

# Гематологические проявления болезни Гоше

## (обзор литературы)

Н.С.Сметанина<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация

Болезнь Гоше – мультисистемное заболевание, развивающееся вследствие дефицита глюкоцереброзидазы и накопления глюкозилцерамида и глюкозилсфингозина в лизосомах фагоцитирующих макрофагов. Представлена характеристика всех типов болезни Гоше. Подробное внимание в обзоре уделяется анализу гематологических проявлений болезни Гоше, приводятся результаты современных исследований, объясняющие их появление при данном заболевании.

*Ключевые слова: тромбоцитопения, геморрагический диатез, анемия, спленомегалия, гаммапатии и злокачественные новообразования, болезнь Гоше*

**Для цитирования:** Сметанина Н.С. Гематологические проявления болезни Гоше. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(2): 53–58. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-2-53-58

# Haematologic manifestations of Gaucher's disease

## (Review of literature)

N.S.Smetanina<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev Federal Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Gaucher's disease is a multisystemic disease developing due to deficiency of glucocerebrosidase and accumulation of glucosylceramide and glucosyl sphingosine in lysosomes of phagocytizing macrophages. A characteristic of all types of Gaucher's disease is given. The review pays a detailed attention to analysis of haematologic manifestations of Gaucher's disease, presents findings of modern research explaining their appearance in this disease.

*Key words: thrombocytopenia, haemorrhagic diathesis, anaemia, splenomegaly, gammopathies and malignancies, Gaucher's disease*

**For citation:** Smetanina N.S. Haematologic manifestations of Gaucher's disease. Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatr. (Pediatric Haematology/ Oncology and Immunopathology). 2016; 15(2): 53–58. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-2-53-58

**Б**лезнь Гоше (БГ) – аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с дефицитом лизосомальной гидролазы – глюкоцереброзидазы, с последующим накоплением глюкозилцерамида и его деацетилированной формы, глюкозилсфингозина, в основном в лизосомах клеток системы фагоцитирующих макрофагов (ретикуло-эндотелиальной системы), которое может проявиться в любом возрасте. Болезнь Гоше – мультисистемное заболевание, которое включает как гематологические проявления (цитопении), гепатоспленомегалию, поражение костей и, в некоторых

случаях, неврологические проявления [1–5]. Традиционно выделяют, в зависимости от наличия или отсутствия неврологических проявлений, 3 клинические формы болезни Гоше (табл. 1).

### Клинические проявления 1-го типа болезни Гоше

Клинические проявления 1-го типа БГ (не-нейропатический тип) весьма гетерогенны и могут презентировать в любом возрасте: от младенчества до глубокого пожилого возраста, как с легкой тромбоцитопении, массивной сплено-

#### Для корреспонденции:

Сметанина Наталия Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru

Статья поступила 05.04.2016 г., принята к печати 24.06.2016 г.

#### For correspondence:

Nataliya S. Smetanina, DSc in medicine, professor, deputy director of the Institute of Haematology, Immunology and Cell Technologies, Dmitry Rogachev Federal Research Centre of Paediatric Haematology, Oncology and Immunology; professor at the chair of oncology, haematology and radiation therapy, paediatric faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University

Address: 1, ul. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russian Federation  
E-mail: nataliya.smetanina@fnkc.ru

The article was received 05.04.2016, accepted for publication 24.06.2016

Таблица 1. Клинические проявления различных типов болезни Гоше

	Тип 1 Не-нейропатический	Тип 2 Острый инфантильный нейропатический	Тип 3 Подострый нейропатический
Частота встречаемости*	1/50 000 – 1/100 000 (евреи ашкенази 1/450)	1/100 000	1/100 000 (1/50 000 Швеция, регион Норботтен)
Возраст первых клинических проявлений	Любой	Неонатальный период, первый год жизни	Детский, подростковый
Клинические проявления	Гепатоспленомегалия Кровоточивость, цитопении Гаммапатии Боль в костях, аваскулярные некрозы, остеопения	Врожденный ихтиоз (неонатальный) Водянка плода Гепатоспленомегалия	Гепатоспленомегалия Цитопении и поражение костей Задержка роста Кальцификация клапанов сердца Кифоз (горб) Окуломоторные нарушения (в т.ч. супраорбитальная офтальмоплегия)
Неврологические проявления	Высокий риск развития болезни Паркинсона	Нарушение глотания Окуломоторные аномалии Прогрессирующая задержка психомоторного развития с 6 мес Спастика и страбизм	Горизонтальный нистагм Когнитивная недостаточность от легкой до тяжелой степени Миоклонус-эпилепсия с прогрессией в генерализованные тонические судороги
Прогнозируемая продолжительность жизни	В пределах средних популяционных значений	<2 года жизни	До молодого взрослого возраста

\* Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA, 1999; 281:249-254.

