



Особенности диагностики болезни Гоше

Садовникова И. В., Постникова А. Д., Голичникова А. А.

ФГБОУ ВО «Приволжский Исследовательский Медицинский Университет» Минздрава России, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1

Для цитирования: Садовникова И. В., Постникова А. Д., Голичникова А. А. Особенности диагностики болезни Гоше. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;202(6): 165–170. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-165-170

✉ Для переписки:

Садовникова

Ирина

Вячеславовна

irina_rux@mail.ru

Садовникова Ирина Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии им. Ф.Д. Агафонов

Постникова Анна Дмитриевна, Клинический ординатор кафедры факультетской и поликлинической терапии;

врач терапевт «Поликлиника №1»

Голичникова Анастасия Алексеевна, врач терапевт

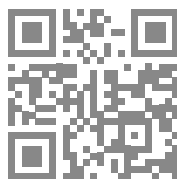
Резюме

Болезнь Гоше II типа относится к редким орфанным заболеваниям и ее диагностика сопровождается определенными затруднениями для практикующих врачей. Проблема заключается в низкой клинической настороженности и отсутствии опыта взаимодействия с редкими пациентами. Кроме того, заболевание требует проведения тестов на содержание ферментативной активности и определение тяжести патологического процесса.

Ключевые слова: болезнь Гоше II типа, глюкоцереброзидаза, УЗИ, заместительная ферментная терапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: UMLLMR



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-202-6-165-170>

Features of the diagnosis of Gaucher disease

I. V. Sadovnikova, A. D. Postnikova, A. A. Golichnikova

Privolzhsky Research Medical University, build.10/1, sq. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

For citation: Sadovnikova I. V., Postnikova A. D., Golichnikova A. A. Features of the diagnosis of Gaucher disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;202(6): 165–170. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-165-170

✉ *Corresponding author:*

Irina V. Sadovnikova
irina_rux@mail.ru

Irina V. Sadovnikova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics. F.D. Agafonova;
ORCID: 0000–0001–9137–953

Anna D. Postnikova, Resident of the Department of Therapy Therapist at "Polyclinic № 1"

Anastasia A. Golichnikova, General practitioner at a polyclinic in the "Polyclinic № 49"

Summary

Type II Gaucher disease is a rare orphan disease and its diagnosis is accompanied by certain difficulties for practitioners. The problem is low clinical alertness and lack of experience with rare patients. In addition, the disease requires tests for the content of enzymatic activity and determination of the severity of the pathological process.

Keywords: Gaucher disease type II, glucocerebrosidase, ultrasound, enzyme replacement therapy

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Болезнь Гоше относится к редким орфанным заболеваниям с распространенностью 1:40000–1:60000 в мировой популяции. У евреев-ашкенази это значение достигает 1:450 [1]. Заболевание является следствием мутации в регионе q21 на первой хромосоме. Болезнь Гоше II характеризуется, как нейронапатическая форма, которая связана с гомозиготностью или сложной гетерозиготностью по мутациям L444P D409N [2]. Патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу и в основе её развития лежит дефицит глюкоцереброзидазы,

приводящий к накоплению глюкоцереброзида в лизосомах макрофагов с формированием фено-типа так называемых клеток Гоше [3]. Больше всего глюкоцереброзидаза накапливается в клетках печени, селезенки, костного мозга [4]. Указанные процессы приводят к формированию тяжелой патологии и болезнь Гоше II типа является редкой и опасной ее разновидностью. Диагностика данного заболевания чаще всего является сложной для врачей, не сталкивавшихся прежде с данным заболеванием.

Клиническая диагностика болезни Гоше II типа

Заподозрить наличие болезни Гоше можно по сочетания характерных клинических симптомов. Гепатомегалия отмечается у 80–90% пациентов с болезнью Гоше, а повышение сывороточных трансаминаз (в 2 раза по отношению к верхней границе нормы) определяется в 30–50% случаев. Цитопенический синдром проявляется в основном тромбоцитопенией (гематомы, кровоточивость). На более поздних этапах болезни добавляются нейтропения и анемия. Поражение костей варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации бедренных костей («колбы Эрленмейера») до резко выраженного остеопороза [1, 5]. При болезни Гоше II типа значительная костная патология не успевает развиваться. Изредка поражаются легкие (интерстиций), развивается легочная гипертензия, что является очень

неблагоприятным прогнозом. Также может проявиться портальная гипертензия с кровотечениями из вен желудка и пищевода [4].

