

DOI: 10.15690/vramn792

Г.Б. Мовсисян<sup>1,3</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1,2,3</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>,  
О.С. Гундобина<sup>1</sup>, Е.Л. Семикина<sup>1,2,3</sup>, М.В. Рязанов<sup>1</sup>, М.Л. Травина<sup>1</sup>,  
В.В. Черников<sup>1</sup>, А.А. Пушков<sup>1</sup>, Т.М. Букина<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Медико-генетический научный центр, Москва, Российская Федерация

# Российский педиатрический опыт по оценке эффективности применения имиглуцеразы для долгосрочной ферментной заместительной терапии болезни Гоше 1-го типа у детей

383

**Обоснование.** На современном этапе «золотым стандартом» лечения болезни Гоше является ферментная заместительная терапия (ФЗТ), позволяющая купировать основные клинические проявления заболевания и улучшить качество жизни пациентов. В отечественной педиатрии не обнаружено исследований по оценке эффективности и безопасности длительной патогенетической терапии болезни Гоше 1-го типа у детей. **Цель исследования** — оценить эффективность имиглуцеразы для лечения болезни Гоше 1-го типа у детей в Российской Федерации. **Методы.** Оценка эффективности ферментной заместительной терапии проводили путем анализа данных мониторинга 60 пациентов, занесенных в российский педиатрический регистр болезни Гоше на базе Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей в период 2013–2016 гг. Пациенты в течение 2 нед получали непрерывные инфузии имиглуцеразы в дозе 30–60 ЕД/кг. У 35/60 (I группа) детей с болезнью Гоше 1-го типа проведен учет динамики клинических и лабораторно-инструментальных показателей в течение 3 лет терапии, у 25/60 (II группа) — оценка изменения параметров качества жизни по данным вопросника PedsQL в течение одного года лечения. **Результаты.** У пациентов I группы отмечены статистически достоверные для всех показателей изменения ( $p < 0,001$ ) в виде повышения концентрации гемоглобина (с 106 до 128 г/л) и количества тромбоцитов (с 85 до  $165 \times 10^9$ /л), снижения активности хитотриозидазы (с 8303 до 1680 нМ/мл в час), сокращения линейных размеров длины и ширины селезенки (на 54 и 40% соответственно), уменьшения правой доли печени (на 15%), улучшения параметров физического развития (линейный рост, масса тела) и повышения медианы Z-score минеральной плотности костной ткани (с -1,3 до -0,3). У 17/25 пациентов II группы (возраст 5–18 лет), по ответам детей и родителей, наблюдалось статистически достоверное повышение ( $p < 0,05$ ) значений физического, эмоционального, социального функционирования и общего балла качества жизни, у 8/25 детей в возрасте 2–4 лет, по ответам родителей, — повышение показателя физического функционирования. **Заключение.** Своевременно назначенная регулярная ФЗТ имиглуцеразой при адекватном режиме дозирования позволяет в течение 3 лет достичь ключевых целей лечения и уже через 1 год значительно улучшить параметры качества жизни у детей с болезнью Гоше 1-го типа.

**Ключевые слова:** дети, болезнь Гоше, ферментная заместительная терапия, имиглуцераза, качество жизни.

(Для цитирования: Мовсисян Г.Б., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В., Гундобина О.С., Семикина Е.Л., Рязанов М.В., Травина М.Л., Черников В.В., Пушков А.А., Букина Т.М. Российский педиатрический опыт по оценке эффективности применения имиглуцеразы для долгосрочной ферментной заместительной терапии болезни Гоше 1-го типа у детей. *Вестник РАМН*. 2017;72 (5):383–392. doi: 10.15690/vramn792)

## Обоснование

Болезнь Гоше — редкая аутосомно-рецессивно наследуемая лизосомная болезнь накопления, характеризующаяся дефицитом и нарушением функции катаболического фермента глюкоцереброзидазы ( $\beta$ -D-глюкозидазы) вследствие мутаций в гене *GBA1*. Снижение активности фермента приводит к накоплению его субстрата — глюкоцереброзида — в макрофагах и моноцитах ретикулоэндотелиальной системы с появлением характерных признаков полиорганного поражения, представленного панцитопенией, гепатоспленомегалией и костной патологией, включая неврологическую дисфункцию в 5–10% случаев [1–3]. Международная классификация выделяет три основные формы болезни Гоше на основании на-

личия или отсутствия специфической неврологической симптоматики и темпов ее прогрессирования:

- 1-й тип — ненейропатический;
- 2-й тип — острый нейропатический;
- 3-й тип — хронический нейропатический.

Болезнь Гоше 1-го типа (нейропатическая форма) — панэтническое заболевание с высокой частотой распространенности среди евреев-ашкенази (1:450–1:1500), отличается наибольшей выявляемостью (90–95%) в сравнении с нейропатическими формами (2-й тип — от 1 до 5%, 3-й тип — от 5 до 10% соответственно) [1, 3, 4].

В начале 90-х гг. XX в. была разработана эффективная патогенетическая ферментная заместительная терапия (ФЗТ), купирующая основные симптомы заболевания, которая стала «золотым стандартом» лечения пациентов

с болезнью Гоше [5, 6]. Для такой редкой и гетерогенной в проявлениях патологии, как болезнь Гоше I-го типа, сообщения об эффективности лечения на начальных этапах ограничивались лишь взрослой когортой пациентов, исследования в области педиатрии были преимущественно представлены небольшой выборкой пациентов или коротким периодом наблюдения [6].