мегалии, так и с аваскулярных некрозов костей (табл. 1). Наиболее часто первыми проявлениями БГ являются тромбоцитопения и спленомегалия, в результате чего пациенты направляются к гематологу [6, 7]. У детей в среднем анемия встречается в 40% случаев (младше 6 лет – в 45%, 6–12 лет – в 34%, 12–18 лет – 37%), снижение числа тромбоцитов менее  $120 \times 10^9/\text{л}$  в среднем отмечено в половине случаев, в том числе и при интактной селезенке (младше 6 лет – в 44%, 6–12 лет – в 50%, 12–18 лет – в 63%), при этом тяжелая тромбоцитопения (число тромбоцитов менее  $60 \times 10^9/\text{л}$ ) составила в среднем 9% (младше 6 лет – 9%, 6–12 лет – 7%, 12–18 лет – 13%) [8]. У детей с БГ 1 типа спленомегалия различной степени выраженности (более 5 нормальных размеров) отмечена в 95% случаев, из них тяжелая спленомегалия (более 15 нормальных размеров) – у 51% детей (младше 6 лет – в 100% (в том числе тяжелая спленомегалия 73%); 6–12 лет – в 94% (36%); 12–18 лет – в 89% (26%)) [8]. Увеличение размеров печени у детей встречается в среднем в 87% случаев (в том числе тяжелая гепатомегалия (более 2,5 нормальных размеров) – в 16% случаев) (до 6 лет – в 96% (29%); 6–12 лет – в 82% (6%); 12–18 лет – в 68% (2%)) [8]. Вместе с тем специфические изменения костей (дефекты ремоделирования, деминерализация костей, инфильтрация кроветворным костным мозгом, участки инфаркта кости) в той или иной степени выраженности в зависимости от возраста пациента уже присутствуют у этих больных, но без каких-либо клинических проявлений [8, 9]. У более старших пациентов часто заболевание манифестирует с выраженных болей в костях или костных кризов, имитирующих проявления остеомиелита, которые представляют собой острые костные инфаркты или асептические некрозы головки бедренной или плечевой костей [9, 10].

#### Клинические проявления 2-го типа болезни Гоше

Обычно клинические проявления 2-го типа БГ (острый инфантильный нейропатический тип) появляются в течение первых 6 мес жизни, иногда сразу при рождении: увеличение печени и селезенки, обширное прогрессирующее поражение головного мозга, ретракция шеи, гиперрефлексия,

положительные патологические рефлексии, окуломоторный синдром, нарушение сосания и глотания, вследствие этого поперхивание и аспирационный синдром, позднее появляются клонико-тонические судороги, ригидность конечностей, потеря ранее приобретенных навыков. Дети, как правило умирают от прогрессирования неврологической симптоматики в возрасте до 2 лет [9, 10].

#### Клинические проявления 3-го типа болезни Гоше

Третий тип БГ, или подострый нейропатический тип БГ, характеризуется более медленным развитием и прогрессированием неврологической симптоматики. В дебюте отмечается гепатоспленомегалия и неврологическая симптоматика (миоклонические судороги кортикальной природы, постепенно прогрессирующие в генерализованные тонические судороги, возможны мозжечковые расстройства), сходная со 2-м типом БГ, но более легко выраженная. Первым неврологическим признаком, как правило, является окуломоторное расстройство, в том числе супраорбитальная офтальмоплегия. Интеллектуальные нарушения различной степени выраженности от легкой когнитивной дисфункции до тяжелой деменции [9–11]. При 3-м типе БГ нередко встречаются и гематологические нарушения, наиболее частое из них – анемия [9–11].