При классическом варианте болезни Гоше II типа сразу после рождения дети могут выглядеть нормально, но у них быстро нарастают специфические симптомы, [6]. У таких пациентов заболевание дебютирует проявлениями страбизма, задержкой в психомоторном развитии, атаксией. Дети с данным заболеванием нередко рождаются с водянкой и врожденным ихтиозом. Постепенно добавляются ретрорефлексия шеи, общая гипотония, ларингоспазм, дисфагия, дисфункция дыхательного центра, аспирация пищи с развитием пневмоний. Поражение костей не характерно для болезни Гоше II типа. Неврологические поражения намного тяжелее, чем при данном заболевании III типа [2, 7,

8]. По мере прогрессирования болезни дети становятся апатичными и неподвижными, развивается дисфагия, появляются тонико-клонические судороги, смерть (при отсутствии адекватного лечения)

наступает до достижения 1–2 лет [8, 9]. Иногда дети с болезнью Гоше II типа доживают до 4 лет и даже дольше при проведении поддерживающей терапии [10].

Дифференциальная диагностика Болезни Гоше II и III типов

До 2-х летнего возраста дифференцировать болезнь Гоше II и III типов бывает очень непросто. При II типе заболевания больше (чем при III типе) характерен ранний парез VI нерва, который может прогрессировать до полного паралича взгляда на поздних стадиях заболевания. Осмотр офтальмолога обязателен у данной группы пациентов [10]. Остальные отличия болезни Гоше II типа (от III-го) заключается в следующих признаках: раннее начало (до 6 месяцев) неврологических расстройств; сходящееся косоглазие; быстрое развитие нарушений; тяжелый стрidor и апноэ (часто делают трахеостомию); проблемы с кормлением (кормят

через зонд); невозможность независимой походки; спастичность, опистотонус и/или миоклоническая эпилепсия; смерть до 4 лет (если не подключены аппараты жизнеобеспечения); водянка плода, врожденный ихтиоз [10].

Болезнь Гоше II типа следует дифференцировать также с инфантильными формами сфинголипидозов с гепатоспленомегалией (болезнь Ниман-Пика А- и В-типы, GM1-ганглиозидоз галактосиалидоз, болезнь Вольмана, болезнь Фарбера), а также с окуломоторной апраксией [8]. Как правило, анализ ферментативной активности и генных мутаций позволяет исключить ложные диагнозы [11].

Лабораторная диагностика болезни Гоше

Обычные лабораторные тесты не дают специфической картины при болезни Гоше. Наиболее ранним признаком цитопенического синдрома может быть снижение содержания тромбоцитов до $10,0\text{--}30,0 \times 10^9/\text{л}$. Позднее присоединяется анемия с нейтропенией. В лейкоцитарной формуле могут превалировать лимфоциты с правильным соотношением Т- и В-субпопуляций. В биохимическом тесте наблюдается увеличение уровня трансаминаз, ферритина, кислой фосфатазы [1].

Золотым стандартом в диагностике служит определение активности β -глюкозидазы сыворотке крови. Снижение ее активности более, чем на 30% служит основанием для подтверждения диагноза. Как вариант активность β -глюкозидазы тестируют в лейкоцитах крови с использованием флюоресцентного субстрата, 4-метилумбеллиферона β -глюкозида [12].

Достаточно востребованным методом для определения активности болезни Гоше и мониторинга ответа на заместительную терапию может быть анализ на определение активности хитотриозидазы в плазме крови в сочетании с клинической оценкой [13]. Альтернативой может быть тест на хемокин CCL18, продуцируемый макрофагами, и уровень которого повышается в 10–50 раз у пациентов с болезнью Гоше по сравнению с контрольной группой [14]. В некоторых клиниках анализируют уровень ангиотензин-превращающего фермента и тартрат-резистентной кислой фосфатазы, значения которых повышаются при болезни Гоше [12].