В 1991 г. по инициативе группы экспертов, изучающих болезнь Гоше (International Collaborative Gaucher Group, ICGG), был создан международный регистр пациентов, благодаря которому стало понятно, что первоначальное представление о болезни Гоше I-го типа как о форме, характерной для взрослой когорты больных, является ошибочным, так как у большинства пациентов заболевание дебютирует в детском или подростковом периоде, 49% случаев диагностировано в возрасте до 10 лет, 17% — между 11 и 20 годами. У детей клинические проявления, помимо спленомегалии, гепатомегалии, анемии, тромбоцитопении, костной патологии (инфильтрация костного мозга, хроническая боль в костях, костные кризы, остеонекрозы, снижение минеральной плотности костной ткани, патологические переломы), также представлены задержкой роста и полового развития [7, 8]. Анализ данных 887 детей с ненейропатической формой болезни Гоше показал, что манифестация болезни в раннем возрасте ассоциирована с более тяжелым течением. Тромбоцитопения была выявлена во всех возрастных периодах, а сочетание спленомегалии, гепатомегалии и анемии преимущественно регистрировали при дебюте болезни Гоше в возрасте до 6 лет. Костная симптоматика

прогрессировала более медленно, хронические костные боли часто ошибочно интерпретировали как боли роста и оценивали корректно только на втором десятке жизни; показатели роста более чем 34% пациентов были ниже 5-го перцентиля [8]. Гепатоспленомегалия, задержка физического и полового развития влияют на внешний вид и общее состояние организма ребенка, ограничивая его функционирование, приводя к снижению самооценки и психосоциальным проблемам во взрослом возрасте, что проявляется снижением параметров качества жизни [9]. Благодаря анализу данных регистра в зарубежной литературе появились публикации, посвященные оценке эффективности долгосрочной ФЗТ в большой педиатрической когорте пациентов [10].

Клиническое многообразие и варибельность ответов на лечение при болезни Гоше связывают с влиянием разнородных факторов — возрастных, этнических, генетических и эпигенетических, однако степень вклада каждого из них остается не до конца понятной и изученной. Хроническое прогрессирующее течение болезни Гоше приводит к развитию характерных гематологических, висцеральных и костных изменений, что сопровождается инвалидизацией и снижением качества жизни пациентов. Своевременная постановка диагноза, начало специфической терапии и оценка ее эффективности являются крайне важными для педиатрической когорты пациентов [6]. До настоящего времени информации об исследованиях, посвященных опыту длительной ФЗТ у детей с болезнью Гоше I-го типа, в отечественной литературе не обнаружено.

G.B. Movsisyan<sup>1,3</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>1,2,3</sup>, K.V. Savostyanov<sup>1</sup>, O.S. Gundobina<sup>1</sup>, E.L. Semikina<sup>1,2,3</sup>, M.V. Ryazanov<sup>1</sup>, M.L. Travina<sup>1</sup>, V.V. Chernikov<sup>1</sup>, A.A. Pushkov<sup>1</sup>, T.M. Bukina<sup>4</sup>

<sup>1</sup> National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Medico-Genetic Scientific Center, Moscow, Russian Federation

## Russian Pediatric Experience on Assessing the Effectiveness of Imiglucerase for Long-Term Enzyme Replacement Therapy of Gaucher Disease Type 1 in Children

**Background:** Today the gold standard for the treatment of Gaucher's disease (GD) is an enzyme replacement therapy (ERT) which allows to stop the main clinical manifestations of the disease and to improve the quality of life in patients. In Russian pediatric practice, there are no publications which assess the effects of long-term ERT in children with GD type 1. **Aim:** To evaluate the effectiveness of imiglucerase for the treatment of Gaucher's disease of type 1 in child population of the Russian Federation. **Materials and methods:** An evaluation of the effectiveness of enzyme replacement therapy was carried out by analyzing the monitoring data of 60 patients who were entered in the Russian pediatric registry of Gaucher disease at the National Scientific and Practical Center for Children's Health for the period 2013–2016. Patients received continuous infusions of imiglucerase at a dose of 30–60 U/kg/2 weeks. Among of 60 children with Gaucher's disease type 1, in 35 (group I) were recorded the dynamics of clinical and laboratory-instrumental indices during three years of therapy and in 25 (group II) — an assessment of changes in quality of life parameters according to the PedsQL questionnaire within one year of treatment. **Results:** In group I, statistically significant changes for all key parameters ( $p < 0.001$ ) were detected: median hemoglobin level and platelet count increased from 106 to 128 g/l and from 85 to  $165 \times 10^9/l$ , respectively; median chitotriosidase level decreased from 8303 to 1680 nmol/h/mL; median linear size of length and width of the spleen decreased by 54.5% and 40.0%, respectively, and the right lobe of the liver by 15%; parameters of physical development (height and weight) improved and median bone mineral density Z-score for the lumbar spine increased from -1.3 to -0.3. In group II: basing on the answers of children and parents, a statistically significant improvement ( $p < 0,05$ ) of physical, emotional, and social functioning and the total score of quality of life was observed in 17 children aged 5–18 years; according to the parents' answers, the increase of physical functioning was detected in 8 children aged 2–4 years. **Conclusions:** The timely appointment of ERT with imiglucerase in adequate dose and the regular infusion regime allows achievement of the key points of the treatment within 3 years and significant improvement of the quality of life parameters in children with GD type 1 in a year.