#### Гематологические проявления болезни Гоше

##### Тромбоцитопения, геморрагический диатез

Нередко пациенты с БГ жалуются на легкое появление «синяков», кровоточивость в дополнение к выявляемой при обследовании тромбоцитопении. По данным регистра БГ, большинство пациентов имеют легкую или умеренную тромбоцитопению (у несplenэктомированных больных медиана числа тромбоцитов составляет  $85 \times 10^9/\text{л}$ , при этом 26% больных имеют число тромбоцитов  $<60 \times 10^9/\text{л}$ ; у splenэктомированных больных медиана числа тромбоцитов составляет  $219 \times 10^9/\text{л}$ ; 14% больных – тромбоцитопения) [9]. В подавляющем большинстве случаев при первом обращении этих пациентов к гематологу устанавливался диагноз иммунной тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), несмотря

на наличие пальпируемой селезенки, что в дальнейшем нередко приводило к спленэктомии в связи с отсутствием эффекта от стандартной терапии ИТП.

Секвестрация тромбоцитов в селезенке вследствие спленомегалии и инфильтрация костного мозга клетками Гоше (рис. 1) считаются основными причинами снижения числа тромбоцитов, однако может быть и внутренний дефект отшнуровки тромбоцитов мегакариоцитами. Liu et al. (2012) на мышах продемонстрировали ингибирующий эффект GL1 и гликозилсфингозина на пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток животных с дефицитом глюкоцереброзидазы [12]. Lecourt et al. (2013) опубликовали результаты *ex vivo* исследования гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) больных БГ. Оказалось, что пролиферативная активность ГСК больных БГ не нарушена, но при совместном культивировании ГСК здоровых доноров и мезенхимальных стволовых клеток (МСК) больных БГ приводит к существенному снижению числа КОЕ по сравнению с культивированием тех же ГСК, но с донорскими МСК. В результате было высказано предположение, что дефект МСК больных БГ приводит к снижению их функции поддерживать пролиферацию ГСК, что может проявляться в снижении числа клеток периферической крови [13].

Spectre et al. показал, что 20% больных БГ имеют нарушение агрегации тромбоцитов с изменением ответа на все известные агонисты в основном при малых концентрациях [14]. Восстановление агрегационной функции тромбоцитов отмечается на ферментозаместительной терапии, что позволило исследователям высказать предположение о существовании у больных хронической активации тромбоцитов, которая приводит к истощению тромбоцитов, и секретируемых макрофагами факторов, нарушающих функцию тромбоцитов [15]. Вместе с тем тромбоциты имеют лизосомы, и поэтому дефицит глюкоцереброзидазы также может изменять функцию тромбоцитов при БГ, но данное предположение до конца не исследовано. Kelsey et al. описали дефект функции тромбоцитов по типу тромбоцитопатии Бернара-Сулье, назвав его псевдо Бернар-Сулье дефект, у части спленэктомированных больных БГ [16]. Позднее Spectre et al. исследовали функцию адгезии тромбоцитов у 48 больных БГ с числом тромбоцитов более  $130 \times 10^9/\text{л}$  [14]. Оказалось, что 39%

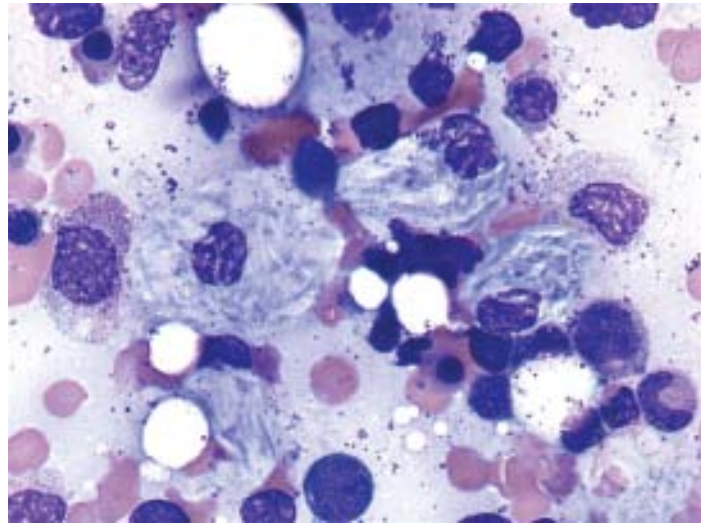


Рис. 1. Инфильтрация костного мозга клетками Гоше (собственные данные).