Глюкозилсфингозин (Lyso-Gb1) был рассмотрен S. Revel-Vilk et al., как маркер для диагностики, прогноза и мониторинга пациентов с болезнью Гоше. Lyso-Gb1 является прямым метаболитом гликозилцерамида, и в повышенных концентрациях является патогенным для клеток. Lyso-Gb1 способен выходить из лизосомы в цитоплазму и за пределы клеток. Его содержание определяют в плазме с помощью методов tandemной масс-спектрометрии

и жидкостной хроматографии с использованием идентичного радиоактивного меченого стандарта [15].

Молекулярно-генетическое исследование с выявлением соответствующих мутаций и исследование костномозгового пунктата дополняют ферментативный метод [4, 7]. При болезни Гоше, проводят генетическое тестирование путем прямого секвенирования гена GBA1 для определения статуса заболевания и носительства соответствующих мутаций. Существует порядка 300 уникальных мутаций в гене GBA1 [16]. Для болезни Гоше II типа характерны гетерозиготные мутации Leu444Pro (Leu483Pro) L444P [17]. Гомозиготные мутации Leu444Pro чаще связаны с III типом болезни Гоше [18]. Часто обнаруживаются мутации с участием аргинина: Arg257Gly (Arg286Gly), Arg285His (Arg324His), Arg131Leu (Arg170Leu), Arg120Try (Arg159Try), Arg359X (Arg398X) и Arg463His (Arg463His). У пациентов греческого и албанского происхождения с болезнью Гоше II типа может обнаруживаться один аллель с двумя GBA1-мутациями D409H + H255Q (Asp448His + His294Gln) [17].

Мультиплексную tandemную масс-спектрометрию использовали в недавнем клиническом исследовании в детской больнице Монтифиоре (США) для диагностики лизосомных болезней накопления, включая болезнь Гоше. Всего было обследовано 65605 новорожденных. У 69 младенцев на скрининге был выявлен положительный результат, что послужило основанием для проведения ферментативного и генетического исследования. У 23 из них впоследствии подтвердили и дифференцировали болезнь накопления (в т.ч. болезнь Гоше) [19].

В биоптате костного мозга выявляют клетки Гоше. Однако следует с осторожностью интерпретировать результаты микроскопической картины образцов, особенно при исследовании аспирата костного мозга. Наличие псевдоклеток Гоше может

привести к ошибочному диагнозу. Такие клетки обнаруживали при множественной миеломе, миелодисплазии, миелодиспластических синдромах, миелолейкозе и других заболеваниях [20–23].

Отличить болезнь Гоше II типа от I и III типов по-прежнему сложно из-за отсутствия четкой корреляции между фенотипом и ферментативной активностью или генотипом. Фермент β -глюкоцереброзидаза, дефицитный при болезни Гоше, играет важную роль в поддержании функции проницаемости эпидермиса и регулировании соотношения церамидов и глюкозилцерамидов в роговом слое кожи. В работе A. Chan et al. пред-

лагается проводить дифференциальную диагностику болезни Гоше II типа на основании электронной микроскопии эпидермиса, обработанного четырехоксида рутения. На микроскопической картине при болезни Гоше II типа наблюдались характерные электронно-плотные неламеллярные щели и незрелые ламеллярные мембраны, отсутствующие в случае болезни Гоше I и III типов [24]. Таким образом, появление характерных изменений ультраструктуры эпидермиса является ранним и специфическим диагностическим инструментом, помогающим провести дифференциальную диагностику.