**Key words:** children, Gaucher disease, enzyme replacement therapy, imiglucerase, quality of life.

**(For citation):** Movsisyan GB, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV, Gundobina OS, Semikina EL, Ryazanov MV, Travina ML, Chernikov VV, Pushkov AA, Bukina TM. Russian Pediatric Experience on Assessing the Effectiveness of Imiglucerase for Long-Term Enzyme Replacement Therapy of Gaucher Disease Type 1 in Children. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72 (5):383–392. doi: 10.15690/vramn792

**Цель исследования** — оценить данные по эффективности лечения имиглюцеразой 60 детей с болезнью Гоше 1-го типа, занесенных в российский педиатрический регистр заболевания на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (далее НМИЦ здоровья детей) за период с 2013 по 2016 гг.\*

## Методы

### Дизайн исследования

Представлены результаты ретроспективного анализа базы данных по лечению детей с болезнью Гоше 1-го типа с оценкой эффективности ферментной заместительной терапии препаратом имиглюцеразы.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- подтвержденный диагноз болезни Гоше по данным энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования;
- дети с болезнью Гоше 1-го типа;
- регулярное лечение имиглюцеразой в дозе 30–60 ЕД/кг внутривенно капельно 1 раз в 2 нед;
- отклонение не менее трех из четырех ключевых показателей от нормы: гемоглобин менее 110 г/л; тромбоциты менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ ; увеличение линейных размеров печени и селезенки в процентном соотношении к нормальным значениям, рассчитанным по росту ребенка;
- контроль эффективности терапии проводился при первом визите и далее через 6–12–24–36 мес от начала лечения.

#### Критерии невключения:

- дети с нейропатическими формами болезни Гоше (2-й и 3-й типы);
- дети с болезнью Гоше, получающие лечение менее 3 лет;
- дети с болезнью Гоше 1-го типа, получавшие лечение велаглуцеразой альфа;
- дети с болезнью Гоше 1-го типа с удаленной селезенкой;
- возраст старше 18 лет.

#### Критерии исключения:

- нерегулярное введение препарата;
- введение препарата в дозе менее 30 ЕД/кг и более 60 ЕД/кг;
- контроль эффективности лечения реже одного раза в год.

### Условия проведения

Пациенты наблюдались в отделении восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей.

### Продолжительность исследования

В исследование были включены данные о лечении детей с болезнью Гоше, регулярно наблюдавшихся в НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей за период с 2006 по 2016 гг. Проведены анализ динамики клинических и ла-

бораторно-инструментальных параметров с контрольными точками лечения 0–6–12–24–36 мес и оценка показателей качества жизни с контрольными точками терапии 0–12 мес.

### Описание медицинского вмешательства

Лечение имиглюцеразой проводилось всем пациентам по месту жительства в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями по терапии детей с болезнью Гоше и на основании федеральной программы «7 высокозатратных нозологий». Оценка эффективности лечения проводилась с регулярной частотой (1 раз в 6–12 мес) в НМИЦ здоровья детей в соответствии с международными протоколами по мониторингу пациентов. На основании данных об обследовании и лечении пациентов, наблюдавшихся с 2006 г., был сформирован регистр детей с болезнью Гоше, на основании которого в 2016 г. была проведена оценка эффективности долгосрочной ферментной заместительной терапии.

### Исходы исследования

#### Основной исход исследования

Оценку эффективности ФЗТ проводили согласно современным клиническим рекомендациям по ведению детей с болезнью Гоше, в соответствии с которыми проводили анализ концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов по клиническому анализу крови; размеров печени и селезенки — по ультразвуковому исследованию (УЗИ) органов брюшной полости; параметров физического развития (рост, масса тела, индекс массы тела), полученных при антропометрии; минеральной плотности костной ткани (Z-критерий) — по данным остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника.

#### Дополнительные исходы исследования

В качестве дополнительных исходов были проанализированы:

- активность хитотриозидазы как одного из важнейших биомаркеров болезни Гоше;
- изменение основных параметров качества жизни на фоне лечения по данным опроса пациентов и их родителей, проводимого лечащим врачом с применением педиатрического вопросника PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory).

### Анализ в подгруппах

Исследование включало анамнестические данные 60 детей с болезнью Гоше 1-го типа, не получавших лечения ранее. По оцениваемым параметрам больные были разделены на две группы: I группу (основная) составили 35 детей, у которых была проанализирована динамика клинических и лабораторно-инструментальных показателей на фоне трехлетней ФЗТ; II группа (дополнительная) включала 25 детей, у которых оценивали только показатели качества жизни через 1 год от начала ФЗТ.