из них имели кровоточивость со слизистых и вместе с тем существенное снижение адгезии по сравнению со здоровым контролем. При этом ферментозаместительная терапия не влияла на данный дефект функции тромбоцитов, но наличие дефекта адгезии тромбоцитов четко коррелировало с наличием кровоточивости у больных БГ, что предполагает наличие внутреннего дефекта тромбоцитов при БГ, который не корректируется препаратами целенаправленного на маннозный рецептор действия, как ферментозаместительная терапия [14].

Многие пациенты отмечают повышенную кровоточивость, которая не коррелирует с числом тромбоцитов [14]. Кровоточивость в основном носит кожно-слизистый характер, но описаны случаи меноррагий, кровотечений из послеоперационных ран, а также межмышечные гематомы (например, подвздошно-поясничная). Причина развития кровоточивости к настоящему времени до конца не ясна. Есть данные о нарушении агрегации и/или адгезии тромбоцитов [15]. В таблице 2 суммированы опубликованные данные об изменениях плазменного звена гемостаза у больных БГ. У большого числа больных выявляется повышение протром-

Таблица 2. Нарушения плазменного звена гемостаза при болезни Гоше [с изменениями и дополнениями из: 22]

Показатель	Boklan & Sawitsky, 1976 (n = 11)	Billet et al., 1996 (n = 9)	Hollak et al., 1997 (n = 30)	Katz et al., 1999 (n = 28)	Barone et al., 2000 (n = 5)	Giona et al., 2006 (n = 15)	Deghady et al., 2006 (n = 10)	Mitrovic et al., 2012 (n = 21)	Всего пациентов (n = 129)
↑ПВ	–	1	12	22	4	7	10	–	56 (43,4%)
↑АЧТВ	11	5	11	–	5	8	6	–	46 (35,7%)
↓фактор II	–	1	15	–	1	–	2	–	19 (14,7%)
↓фактор V	2	2	26	7	5	3	3	–	48 (37,2%)
↓фактор VII	1	–	10	–	0	1	5	–	16 (12,4%)
↓фактор VIII	3	1	3	7	3	2	3	–	22 (17,1%)
↓фактор IX	8	0	1	4	1	4	2	–	20 (15,5%)
↓фактор X	1	–	17	–	1	1	1	–	20 (15,5%)
↓фактор XI	–	3	8	10	2	0	0	–	23 (17,8%)
↓фактор XII	–	–	9	7	1	2	1	–	20 (15,5%)
↓протеин С	–	–	7	–	–	–	–	2	9 (6,9%)
↓протеин S	–	–	3	–	–	–	–	–	3 (2,3%)
↓антитромбин	–	–	1	–	–	–	–	0	1 (0,8%)
↑D-димер	–	–	20	–	–	–	–	16	36 (27,9%)
↑ТАТ	–	–	14	–	–	–	–	9	23 (17,8%)

ПВ – протромбиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ТАТ – комплекс тромбин-антитромбин; – не исследовался.

бинового времени (ПВ) и частичного активированного тромбопластинового времени (АЧТВ). Hollak et al. в 1997 г. опубликовали данные обследования 30 больных, ранее не получавших ферментозаместительную терапию, оказалось, что 42% больных имели удлиненное ПТ и 38% больных – удлиненное АЧТВ [17]. Наиболее часто выявляется дефицит фактора свертывания крови V, фактора свертывания крови X и тромбина, но может быть и дефицит всех остальных факторов свертывания крови, что предполагает глобальную патологию, затрагивающую как синтез, так и потребление, или всех процессов вместе [17–25]. Учитывая высокую распространенность дефицита ф.ХI в популяции евреев ашкенази, а также высокую распространенность БГ в этой популяции, нельзя полностью исключить сонаследование БГ и дефицита ф.ХI, тем более, что, по опубликованным исследованиям плазменного звена, у больных БГ нет упоминания о национальности больных, включенных в исследование [26].