Инструментальная диагностика болезни Гоше II типа

Наиболее информативными методами для определения состояния внутренних органов при болезни Гоше являются МРТ и КТ, однако, для частого применения они не подходят [14]. Для диагностики патологии печени и оценки динамики патологических изменений, целесообразно применять УЗ-исследование, которое дает возможность определять, помимо увеличения размеров печени и селезенки, изменение их паренхимы, выражающееся в гиперэхогенности и мелкоочаговой диффузной неоднородности, наличии «узлов Гоше» различного размера и эхогенности (гипо-, гиперэхогенность). Узлы Гоше чаще обнаруживаются в селезенке, нежели в печени. Также определяются признаки портальной гипертензии, однако, после удаления селезенки, кровотоки в воротной вене снижаются [4].

В ряде случаев в комплексное обследование при болезни Гоше II типа включаются методы МРТ и КТ для дифференциальной диагностики и исключения иной патологии. Так, в работе T. R. Lal et al. сообщается о том, что МРТ и/или КТ головного мозга были сделаны 65% пациентов с болезнью Гоше, КТ/МРТ брюшной полости – 33% и МРТ позвоночника – 5% больных. Почти половине детей сделали рентгеноконтрастное исследование с приемом бария внутрь [25].

МРТ-исследование печени по своей информативности сопоставимо с гистологическим анализом. Протоколы сканирования T1-ВИ, T2-ВИ, T2 дают возможность диагностировать фиброз, жировой гепатоз, гемосидероз и другую сопутствующую патологию. МРТ предпочтительна для определения размеров печени и селезенки, а также для мониторинга состояния пациентов с болезнью Гоше. Узлы в печени, характерные для данного заболевания, на снимках МРТ характеризуются изоинтенсивностью по отношению к печеночной паренхиме, либо гипоинтенсивностью сигнала

при T1-ВИ-протоколе и гиперинтенсивностью при T2-ВИ-исследовании. После удаления селезенки может развиваться необратимое изменение печени. В селезенке на МРТ определяют мелкие или обширные очаги скопления клеток Гоше и данный метод наиболее достоверно определяет изменения в органе. Узлы характеризуются низкой интенсивностью на T2-МРТ-изображениях, а на диффузионно-взвешенных снимках их коэффициент диффузии значительно отличается от такового для окружающей паренхимы. Иногда в селезенке определяют очаги инфарктов. Использование метода МР-спектроскопии позволяет определять уровни метаболитов и служит полезным способом мониторинга эффективности заместительной ферментной терапии [26].

Компьютерная томография (КТ) в целом используется для тех же задач, что и другие методы визуализации. В частности КТ применяют для определения границ печени и селезенки, измерения их объема. Также КТ применяется для диагностики поражений органов и определения степени тяжести повреждения печени, для дифференциации гошеров от других объемных образований, в целях контроля проводимой лекарственной терапии. Для оценки фиброза печени и его распространенности используют метод эластографии на основе ультразвукового или МРТ-исследования [27].

Рентгеновское исследование бедренных костей позволяет обнаружить колбовидную деформацию Эрленмейера, мелкоочаговую деструкцию кости, остеопению, признаки остеопороза [7].

Костная денситометрия и скintiография костей ^{99m}Tc при болезни Гоше II типа обычно не актуальны, поскольку болезнь развивается рано, протекает очень быстро и начинается с симптомов гепатоспленомегалии, водянки и др. Исследование костной ткани более обоснованы при I и III типах заболевания [14].

Пренатальная диагностика болезни Гоше II

В последние годы активно внедрялась пренатальная диагностика. Ферментативный анализ клеток плода полученных из ворсинок хориона при амниоцентезе, проводится на 16 неделе беременности. Как вариант используют пуповинную кровь или

культивированные клетки амниотической жидкости. Знание мутаций ДНК у пробандов или гетерозиготных родителей позволяет применять анализ мутаций ДНК. Для подтверждения используется генетическая диагностика [2, 28].

