Пономарев Родион Викторович – аспирант, врач-гематолог отд-ния орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; тел.: 8(965)349-24-16; e-mail: Ponomarev.r.v@icloud.com

бораторно и инструментально выявляемые проявления заболевания. Данный факт, учитывая пожизненный характер ЗФТ, вызывает вопросы по патофизиологической обоснованности и, возможно, долгосрочной безопасности применения высоких доз фермента и стандартных (1 раз в 2 нед) интервалов инфузий у пациентов с БГ, достигших целей лечения [18]. И хотя первые предположения о целесообразности использования меньших доз и увеличенных интервалов инфузий ЗФТ у пациентов с легкими проявлениями БГ относятся к 1994 г., до настоящего времени проведены только единичные исследования поддерживающего режима ЗФТ [19].

Первое наблюдательное исследование альтернативного режима ЗФТ у пациентов с БГ проведено группой испанских исследователей в 2003 г. Четверо больных получали ЗФТ в дозе 20–30 Ед/кг массы тела с частотой инфузий 1 раз в 3 нед. Через 18 мес лечения в редуцированном режиме у всех больных отмечены события, расцененные как прогрессия БГ: увеличение размера печени или селезенки, увеличение инфильтрации костного мозга, углубление анемии. Важно отметить, что на момент включения в исследование пациенты не достигли целей лечения [20].

В 2006 г. в Нидерландах проведено исследование эффективности ЗФТ с увеличенными до 1 раза в 4 нед интервалами инфузий без изменения суммарной месячной дозы фермента (60 Ед/кг/мес). В течение 24 мес 6 пациентов с БГ I типа, достигших целей лечения, получали инфузии рекомбинантной ГЦБ с увеличенными интервалами. В результате исследования не выявили существенных различий в показателях, отражающих активность БГ (концентрация гемоглобина, количество тромбоцитов, размеры печени и селезенки, процент содержания жирового костного мозга), у пациентов с модифицированным режимом инфузий по сравнению с контрольной группой (5 пациентов с БГ на стандартном режиме ЗФТ) [21]. Безусловно, результаты исследований со столь небольшим числом больных и непродолжительным временем наблюдения нельзя назвать надежными.

Отдельного внимания заслуживает израильский опыт лечения БГ. В стране с населением немногим менее 9 млн человек БГ является краевой патологией, не попадающей под определение орфанного заболевания. В связи с чрезвычайно высокой стоимостью ЗФТ, проблема лекарственного обеспечения пациентов в Израиле стояла особенно остро. С целью разработки экономически целесообразного режима терапии, позволяющего сократить расходы на лечение без значительной потери эффективности, начиная с 1995 г. группа израильских исследователей под руководством проф. Ари Зимрана апробировали низкие дозы имиглюцеразы – 15 Ед/кг с частотой инфузий 1 раз в 2 нед у неспленэктомированных больных. Полученные результаты показали более медленное, чем на высоких дозах, но, тем не менее, стабильное улучшение показателей, ассоциированных с БГ: повышение концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов, уменьшение размера селезенки и степени инфильтрации костного мозга [22]. В настоящее время низкие дозы фермента используются в Израиле для лечения тяжелой формы БГ, как правило, ассоциированной с прогностически благоприятной биаллельной мутацией N370S гена ГЦБ. Распространение получила точка зрения о преимуществе использования «минимально эффективной дозы фермента в сравнении с максимально переносимой» [23].

Дополнительный повод для размышлений дают события 2009–2010 гг., связанные с вирусным заражением биореакторов на основном производстве рекомбинантной имиглюцеразы (Оллстон, США), что привело к нарушению пролиферации трансгенной клеточной линии (клетки яичника китайского хомячка), продуцирующей фермент [24]. Вы-

нужденная остановка производства послужила причиной дефицита имиглюцеразы в большинстве стран мира, вследствие чего сотни пациентов с БГ оказались вовлечены в крупнейший эксперимент по временному прекращению ЗФТ. Опубликованные исследователями из разных стран данные (Израиль, Испания, Австралия) показывают, что у длительно леченых пациентов, демонстрирующих отсутствие любых проявлений болезни накопления, отмена ЗФТ на срок до 6 мес не сопровождалась клинически значимым ухудшением параметров, ассоциированных с прогрессией БГ [24–26]. В то же время к 6-му месяцу перерыва в терапии у всех пациентов наблюдалось многократное повышение активности хитотриозидазы и у большинства – тенденция к снижению количества тромбоцитов. В настоящий момент прекращение ЗФТ после достижения целей лечения не рассматривается в качестве рациональной опции, поскольку однозначно приводит к возобновлению накопления липидов и «возврату» клинических проявлений заболевания.