До появления ферментозаместительной терапии для повышения числа тромбоцитов пациентам с БГ проводили спленэктомию, которая в 90% случаев приводила к нормализации числа тромбоцитов, но у значительной части больных приводила к развитию осложнений БГ в виде более глубокого поражения костей, прогрессированию поражений легких и развитию злокачественных заболеваний [5, 9, 27]. В настоящее время для купирования тромбоцитопении (число тромбоцитов менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ) у больных БГ используется ферментозаместительная терапия [5, 28, 29]. Анализ данных международного регистра БГ показал, что у пациентов с сохраняющейся тромбоцитопенией на фоне длительной ферментозаместительной терапии (4–5 лет) сохранялась и значительная спленомегалия, что позволило предположить, что восстановление числа тромбоцитов будет достигнуто только после сокращения размеров селезенки до определенных размеров [30]. Наличие в селезенке очагов поражения также сочетается со стойкой тромбоцитопенией [31]. Интересен факт: время до постановки диагноза у пациентов с числом тромбоцитов менее  $60 \times 10^9/\text{л}$ , по данным регистра, в два раза больше, чем у пациентов с числом тромбоцитов более  $120 \times 10^9/\text{л}$  (медиана 11,29 лет и 5,36 лет соответственно), что также подчеркивает необходимость раннего выявления БГ и начала ферментозаместительной терапии [25].

Принимая во внимание выявленные нарушения как функции тромбоцитов, так и плазменного звена гемостаза, перед любыми инвазивными процедурами у больных БГ необходимо проводить исследование не только числа тромбоцитов, но и функциональной активности тромбоцитов, а также ПВ/АЧТВ и фибриногена, в том числе и для пациентов, получающих ферментозаместительную терапию БГ [32, 33].

#### *Анемия*

Анемия – частое проявление БГ, встречается у почти половины пациентов при БГ 1-го типа, ~30% пациентов БГ 3-го типа [5, 8–10]. Наиболее частой причиной развития анемии считается повышенное разрушение эритроцитов в увеличенной селезенке, однако факт сохранения анемии ( $\text{Hb} < 100 \text{ г/л}$ ) у 11% пациентов после спленэктомии свидетельствует в пользу многофакторного механизма развития анемии при БГ [10, 35]. Stein et al. (2010b) показали участие дисрегуляции гепсидина интерлейкинами IL-6 и IL-1 $\beta$  в раз-

витии анемии при БГ [34]. Дефицит глюкоцереброзидазы может оказывать влияние на развитие эритробластов и функцию зрелых эритроцитов. Активность глюкоцереброзидазы в норме определяется в ранних эритроблестах. Эритроциты больных БГ имеют высокую экспрессию ламинина $\alpha 5$  и высокую адгезию к эндотелиоцитам микросудов в условиях стресса. Вместе с изменением деформируемости эритроцитов в условиях стресса это свидетельствует в пользу существования первичного дефекта мембраны эритроцитов при БГ в результате накопления глюкозилцерамида в структуре цитоплазматической мембраны [36]. Сниженная деформируемость эритроцитов приводит к повышенному разрушению эритроцитов в селезенке, что также способствует развитию анемии.

На фоне ферментозаместительной терапии отмечается быстрое купирование анемии, в течение 1–2 лет, с особенно интенсивным повышением гемоглобина в первые 6 месяцев терапии [5, 28, 29].

#### *Спленомегалия*

Увеличение размеров селезенки встречается у 90% больных БГ в дебюте заболевания, и они могут быть весьма внушительными (медиана в 15,2 раза больше нормальных размеров) (рис. 2) [5, 8–10]. Симптоматическая спленомегалия с болями, чувством раннего насыщения, вздутием живота или цитопениями вследствие секвестрации в селезенке может быть первым проявлением БГ. Очаговые поражения селезенки обнаруживаются у 20–33% больных и с возрастом встречаются чаще (рис. 3) [12, 37]. Наиболее вероятно эти очаги представлены фиброзом, поэтому на фоне ферментозаместительной терапии они сохраняются. Ферментозаместительная терапия позволяет устранить клинические проявления, сопровождающие спленомегалию, гиперспленизм и сократить размеры селезенки на 50% в течение двух лет терапии [29, 30, 38]. Спленэктомия как терапевтическая опция в настоящее время нецелесоо-



Рис. 2. Гепатоспленомегалия у ребенка с БГ по данным МРТ (собственные данные).