### Методы регистрации исходов

Диагноз болезни Гоше всем пациентам был подтвержден путем энзимодиагностики и/или молекулярно-генетического исследования. Энзимодиагностика для верификации диагноза (определение активности глюкоцереброзидазы и хитотриозидазы) проведена на базе лабораторий молекулярной генетики и клеточной биологии НИИЦ здоровья детей и наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (Москва). Определение мутаций в гене *GBA1* (ген глюкоцереброзидазы) проведено на базе лаборатории молекулярной

\* В период 2006–2016 гг. учреждение переименовывалось согласно приказам Министерства здравоохранения РФ следующим образом: Научный центр здоровья детей, Национальный научно-практический центр здоровья детей. В настоящее время — Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей.

генетики и клеточной биологии НМИЦ здоровья детей. Нейронопатический тип болезни Гоше был установлен пациентам в соответствии с исторически принятой классификацией и согласно международным клиническим рекомендациям на основании отсутствия специфической неврологической симптоматики.

Оценку эффективности терапии имиглюцеразой проводили по данным, полученным из педиатрического регистра пациентов с болезнью Гоше в Российской Федерации, созданного на базе НМИЦ здоровья детей в 2016 г. с применением программного обеспечения MySQL (корпорация Oracle, США).

Эффективность лечения определяли по динамике гематологических и висцеральных параметров, показателей минеральной плотности костной ткани и физического развития, значений качества жизни. Клинико-лабораторные и инструментальные критерии оценки включали линейный рост и массу тела, индекс массы тела, концентрацию гемоглобина, количество тромбоцитов, активность хитотриозидазы, линейные размеры ширины и длины селезенки и правой доли печени, Z-score минеральной плотности костной ткани.

За анемию у ребенка принимали значение концентрации гемоглобина менее 110 г/л, за тромбоцитопению — количество тромбоцитов менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ . Минеральную плотность костной ткани определяли путем остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника на цифровом рентгеновском костном денситометре LUNAR iDXA (GE Healthcare, США). Подсчет показателя Z-score проводился автоматически с учетом костного возраста, роста и веса ребенка. Оценку костного возраста осуществляли по данным рентгенографии кистей. Линейные размеры печени и селезенки определяли путем УЗИ органов брюшной полости по стандартной методике. Оценка результатов проводилась по способу, разработанному в НМИЦ здоровья детей с учетом линейного роста ребенка. Степень увеличения органов оценивали в процентах (%) по отношению к норме [11]. Показатель линейного роста пациента сопоставляли с центильными шкалами физического развития детей от 0 до 18 лет.

Для оценки динамики параметров качества жизни на фоне ФЗТ лечащим врачом был использован международный педиатрический вопросник PedsQL, который включает 23 вопроса, распределенных по следующим категориям: физическое, эмоциональное, социальное функционирование и функционирование в детском саду или школе (с учетом возраста детей). Вопросники для возрастной группы 5–18 лет представлены как для детей, так и для родителей, а для детей в возрасте 2–4 лет — только родительский вариант. Суммарный балл по каждому параметру определяется по 100-балльной шкале: чем выше полученное значение, тем лучше параметр качества жизни ребенка [12]. Для анализа данных была использована специальная компьютерная программа PedsQL, разработанная в НМИЦ здоровья детей. Важным критерием являлось раздельное опрашивание детей и их родителей для исключения взаимного влияния ответов. Анкетирование проводилось в присутствии врача после соответствующего инструктажа по правильности заполнения вопросника.

### Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (протокол № 11 от 17.12.2013). В соответствии с принципами Хельсинской декларации родителями пациентов было подписано информированное согласие на участие ребенка в педиатрическом регистре болезни Гоше.

### Статистический анализ

#### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

#### Методы статистического анализа данных

Анализ результатов проводили с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics v. 21 (IBM Software, США). Описание количественных данных выполнено в виде абсолютных величин, процентов, медианы (Me) и квартилей (Q25; Q75). Количественные признаки в парных (до/после лечения) выборках сравнивали с помощью критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

#### Объекты (участники) исследования

В исследование были включены данные о 60 детях с болезнью Гоше I-го типа, из них 31 (52%) девочка и 29 (48%) мальчиков. Медиана возраста дебюта болезни составила 36 (18; 73) мес, возраста диагностики — 72 (41; 123) мес, возраста начала лечения — 89 (53; 137) мес. Периоды медицинского наблюдения от момента дебюта и постановки диагноза до начала лечения достигли соответственно 53 (35; 64) и 17 (12; 14) мес. Согласно международным клиническим рекомендациям, подобранная доза ФЗТ у пациентов была не менее 30 и не более 60 ЕД/кг, медиана 37 (30; 54) ЕД/кг. В исследование вошли пациенты, выявленные во всех федеральных округах РФ, кроме Дальневосточного; большинство детей представляли Приволжский и наименьшее число — Северо-Западный федеральные округа. Генотипирование проведено по наличию биоматериала у 52 пациентов, из них наиболее частой была мутация *p.N370S* (у 42; 81%), которая была представлена у одного ребенка в гомозиготном состоянии, а у других детей — в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями (*p.L444P*, *p.W184R*, редкие мутации, новые мутации, структурные перестройки).

Исследование включало оценку эффективности лечения в двух группах: в группе I оценивали динамику клинико-лабораторных и инструментальных показателей; во II — динамику качества жизни. Характеристики основной и дополнительной групп исследования представлены в табл.