В особенно тяжелых случаях болезнь Гоше II типа развивается уже во втором триместре беременности у плода, что определяется в основном наличием водянки. R. Sarfati et al. сообщают о ранней пренатальной диагностике данного заболевания у 24-недельного плода. УЗ-исследование на 24 неделе беременности позволило определить тяжелую водянку плода, включая отек кожи, двусторонний гидроторакс, асцитическую жидкость и фетальную гипокинегию с неподвижными конечностями в позе флексии. Желудок плода визуализировать не удалось. Кариотип плода был нормальным, а анализ на ряд вирусных агентов показал отрицательные результаты. Печень была увеличена. Впоследствии при гистологическом исследовании печени, надпочечников других органов были обнаружены характерные клетки, свидетельствующие о болезни накопления [9]. Эти же авторы описали второй случай с той же женщиной, которая снова забеременела. Ей сделали УЗИ на 15-й неделе и обнаружили сниженную подвижность плода, который морфологически выглядел нормальным. На культивированных амниотических клетках определили активность β -гликозидазы, которая оказалась очень низкой (0,2 мккат/кг белка, при норме >44), подтверждая подозрения о наличии болезни Гоше у плода. На 19-й неделе обнаружили толстая кожа и асцитическая жидкость, что

указывало на водянку плода. Беременность была прервана на 20-й неделе. На аутопсии определили отек кожи, двусторонний гидроторакс, асцитическую жидкость. Масса печени и селезенки была в пределах нормы, однако, при гистологическом исследовании выявили клетки Гоше в печени, надпочечниках, сердце, селезенке, тимусе и мозге. [9]. Подобная беременность обычно заканчивается самопроизвольным абортom или плановым прерыванием.

В другом исследовании была описана серия случаев (n=8) болезни Гоше с дебютом у плода [29]. Во всех случаях присутствовала неиммунная водянка плода, которая была связана с гепатоспленомегалией, ихтиозом, артрогрипозом, дисморфией лица. Авторы определили перинатально-летальный фенотип болезни Гоше: водянка плода, внутриутробная гибель, неонатальный стресс, которые являются характерными признаками. При отсутствии водянки неврологические нарушения отмечаются уже в первую неделю жизни и приводят к смерти в течение 3-х месяцев. У некоторых новорожденных с болезнью Гоше II типа отмечаются петехии, мокнутие, кровоизлияние в сетчатку, вторичное по отношению к тромбоцитопении [30]. Ранее выявление данной патологии у плода дает возможность своевременно прервать беременность, направив женщину на медицинский аборт.

Заключение

Рассмотренные в настоящей статье данные литературных источников демонстрируют, что болезнь Гоше II типа является тяжелым заболеванием с плохим прогнозом, мало поддающимся терапии. До сих пор существуют большие трудности в диагностике данной патологии, поскольку в практике врача она встречается чрезвычайно редко, и не все лаборатории владеют специфическими методами, способными поставить окончательную точку в диагнозе. Тем не менее, уже на уровне пренатального ультразвукового исследования можно заподозрить болезнь накопления у плода. Наличие водянки, гепатоспленомегалии, утолщения кожных покровов, дисморфии лица должно насторожить клинициста

и запустить поиск в отношении генетической патологии. Амниоцентез с отбором клеток для ферментативного и генетического скрининга позволяет уже на 16 неделе внутриутробного развития поставить диагноз. У детей первого года жизни определение ферментативной активности глюкоцереброзидазы в совокупности с анализом быстро развивающихся клинических симптомов и УЗ-признаков позволяет определить точную причину заболевания. Характерное для болезни Гоше II типа быстрое развитие неврологической симптоматики и специфические изменения эпидермиса позволяют дифференцировать это заболевание с другими типами данного заболевания и другими болезнями накопления.