Рис. 3. Очаговое поражение в селезенке по данным КТ. Большой очаг в медиальном отделе и дополнительные небольшие очаги (обозначены стрелками) (приводится из Simpson WL с соавт. 2014 [34]).

бразна в связи с прогрессией других проявлений БГ и повышением риска развития злокачественных новообразований [39, 40].

#### Гаммапатии и злокачественные новообразования

При БГ отмечается высокий риск развития как поликлональной, так и моноклональной гаммапатии с высоким риском исхода в множественную миелому. В дебюте заболевания в 14–41% случаев у взрослых больных БГ отмечается поликлональная гаммаглобулинемия с аномалией IgG в большинстве случаев [41]. Rodic et al. описали высокую частоту (41%) реаранжировки локуса гена тяжелых цепей иммуноглобулина (IGH) с медианой возраста 34 года, причем половина из них не имела измеряемых количеств парапротеина, что предполагает появление клональной эволюции относительно рано в ходе заболевания [42]. При БГ риск заболевания множественной миеломой возрастает в 51,1 раз относительно здоровой популяции [43, 44]. Считается, что причиной высокого риска гаммапатий и множественной миеломы при БГ является иммунная дисрегуляция костномозгового микроокружения. Клетки Гоше секретуют цитокины и хемокины, которые создают воспалительное окружение, инфильтрированное лейкоцитами. Выказана гипотеза о том, что хроническая стимуляция В-лимфоцитов и дисбаланс в субпопуляциях естественных киллеров Т-лимфоцитов приводит к созданию микроокружения, которое предрасположено к клональной экспансии плазматических клеток. IL-6, содержание которого повышено при БГ, вовлечен в патогенез гаммапатии и миеломы. Накопление гликофинголипидов само по себе является онкогенным, т.к. активирует клеточные про-пролиферативные процессы, например, активирует рецептор эпидермального фактора роста [45] и усиливает активность генов лекарственной резистентности [46]. Механизмы развития злокачественных заболеваний как гематологической, так и негематологической природы у больных БГ и у их гетерозиготных родственников пока не ясны.

Ассоциация БГ с солидными опухолями до конца не ясна, но были опубликованы данные более высокого риска развития различных солидных новообразований, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы в популяции больных БГ [44].

Ферментозаместительная терапия БГ позволяет существенно улучшить поликлональную гаммапатию как у взрослых, так и у детей, но парапротеин сохраняется в определяемых количествах. Наличие аномального соотношения сывороточных легких цепей ассоциируется с риском прогрессии гаммапатии в множественную миелому, но не является предиктором развития гаммапатии как таковой. В связи с этим целесообразно ежегодно проводить исследование белковых фракций и определение парапротеина для пациентов старше 50 лет и один раз в два года для пациентов младше 50 лет [32].

#### Заключение

БГ – редкое заболевание, связанное с нарушением метаболизма гликофинголипидов в лизосомах, первыми проявлениями которого наиболее часто бывают спленомегалия, боли в костях, цитопении. При своевременной диагностике и раннем начале ферментозаместительной терапии удается существенно улучшить как показатели гемограммы, так и сократить размеры селезенки. Однако могут сохраняться проявления, связанные с нарушением плазменного звена гемостаза и функции тромбоцитов, что требует внимательного обследования при подготовке пациента с БГ к инвазивным процедурам и оперативным вмешательствам. Также ферментозаместительная терапия не полностью контролирует риски развития гаммапатии, множественной миеломы и других злокачественных заболеваний, что требует регулярного обследования пациентов с БГ в специализированных референсных центрах для раннего выявления и адекватного лечения этих заболеваний у пациентов с БГ.