#### Основные результаты исследования

##### Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей

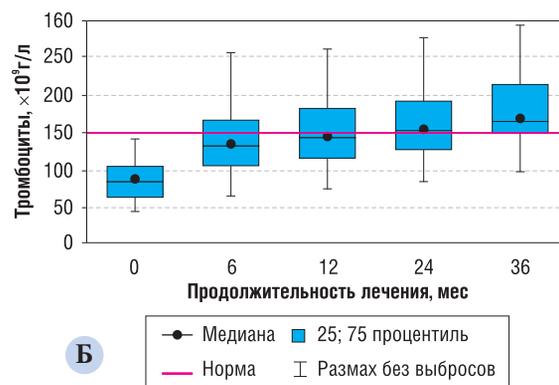
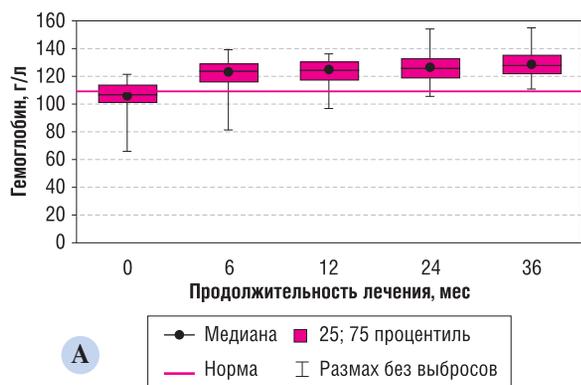
Через 3 года от начала ФЗТ у пациентов отмечено существенное улучшение ключевых параметров оценки эффективности лечения.

Как показано на рис. 1, на фоне ФЗТ отмечено значимое повышение медиан концентрации гемоглобина — со 106 (101; 113) до 128 (123; 135) г/л и количества тромбоцитов — с 85 (59; 105) до 165 (148; 214)  $\times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ). К третьему году лечения показатели гемоглобина и тромбоцитов находилось в пределах нормы у 100 и 80% пациентов соответственно. Следует отметить, что наиболее выраженная динамика повышения обоих параметров отмечена в первые 6 мес лечения ( $p < 0,001$ ), в дальнейшем прирост значения по сравнению с предшествующим на точках 12, 24 и 36 мес значимо не различался для уровня гемоглобина ( $p = 0,423$ ; 0,548; 0,620) и значимо повышался для количества тромбоцитов ( $p = 0,005$ ; 0,003; 0,017).

При анализе активности хитотриозидазы на фоне патогенетической терапии установлено выраженное сни-

Таблица. Характеристика исследуемых групп детей с болезнью Гоше 1-го типа

Группы	Показатель	Дети с болезнью Гоше 1-го типа (n=60)	
		I группа (n=35)	II группа (n=25)
Девочки, абс.(%)		19 (54)	12 (48)
Возраст дебюта, Ме (Q25; Q75), мес		36 (21; 75)	25 (12; 59)
Возраст постановки диагноза, Ме (Q25; Q75), мес		76 (47; 124)	60 (30; 117)
Возраст начала лечения, Ме (Q25; Q75), мес		108 (62; 141)	65 (33; 126)
Доза ФЗТ, Ме (Q25; Q75), ЕД/кг		33 (30; 55)	43 (35; 52)
Оцениваемые параметры	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Концентрация гемоглобина</li> <li>• Количество тромбоцитов</li> <li>• Активность хитотриозидазы</li> <li>• Линейные размеры печени и селезенки</li> <li>• Минеральная плотность костной ткани</li> <li>• Линейный рост, масса тела и индекс массы тела</li> </ul>	Качество жизни: <ul style="list-style-type: none"> <li>• физическое функционирование (ФФ)</li> <li>• эмоциональное функционирование (ЭФ)</li> <li>• социальное функционирование (СФ)</li> <li>• функционирование в детском саду или школе (ФДС/ФШ)</li> <li>• общий балл (ОБ)</li> </ul>	
Контрольные точки периода наблюдения, мес		0–6–12–24–36	0–12



387

Рис. 1. Динамика гематологических показателей — гемоглобина (А) и тромбоцитов (Б) — у детей с болезнью Гоше 1-го типа на фоне ферментной заместительной терапии

Примечание. ФЗТ — ферментная заместительная терапия.

жение медианы показателя с 8303 (4224; 12240) до 1680 (692; 2772) нМ/мл в час ( $p=0,003$ ), наиболее значимое снижение отмечено в первые 6 мес от начала лечения ( $p=0,002$ ). Необходимо подчеркнуть, что значение показателя через 3 года от начала ФЗТ не достигло нормы у одного из пациентов (рис. 2).

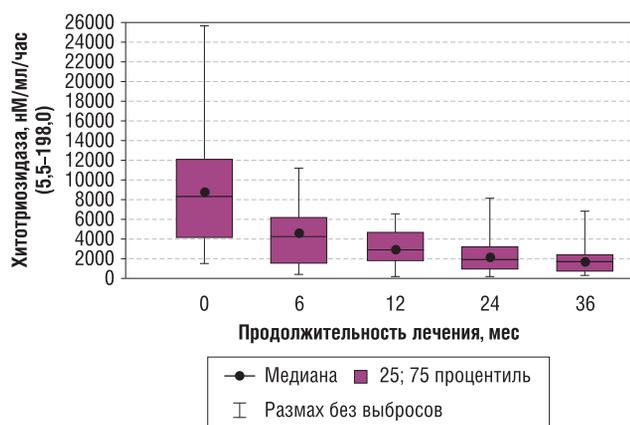


Рис. 2. Динамика активности хитотриозидазы у детей с болезнью Гоше 1-го типа на фоне ферментной заместительной терапии

При оценке ответа на лечение паренхиматозных органов на фоне трехлетней ФЗТ выявлено статистически значимое ( $p<0,001$ ) сокращение линейных размеров длины и ширины селезенки — на 54 (47; 51) и 40% (32; 52) соответственно (рис. 3); уменьшение размеров правой доли печени на 15,0% (9; 13%) (рис. 4).