В Российской Федерации лечение пациентов с БГ с 2007 г. финансируется из средств Федерального бюджета в рамках программы «7 высокозатратных нозологий». При поддержке Минздрава РФ все взрослые пациенты с БГ проходят первичное и повторное (для коррекции ЗФТ) обследование в отделении орфанного заболевания Национального медицинского исследовательского центра гематологии Минздрава России. ЗФТ назначается пожизненно в виде внутривенных инфузий 1 раз в 2 нед. Начальные дозы варьируют от 15 до 60 Ед на 1 кг массы тела больного в зависимости от тяжести заболевания.

На октябрь 2018 г. в РФ зарегистрировано 350 взрослых пациентов с БГ, большинство из которых достигли целей лечения и переводятся на поддерживающее лечение рекомбинантным ферментом. Анализ мирового опыта показывает, что режимы поддерживающей терапии различаются в разных странах и базируются на состоянии экономики и совокупности индивидуальных факторов, в том числе приверженности больного к лечению.

Таким образом, по мере накопления опыта ЗФТ, становится очевидной необходимость разработки поддерживающей программы лечения, основанной на степени активности БГ, с учетом наличия и характера сопутствующей патологии, длительности лечения и, в конечном итоге, соответствующей индивидуальной потребности пациента в ферменте.

Общепринятый режим поддерживающей терапии до настоящего времени не разработан. Продолжение терапии высокими дозами фермента у больных, не имеющих клинических, лабораторных и инструментальных проявлений заболевания или имеющих только необратимое поражение костно-суставной системы, патофизиологически не обосновано. Очевидно также отрицательное влияние частых венепункций на сосудистую стенку, что со временем затрудняет венозный доступ. Кроме того, для многих молодых и социально активных пациентов необходимость пожизненных внутривенных инфузий является своего рода психологическим «бременем», в том числе в связи с невысоким распространением в нашей стране «терапии на дому». Нередко это является причиной самостоятельного изменения режима ЗФТ и бессистемного пропуска плановых инфузий.

В то же время трудно обсуждать терапию БГ вне экономического контекста. Чрезвычайно высокая стоимость ЗФТ является тяжелой финансовой нагрузкой на бюджет здравоохранения многих стран, что накладывает на врачей-исследователей и организаторов здравоохранения (а в какой-то мере и на самих пациентов) ответственность за рациональное использование бюджетных средств. Оптимизация режима ЗФТ, позволяющая сократить расходы

Стоимость ЗФТ в зависимости от дозы и частоты инфузий

Доза рекомбинантной ГЦБ	15–20 Ед/кг 1 раз в 4 нед	15 Ед/кг 1 раз в 2 нед	30 Ед/кг 1 раз в 2 нед	60 Ед/кг 1 раз в 2 нед
Стоимость 12 мес лечения в рублях*	2 400 000–3 250 000	4 800 000	9 600 000	19 200 000

*При стоимости 1 флакона (400 Ед) – 77 000 руб.

на лечение при сохранении его эффективности, является важной социально-экономической задачей. Так, стоимость стандартного начального режима ЗФТ у взрослых пациентов с БГ (30 Ед/кг массы тела 2 раза в месяц) при массе тела больного 70 кг составляет 9 600 000 руб. в год. Стоимость поддерживающего режима существенно отличается и составляет от 2 400 000 до 3 250 000 руб. в год (см. таблицу). Таким образом, своевременное переключение больных с начального режима лечения на поддерживающий позволяет уменьшить стоимость лечения вплоть до 25% от исходной.