#### Литература/References

1. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1965 Jan 18;18:221-5.
2. Лукина ЕА. Болезнь Гоше. М.: Литтерра, 2011. / Lukina EA. *Bolezn' Goshe.* Moscow: "Litterra" Publ., 2011. (In Russian).
3. Nagral A. Gaucher disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(1):37-50.
4. Cox TM, Schofield JP. Gaucher's disease: clinical features and natural history. *Baillieres Clinical Haematology.* 1997;10:657-89.
5. Лукина ЕА, Сысоева ЕП. Болезнь Гоше: диагностика, лечение и мониторинг. В кн. «Программное лечение заболеваний системы крови», под ред. Савченко ВГ. М., 2012;773-88. / Lukina EA, Sysoeva E.P. *Bolezn' Goshe: diagnostika, lechenie i monitoring.* V kn. «Programmnoe lechenie zabolevanii sistemy krovi», pod red. Savchenko VG. Moscow, 2012;773-88. (In Russian).
6. Taddei TH, Kacena KA, Yang R, Malhotra A, Boxer M, Aleck KA, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher' disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am J Hematol.* 2009;84:208-14.
7. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologist-oncologist and opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol.* 2007;82:697-701.
8. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 Jun;160(6):603-8.

9. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000;160:2835-43.
10. Гундобина ОС. Болезнь Гоше у детей: основные аспекты. 2013;14:70-3. / Gundobina OS. Gaucher disease in children: major aspects. *Pharmateca.* 2013; 14:70-3. (In Russian).
11. Dreborg S, Erikson A, Hagberg B. Gaucher disease – Norrbottnian type. I. General clinical description. *Eur J Pediatr.* 1980 Mar;133(2):107-18.
12. Liu J, Halene S, Yang M, Iqbal J, Yang R, Mehal WZ, et al. Gaucher disease gene GBA functions in immune regulation. *Proc Nat Acad Sciences.* 2012;109: 10018-23.
13. Lecourt S, Mouly E, Freida D, Cras A, Ceccaldi R, Heraoui D, et al. A prospective study of bone marrow hematopoietic and mesenchymal stem cells in type 1 Gaucher disease patients. *PLoS One.* 2013;8:e69293.
14. Spectre G, Roth B, Ronen G, Rosengarten D, Elstein D, Zimran A, et al. Platelet adhesion defect in type 1 Gaucher disease is associated with a risk of mucosal bleeding. *Br J Haematol.* 2011;153:372-8.
15. Gillis S, Hyam E, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Platelet function abnormalities in Gaucher disease patients. *Am J Hematol.* 1999;61:103-6.
16. Kelsey H, Christopoulos C, Gray AA, Machin SJ. Acquired pseudo-pseudo Bernard-Soulier syndrome complicating Gaucher's disease. *J Clin Pathol.* 1994; 47:162-5.
17. Hollak CE, Levi M, Berends F, Aerts JM, van Oers MH. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease are due to low-grade activation and can be partly restored by enzyme supplementation therapy. *Br J Haematol.* 1997;96:470-6.
18. Boklan BF, Sawitsky A. Factor IX deficiency in Gaucher disease. An in vitro phenomenon. *Archives Intern Med.* 1976;136:489-92.
19. Billett HH, Rizvi S, Sawitsky A. Coagulation abnormality in patients with Gaucher's disease: effect of therapy. *Am J Hematol.* 1996;51:234-6.
20. Katz K, Tamary H, Lahav J, Soudry M, Cohen IJ. Increased operative bleeding during orthopaedic surgery in patients with type 1 Gaucher disease and bone involvement. *Bulletin/Hospital for Joint Diseases.* 1999;58:188-90.
21. Barone R, Giuffrida G, Musso R, Carpinteri G, Fiumara A. Haemostatic abnormalities and lupus anticoagulant activity in patients with Gaucher disease type 1. *J Inherit Metabol Dis.* 2000;23:387-90.
22. Giona F, Palumbo G, Amendola A, Santoro C, Mazzuconi MG. Platelet function and coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease patients: effects of enzyme replacement therapy (ERT). *J Thromb Haemost.* 2006;4:1831-3.
23. Deghady A, Marzouk I, El-Shayeb A, Wali Y. Coagulation abnormalities in type 1 Gaucher disease in children. *Ped Hematol Oncol.* 2006;23:411-7.
24. Mitrovic M, Sumarac Z, Antic D, Bogdanovic A, Elezovic I, Vukasavljevic D, et al. Markers of coagulation activation and enhanced fibrinolysis in Gaucher type 1 patient: effects of enzyme replacement therapy. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2012;49:58-9.