При оценке динамики параметров физического развития отмечено значимое улучшение медианы Z-score показателей ( $p=0,004$ ;  $0,005$ ) линейного роста — с  $-0,79$  ( $-1,4$ ;  $0,29$ ) до  $0,02$  ( $0,71$ ;  $0,66$ ), массы тела — с  $-0,8$  ( $-1,37$ ;  $-0,09$ ) до  $-0,13$  ( $-0,65$ ;  $0,71$ ); медиана индекса массы тела достоверно не изменилась ( $p=0,064$ ). Физическое развитие пациентов исходно было ниже 25-го перцентиля у 12 (34%) пациентов, к третьему году лечения — только у 2 (6%) (рис. 5, А).

Через 3 года терапии имиглюоцеразой выявлено увеличение медианы Z-score минеральной плотности костной ткани ( $p<0,001$ ) с  $-1,3$  ( $-1,7$ ;  $-0,5$ ) до  $-0,3$  ( $-0,6$ ;  $0,2$ ); сниженная на фоне лечения минеральная плотность костной ткани (Z-score  $\leq -2$ ) отмечена только у 2 (6%) пациентов (рис. 5, Б).

**Динамика параметров качества жизни**

По данным анкетирования пациентов и их родителей с помощью вопросника PedsQL через 1 год от начала

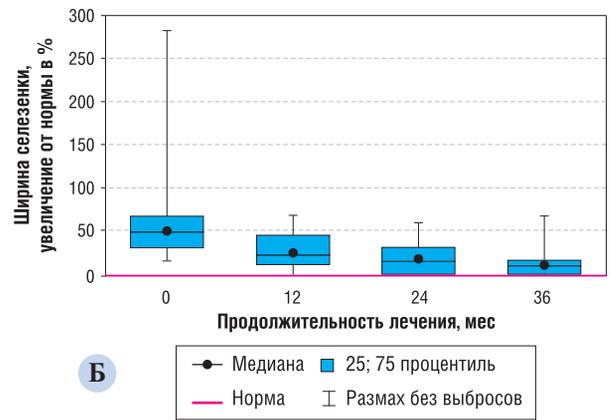
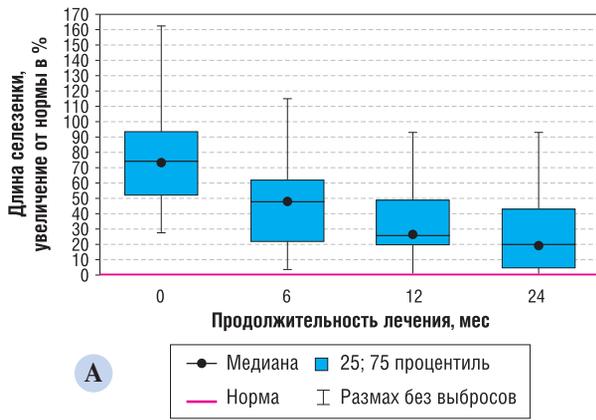


Рис. 3. Динамика длины (А) и ширины (Б) селезенки в процентном соотношении к нормальным значениям у детей с болезнью Гоше 1-го типа на фоне ферментной заместительной терапии

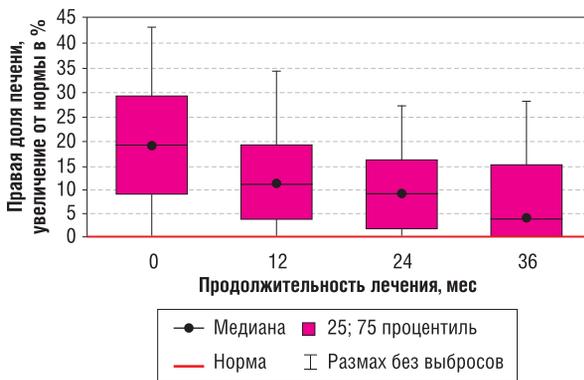


Рис. 4. Динамика размеров правой доли печени в процентном соотношении к нормальным значениям у детей с болезнью Гоше 1-го типа на фоне ферментной заместительной терапии