В настоящее время в отделении орфанных заболеваний Национального медицинского исследовательского центра гематологии Минздрава России проводится исследование эффективности и безопасности применения поддерживающего режима ЗФТ рекомбинантной ГЦБ у пациентов с БГ, достигших целей лечения. Поддерживающий режим ЗФТ заключается в увеличении межинфузионного интервала до 4 нед, доза фермента составляет 15–20 Ед/кг/инфузия. На протяжении 3 лет (IV квартал 2015 г. – IV квартал 2017 г.) в исследование включено 100 пациентов с БГ I типа, 89% составляли трудоспособные пациенты моложе 60 лет. При контрольных исследованиях через 12, 24, 36 мес терапии в поддерживающем режиме не выявлено ухудшения лабораторных и инструментальных показателей, ассоциированных с активностью БГ. Однако в связи с тем, что не все пациенты достигли времени наблюдения 36 мес, мы располагаем только предварительными результатами и окончательный анализ будет проведен в дальнейшем.

Безусловно, увеличивать интервалы между инфузиями фермента допустимо не у всех больных. Начальная терапия у пациентов с выраженными проявлениями БГ должна осуществляться со стандартной частотой инфузий. На последующих этапах, при оценке возможности перевода больных на поддерживающий режим терапии, решающее значение имеет комплексное обследование и оценка критериев достижения целей лечения БГ. В программу обследования обязательно включается магнитно-резонансная томография бедренных костей с оценкой степени специфической инфильтрации костного мозга. Отсутствие специфической инфильтрации является важным критерием эффективности лечения, особенно у спленэктомированных больных, и, как

правило, ассоциируется с достижением всех остальных целей лечения. Важно отметить, что сформировавшиеся необратимые изменения костно-суставной системы определяют исходную тяжесть заболевания (количество состоявшихся в прошлом остеонекрозов и их последствия для функционирования костно-суставной системы), но не отражают активность БГ и не являются основанием для ЗФТ, особенно высокими дозами фермента.

Учитывая неопухоловую природу БГ, медленный темп как прогрессия заболевания, так и регресса симптоматики на фоне патогенетической терапии, решение вопроса о переводе пациентов на поддерживающий режим лечения необходимо принимать, опираясь на динамику лабораторных и инструментальных показателей, а не на абсолютные значения тех или иных параметров, исследованных в определенный момент времени. К примеру, сохранение значительной спленомегалии на фоне длительной ЗФТ может быть обусловлено наличием в селезенке множественных гошером – очаговых скоплений клеток Гоше и/или очагов фиброза, размеры которых не подвергаются регрессу независимо от дозы фермента. По нашим данным, наличие увеличенной за счет множественных гошером селезенки при отсутствии специфической инфильтрации костного мозга не является противопоказанием к переводу пациентов на поддерживающий режим ЗФТ.

Заключение

Таким образом, ключевым фактором, определяющим успешность применения поддерживающего режима ЗФТ, является отбор пациентов, имеющих минимальные остаточные накопления сфинголипидов и, следовательно, приближенную к норме функциональную активность макрофагальной системы. В этом случае увеличение интервалов между инфузиями рекомбинантного фермента до 4 нед не приводит к прогрессии заболевания и, по нашему опыту, является патогенетически обоснованным и экономически рациональным режимом пожизненной ЗФТ у взрослых пациентов с БГ, достигших целей лечения на фоне стандартного лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Краснополская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М.: Медицина, 2005 [Krasnopol'skaya KD. Hereditary metabolic diseases. Moscow: Medicina, 2005 (In Russ.)].
2. Zimran A, Elstein D. Lipid storage diseases. In: Lichtman MA, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, ed. Williams Hematology. 8th ed; New York, NY: McGraw-Hill, 2010:1065-1071.
3. Barak V, Acker M, Nisman B, Kalickman I, Abrahamov A, Zimran A, Yatziv S. Cytokines in Gaucher's disease. *Eur Cytokine Netw.* 1999;10:205-10.
4. Zahran AM, Eltayeb AA, Elsayh KI, Saad K, Ahmad FA, Ibrahim AI. Activated and memory T lymphocytes in children with Gaucher disease. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2017;65:263-9. doi: 10.1007/s00005-016-0421-y
5. Manoj K, Pandeya, Gregory A, Grabowski, Jörg Köhl. An unexpected player in Gaucher disease: The multiple roles of complement in disease development. *Seminars in Immunology.* 2018;31:30-42. doi: 10.1016/j.smim.2018.02.006
6. Thibaud Lefebvre, Nilofar Reihani, Raed Daher, Thierry Billette de Villemeur, Nadia Belmatoug, Christian Rose, Yves Colin-Aronovicz, Hervé Puy, Caroline Le Van Kim, Mélanie Franco and Zoubida Karim. Involvement of hepcidin in iron metabolism dysregulation in Gaucher disease. *Haematologica.* 2018;103(4):587-96. doi: 10.3324/haematol.2017.177816

7. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011;118:1463-71. doi: 10.1182/blood-2011-04-308890
8. David Arkadir, Tama Dinur, Shoshana Revel-Vilk et al. Glucosylsphingosine is a reliable response biomarker in Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2018 Jun;93(6):E140-E142. doi: 10.1002/ajh.25074
9. De Duve C. The lysosomes: a novel group of cytoplasmic granules. *J Physiol (Paris)*. 1957 Jan-Mar;49(1):113-5.
10. Duve C. Exploring cells with a centrifuge. *Science*. 1975 Jul 18;189(4198):186-94.
11. Brady RO, Kanfer J, Shapiro D. The metabolism of glucocerebrosides. i. purification and properties of a glucocerebroside-cleaving enzyme from spleen tissue. *J Biol Chem*. 1965 Jan;240:39-43.
12. De Duve C. From cytases to lysosomes. *Fed Proc*. 1964 Sep-Oct;23:1045-9.
13. Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WE, Quirk JM, Dekaban AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. *New Eng J Med*. 1973;289:9-14.
14. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekaban AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. *New Eng J Med*. 1974;291:989-93.
15. Doebber TW, Wu MS, Bugianesi RL, Ponpipom MM, Furbish FS, Barranger JA, Brady RO, Shen TY. Enhanced macrophage uptake of synthetically glycosylated human placental b-glucocerebrosidase. *J Biol Chem*. 1982;257:2193-9.
16. Barton NW, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *New Eng J Med*. 1991;324:1464-70.
17. Anthony H. Futerman, Ari Zimran. Gaucher disease. Taylor & Francis Group. 2007;467.
18. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, Di Rocco M, Fraga C, Giona F, Giraldo P, Hasanhodzic M, Hughes DA, Iversen PO, Kiewiet AI, Lukina E, Machaczka M, Marinakis T, Mengel E, Pastores GM, Plöckinger U, Rosenbaum H, Serratrice C, Symeonidis A, Szer J, Timmerman J, Tylki-Szymańska A, Weisz Hubshman M, Zafeiriou DI, Zimran A, Hollak CEM. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2018 Feb;68:203-8. doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.008
19. Brady RO, Barton NW. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease, critical investigations beyond demonstration of clinical efficacy. *Biochem Med Metab Biol*. 1994;52:1-9.
20. Pérez-Calvo J, Giraldo P, Pastores GM, Fernández-Galán M, Martín-Núñez G, Pocoví M. Extended interval between enzyme therapy infusions for adult patients with Gaucher's disease type 1. *J Postgrad Med*. 2003 Apr-Jun;49(2):127-31.
21. De Fost M, Aerts JM, Groener JE, Maas M, Akkerman EM, Wiersma MG, Hollak CE. Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):215-21.
22. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Meyer A, Zimran A. Low-dose low-frequency imiglucerase as a starting regimen of enzyme replacement therapy for patients with type I Gaucher disease. *QJM*. 1998 Jul;91(7):483-8.
23. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011 Aug 11;118(6):1463-71. doi: 10.1182/blood-2011-04-308890
24. Ari Zimran, Gheona Altarescu, Deborah Elstein. Nonprecipitous changes upon withdrawal from imiglucerase for Gaucher disease because of a shortage in supply. *Blood Cells Mol Dis*. 2011 Jan 15;46(1):111-4. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.05.001
25. Goldblatt J, Fletcher JM, McGill J, Szer J, Wilson M. Enzyme replacement therapy "drug holiday": results from an unexpected shortage of an orphan drug supply in Australia. *Blood Cells Mol Dis*. 2011 Jan 15;46(1):107-10. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.05.002
26. Giraldo P, Irún P, Alfonso P, Dalmau J, Fernández-Galán MA, Figueredo A, Hernández-Rivas JM, Julia A, Luño E, Marín-Jimenez F, Martín-Núñez G, Montserrat JL, de la Serna J, Vidaller A, Villalón L, Pocoví M. Evaluation of Spanish Gaucher disease patients after a 6-month imiglucerase shortage. *Blood Cells Mol Dis*. 2011 Jan 15;46(1):115-8. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.09.005

Поступила 31.03.2019