25. Thomas AS, Mehta A, Hughes DA. Gaucher disease: haematological presentations and complications. *Br J Haematol.* 2014;165:427-40.
26. Berrebi A, Malnick SD, Vorst EJ, Stein D. High incidence of factor XI deficiency in Gaucher's disease. *Am J Hematol.* 1992;40:153.
27. Khan A, Hangartner T, Weinreb NJ, Taylor JS, Mistry PK. Risk factors for fractures and avascular necrosis in type I Gaucher disease: a study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *J of Bone and Mineral Research.* 2012;27:1839-48.
28. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41:4-14.
29. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. *Blood.* 2010 Nov 18;116(20):4095-8. doi: 10.1182/blood-2010-06-293902. Epub 2010 Aug 16.
30. Hollak CE, Belmatoug N, Cole JA, Vom Dahl S, Deegan PB, Goldblatt J, et al. Characteristics of type I Gaucher disease associated with persistent thrombocytopenia after treatment with imiglucerase for 4–5 years. *Br J Haematol.* 2012; 158:528-38.
31. Stein P, Malhotra A, Haims A, Pastores GM, Mistry PK. Focal splenic lesions in type I Gaucher Disease are associated with poor platelet and splenic response to macrophage-targeted enzyme replacement therapy. *J Inherit Metabol Dis.* 2010a;33:769-74.
32. Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van Droogenbroeck J, de Fost M, Janic D, et al. Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol.* 2007 Sep;138(6):676-86. Epub 2007 Jul 26.
33. Givol N, Goldstein G, Peleg O, Shenkman B, Zimran A, Elstein D, et al. Thrombocytopenia and bleeding in dental procedures of patients with Gaucher disease. *Haemophilia.* 2012;18:117-21.
34. Zimran A, Altarescu G, Rudesky B, Abrahamov A, Elstein D. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology.* 2005a;10:151-6.
35. Stein P, Yu H, Jain D, Mistry PK. Hyperferritinemia and iron overload in type I Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2010b;85:472-6.
36. Franco M, Collec E, Connes P, van den Akker E, Billette de Villemeur T, et al. Abnormal properties of red blood cells suggest a role in the pathophysiology of Gaucher disease. *Blood.* 2013;121:546-55.
37. Simpson WL, Hermann G, Balwani M. Imaging of Gaucher disease. *World J Radiol.* 2014;6:657-68.
38. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med.* 2002;113:112-9.
39. Mistry PK, Sirrs S, Chan A, Pritzker MR, Duffy TP, Grace ME, et al. Pulmonary hypertension in type I Gaucher's disease: genetic and epigenetic determinants of phenotype and response to therapy. *Mol Gen Metabol.* 2002;77:91-8.
40. Lo SM, Stein P, Mullaly S, Bar M, Jain D, Pastores GM, et al. Expanding spectrum of the association between Type I Gaucher disease and cancer: a series of patients with up to 3 sequential cancer of multiple types – correlation with genotype and phenotype. *Am J Hematol.* 2010;85:340-5.
41. Jurecka A, Gregorek H, Kleinotiene G, Czartoryska B, Tytki-Szymanska A. Gaucher disease and dysgammaglobulinemia: a report of 61 patients, including 18 with GD type III. *Blood Cell, Molecules and Diseases.* 2011;46:85-7.
42. Rodic P, Pavlovic S, Kostic T, Suvajdzic VN, Djordjevic M, Sumarac Z, et al. Gammopathy and B lymphocyte clonality in patients with Gaucher type I disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2013;50:222-5.
43. Rosebloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood.* 2005;105:4569-72.
44. deFost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Haussinger D, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* 2006;36:53-8.
45. Park SY, Kwak CY, Shayman JA, Kim JH. Globoside promotes activation of ERK by interaction with the epidermal growth factor receptor. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1820:1141-8.
46. Gouaze-Andersson V, Yu JY, Kreitenberg AJ, Bielawska A, Giuliano AE, Cabot MC. Ceramide and glucosylceramide upregulate expression of the multidrug resistance gene MDR1 in cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1771:1407-17.