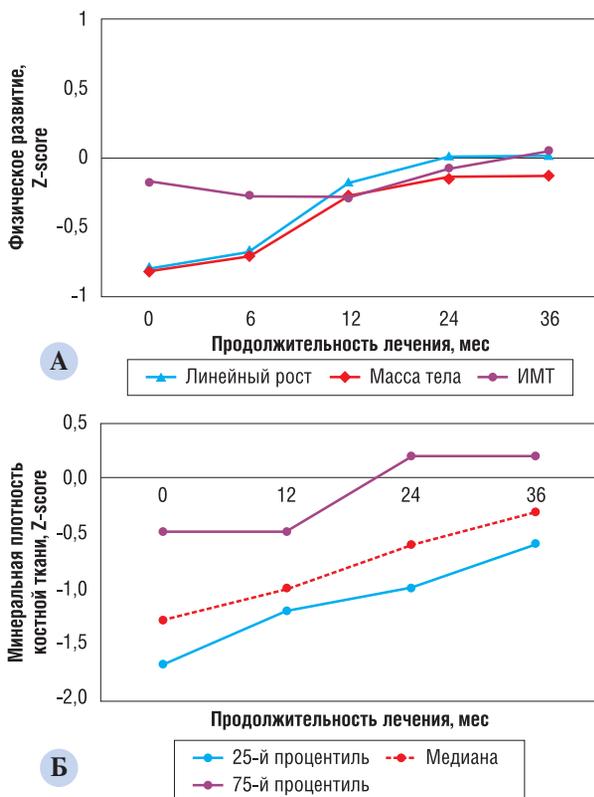


Рис. 5. Динамика медианы Z-score показателей физического развития (А) и минеральной плотности костной ткани (Б) у детей с болезнью Гоше 1-го типа на фоне ферментной заместительной терапии

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

патогенетической терапии в группе пациентов в возрасте 5–18 лет, по ответам детей и родителей, отмечено достоверное улучшение параметров физического ( $p=0,001; 0,002$ ), эмоционального ( $p=0,01; 0,042$ ), социального ( $p=0,035; 0,001$ ) функционирования и повышение общего балла качества жизни ( $p=0,002; 0,002$ ). У пациентов в возрасте 2–4 лет, по ответам родителей, отмечено статистически достоверное улучшение параметра физического функционирования ( $p=0,028$ ) и общего балла качества жизни ( $p=0,027$ ). Показатели функционирования ребенка в детском саду и школе до и после лечения достоверно не различались во всех возрастных группах ( $p=0,625; 0,928; 0,140$ ).

### Обсуждение

#### Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование показало положительную динамику изменений гематологических, висцеральных, костных и физических показателей, а также параметров качества жизни у детей с болезнью Гоше 1-го типа на фоне непрерывной патогенетической терапии имиглюцерозой в адекватном режиме дозирования.

#### Обсуждение основного результата исследования

Болезнь Гоше стала первым заболеванием из группы лизосомных болезней накопления, для которого в 1991 г. была разработана ФЗТ. Это наиболее эффективный способ патогенетической терапии болезни Гоше, который на фоне практически полного отсутствия побочных эффектов позволяет купировать ключевые проявления заболевания, тем самым нормализуя параметры качества жизни пациентов [13–16].

С января 2001 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат для патогенетического лечения болезни Гоше имиглюцераза (Церезим, Джензайм, США) — аналог эндогенной глюкоцереброзидазы, производимый с применением ДНК-рекомбинантной технологии и приводящий к обратному развитию патологического поражения органов, восстановлению их функций. Имиглюцераза является стандартом лечения болезни Гоше 1-го типа с опытом клинического применения свыше 25 лет более чем у 5500 пациентов [13–16].

Оценка гематологического и органного ответа, а также костных изменений является стандартным минимальным критерием эффективности терапии при болезни Гоше в повседневной практике. Мониторинг болезни Гоше у детей на фоне патогенетической терапии проводится

в соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями по минимально необходимому контролю состояния пациентов [17–19].

Уникальность проведенного исследования в нашей стране и его вклад в анализ эффективности патогенетического лечения болезни Гоше в мировой практике обоснован наличием лишь единичных оригинальных ретроспективных исследований с четкими критериями мониторинга заболевания у детей, которые не включали российских пациентов. Исследуемая нами группа пациентов не отличалась по гендерному признаку. Анализ результатов молекулярно-генетического исследования показал, что мутация *p.N370S* и генотип *p.N370S/p.L444P* являются наиболее распространенными среди российских пациентов с болезнью Гоше 1-го типа, что соответствует данным международных исследований [20]. Многообразие сочетаний мутации *p.N370S* с другими аллелями, возможно, вносит свой частичный вклад в неоднородность клинических проявлений болезни Гоше и вариабельность клинического ответа, что требует дальнейшего изучения.

По данным проведенного нами исследования, на фоне трехлетней ФЗТ отмечено достоверное улучшение ключевых критериев оценки эффективности лечения, что сопоставимо с первыми международными данными анализа эффективности ФЗТ альглоцеразой/имиглоцеразой у 884 детей с болезнью Гоше 1-го типа, полученными в 2008 г. из международного регистра. Исследование включало оценку гематологических, висцеральных и костных параметров до и через 8 лет от начала лечения. На фоне ФЗТ было показано улучшение клинических параметров у абсолютного большинства детей: у 100% нормализовалась концентрация гемоглобина, у 95% — количество тромбоцитов, значимо сократились объемы печени и селезенки; через 6,6 года нормализовались параметры минеральной костной плотности (исходная медиана Z-score -1,4, конечная медиана -0,34), через 2 года не отмечалось костных проявлений болезни Гоше 1-го типа в виде костных болей и костных кризов, показатель линейного роста (исходная медиана Z-score -1,4) достиг средних для популяции значений [10].