Литература | References

1. Lukina E. A. Gaucher disease: modern diagnosis and treatment. *Clinical oncohematology*. 2009;2(2):196–199. (in Russ.)
Лукина Е. А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение. // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т. 2(2). – С. 196–199.
2. Nagral A. Gaucher disease. *J. Clin. Exp. Hepatol*. 2014; 4(1): 37–50. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.005.
3. Rakovich A. E., Rakovich A. E., Tatus Ya. S., Danilenko O. A., Belokhovostik D. I. Gaucher disease. *Young scientist*. 2018;14 (200):147–148. (in Russ.)
Ракович А. Э., Ракович А. Э., Татусь Я. С., Даниленко О. А., Белоховостик Д. И. Болезнь Гоше. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2018. – № 14(200). – С. 147–148.
4. Dvoryakovskaya G. M., Pavlova E. V., Dvoryakovskiy I. V., Kaganov B. S., Egorova M. V., Basistova A. A. The role of ultrasound in Gaucher disease in children. *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2003;2(2):75–81. (in Russ.)
Дворяковская Г. М., Павлова Е. В., Дворяковский И. В., Каганов Б. С., Егорова М. В., Басистова А. А. Роль ультразвукового исследования при болезни Гоше у детей. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 75–81.
5. Oliveri B., González D. C., Rozenfeld P., Ferrari E., Gutiérrez G.; Grupo de estudio Bone Involvement Gaucher Disease (BIG). Diagnóstico temprano de enfermedad de Gaucher mediante detección de manifesta-

- ciones óseas [Early diagnosis of Gaucher disease based on bone symptoms]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(5):487–494. Spanish. PMID: 33048793.
6. Gary S.E., Ryan E., Steward A.M., Sidransky E. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* 2018; 13(2): 107–118. doi:10.1080/17446651.2018.1445524.
 7. Abdilova G.K., Boranbaeva R.Z., Tilki-Shymanska A., Plekhanovna T.A. Clinical and diagnostic characteristics of children with Gaucher disease in the Republic of Kazakhstan. *Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2018; 4(94): 16–24. (in Russ.)
Абдилова Г.К., Боранбаева Р.З., Тилки-Шиманска А., Плехановна Т.А. Клинико-диагностическая характеристика детей с болезнью Гоше в Республике Казахстан. *Педиатрия и детская хирургия*. 2018; 4(94): 16–24.
 8. Matsuk O.N., Younes I.V., Bakhtina T. Zh., Kuznetsova N.A. Gaucher disease in children. *Protection of motherhood and childhood*. 2012;2 (20):109–112. (in Russ.)
Мацук О.Н., Юнес И.В., Бахтина Т.Ж., Кузнецова Н.А. Болезнь Гоше у детей. // Охрана материнства и детства. – 2012. – № 2(20). – С. 109–112.
 9. Sarfati R., Hubert A., Dugué-Maréchaud M., Biran-Mucignat V., Pierre F., Bonneau D. Prenatal diagnosis of Gaucher's disease type 2. Ultrasonographic, biochemical and histological aspects. *Prenat. Diagn.* 2000; 20(4): 340–3. doi: 10.1002/(sici)1097–0223(200004)20:4<340::aid-pd795>3.0.co;2-n.
 10. Schiffmann R., Sevigny J., Rolfs A., Davies E.H., et al. The definition of neuronopathic Gaucher disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2020; 43(5): 1056–1059. doi:10.1002/jimd.12235.
 11. Bajaj S., Muranjan M., Karande S., Prabhat D. Rare disease heralded by pulmonary manifestations: Avoiding pitfalls of an “asthma” label. *J. Postgrad. Med.* 2017; 63(2): 122–127. doi: 10.4103/0022–3859.201416.
 12. Mistry P.K., Cappellini M.D., Lukina E., et al. Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease – diagnosis and disease management algorithms. *Am. J. Hematol.* 2011; 86(1): 110–115. doi: 10.1002/ajh.21888.
 13. Raskovalova T., Deegan P.B., Yang R., et al. Plasma chitotriosidase activity versus CCL18 level for assessing type I Gaucher disease severity: protocol for a systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Syst. Rev.* 2017; 6: 87. doi: 10.1186/s13643–017–0483-x.
 14. 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.
 15. Revel-Vilk S., Fuller M., Zimran A. Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020 Oct; 21(19): 7159. doi: 10.3390/ijms21197159.
 16. Hruska K.S., LaMarca M.E., Scott C.R., Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat.* 2008; 29(5): 567–83. doi: 10.1002/humu.20676.
 17. Weiss K., Gonzalez A., Lopez G., Pedoeim L., Groden C., Sidransky E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Mol. Genet. Metab.* 2015; 114(2): 110–122. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.11.008.
 18. Goker-Alpan O., Schiffmann R., Park J.K., Stubblefield B.K., Tayebi N., Sidransky E. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3. *J. Pediatr.* 2003; 143(2): 273–6. doi: 10.1067/S0022–3476(03)00302–0.
 19. Wasserstein M. P., Caggana M., Bailey S. M., et al. The New York Pilot Newborn Screening Program for Lysosomal Storage Diseases: Report of the First 65,000 Infants. *Genet. Med.* 2019; 21(3): 631–640. Doi: 10.1038/s41436–018–0129-y.
 20. Shenjere P., Roy A., Eyden B., Banerjee S.S. Pseudo-Gaucher cells in multiple myeloma. *Int. J. Surg Pathol.* 2008; 16: 176–179. doi: 10.1177/1066896907311120.
 21. Saito T., Usui N., Asai O., et al. Pseudo-Gaucher cell proliferation associated with myelodysplastic syndrome. *Int. J. Hematol.* 2007; 85: 350–353. doi: 10.1532/IJH97.06153.
 22. Büsche G., Majewski H., Schlué J., Delventhal S., Baer-Henney S., Vykoupil K.F., Georgii A. Frequency of pseudo-Gaucher cells in diagnostic bone marrow biopsies from patients with Ph-positive chronic myeloid leukaemia. *Virchows Arch.* 1997; 430: 139–148. doi: 10.1007/BF01008035.
 23. Links T.P., Karrenbeld A., Steensma J.T., Weits J., van der Jagt E.J., Postmus P.E. Fatal respiratory failure caused by pulmonary infiltration by pseudo-Gaucher cells. *Chest.* 1992; 101: 265–266. doi: 10.1378/chest.101.1.265.
 24. Chan A., Holleran W., Ferguson T., et al. Skin Ultrastructural Findings in Type 2 Gaucher Disease: Diagnostic Implications. *Mol Genet Metab.* 2011; 104(4): 631–636. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.09.008.
 25. Lal T.R., Seehra G.K., Steward A.M., et al. The Natural History The Natural History of Type 2 Gaucher Disease in the 21 st Century: A Retrospective Study. *Neurology.* 2020; 95(15): e2119–e2130. doi: 10.1212/WNL.0000000000010605.
 26. Solov'eva A.A., Yatsyk G.A., Dzbulakyan U.L., Lukina E.A. Magnetic resonance imaging of the liver and spleen in the diagnosis of storage diseases (literature review). *Oncohematology.* 2018;13(2):100–104. (In Russ.) doi: 10.17650/1818–8346–2018–13–2–100–104
Соловьева А.А., Яцык Г.А., Джулакян У.Л., Лукина Е.А. Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления (обзор литературы). // Онкогематология. 2018; Т. 13(2): С. 100–104. doi: 10.17650/1818–8346–2018–13–2–100–104.
 27. Carubbi F., Cappellini M.D., Fargion S., Fracanzani A.L., Nascimbeni F. Liver involvement in Gaucher disease: A practical review for the hepatologist and the gastroenterologist. *Digestive and Liver Disease.* 2020; 52: 368–373. doi:10.1016/j.dld.2020.01.004.
 28. Puri R.D., Kapoor S., Kishnani P.S., et al. Gaucher Disease Task Force. Diagnosis and Management of Gaucher Disease in India – Consensus Guidelines of the Gaucher Disease Task Force of the Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr.* 2018 Feb 15; 55(2): 143–153.
 29. Mignot C., Gelot A., Bessières B., Daffos F., et al. Perinatal-lethal Gaucher disease. *Am. J. Med. Genet. A.* 2003; 120A(3): 338–44. doi: 10.1002/ajmg.a.20117.
 30. Carr P.C., Casamiquela K.M., Jacks S.K. Gaucher Disease Type 2 Presenting with Collodion Membrane and Blueberry Muffin Lesions. *Pediatr Dermatol.* 2016; 33(1): e20–2. doi: 10.1111/pde.12733.