В нашем исследовании достижение нормальных значений концентрации гемоглобина отмечено уже к 6-му мес, а количества тромбоцитов, соответственно, — к 24-му мес от начала ФЗТ. Данная разница ответа гематологических показателей на лечение может быть обусловлена рядом причин, заключающихся в различной кинетике эритроцитов и тромбоцитов, характере отложения и разрушения форменных элементов крови в селезенке, особенностях регуляции процессов эритро- и тромбоцитопоэза в костном мозгу, хронической активации тромбоцитов и механизма потребления вследствие костной патологии, различного ответа количества эритроцитов и тромбоцитов на изменения объема плазмы крови, наличии антитромбоцитарных антител у ряда пациентов и различной чувствительности эритроцитов и тромбоцитов на сокращение размеров селезенки [21].

Хитотриозидаза является одним из основных биомаркеров, используемых как в качестве дополнительного критерия для постановки диагноза, так и для оценки эффективности лечения у пациентов с болезнью Гоше. Данный фермент является продуктом активации тканевых макрофагов, нагруженных патологическим субстратом, в связи с чем степень снижения его активности также отражает ответ на лечение. В нашем исследовании через 3 года от начала ФЗТ отмечено снижение активности хитотриозидазы в 5 раз от исходных значений, что сопоставимо с результатами зарубежных публикаций [22].

В одном из клинических исследований, включавшем шестилетний период наблюдения 9 детей с болезнью Гоше 1-го типа и 2 детей с болезнью Гоше 3-го типа на фоне ФЗТ имиглоцеразой, через 6 мес купирован геморрагический синдром, через 1 год от начала лечения у всех пациентов отмечены нормализация концентрации гемоглобина и снижение активности хитотриозидазы в 10–20 раз, через два года у 9 детей количество тромбоцитов регистрировалось в пределах референсных значений [23].

Динамика сокращения размеров паренхиматозных органов, полученная в нашем наблюдении, сопоставима с результатами оценки эффективности ФЗТ у 1028 пациентов, по данным международного регистра болезни Гоше, согласно которому через 2–5 лет от начала патогенетического лечения объемы печени сократились на 30–40% (в 1–1,5 раза), селезенки — на 50–60% (в 2–8 раз) [24].

Снижение минеральной плотности костной ткани является одним из факторов риска патологических переломов при болезни Гоше. В нашем исследовании через 3 года от начала ФЗТ значение медианы Z-score составило -0,3 и было сопоставимо с результатами одного из зарубежных исследований, согласно которому, за 8 лет лечения у 19 детей отмечено улучшение Z-score по сравнению с исходными данными (с -1,38 до -0,73), аналогичный ответ получен у 23 подростков за 10-летний период (с -2,16 до -1,13) [25].

Цели ФЗТ болезни Гоше в педиатрии имеют свои особенности в связи с тем, что физиологические и функциональные параметры развития ребенка определяют различие его ответа на лечение [26]. Таким образом, целью нашего исследования стала оценка не только гематологических, висцеральных и костных параметров, но и показателей физического развития. Нами получено достоверное улучшение значений линейного роста и массы тела пациентов, что соотносится с результатами одного из исследований, где при анализе антропометрических показателей около 25% детей с болезнью Гоше были ниже ожидаемого роста. Восемь из девяти пациентов, которые были на уровне или ниже 5-го перцентиля в начале исследования, через 4–36 мес от начала ФЗТ имели нормальные темпы роста. Таким образом, на фоне ФЗТ у детей удалось добиться средних для популяции показателей роста [27].

Одним из основных параметров оценки эффективности лечения на современном этапе является качество жизни пациентов. Согласно международным рекомендациям по мониторингу пациентов с болезнью Гоше, рекомендуется проводить оценку качества жизни с применением двух вопросников — SF-36 и PedsQL, первый из которых применяется преимущественно у взрослых и у лиц старше 14 лет, в связи с чем в нашем исследовании был использован валидированный для российской популяции пациентов второй из представленных вопросников. В ретроспективном исследовании качества жизни 212 пациентов с болезнью Гоше с применением вопросника SF-36 Health Survey по сравнению с общей популяцией было показано снижение физической активности и общего состояния здоровья, особенно у лиц с костными проявлениями патологии. На фоне ФЗТ достигнуто улучшение измененных параметров [28–30]. Следует отметить, что аналогичных публикаций по исследованию качества жизни у детей с болезнью Гоше с помощью вопросника PedsQL как в зарубежной, так и в отечественной литературе нами не найдено. Полученные нами результаты показывают улучшение практически всех параметров функционирования пациентов, изменение которых может быть

связано с купированием астенического, анемического и геморрагического синдромов в связи с улучшением концентрации гемоглобина и количества тромбоцитов, а также с сокращением размеров органов, увеличение которых сопровождается изменением внешнего вида ребенка, ограничением его активности и диспепсическими явлениями.

Достоверное улучшение исследуемых параметров на фоне ФЗТ значимо влияет на естественное течение болезни Гоше. Прерывание лечения на длительное время или неадекватное дозирование препарата приводит к реактивации таких проявлений заболевания, как органомегалия, задержка роста и костные поражения, что отражает хронический прогрессирующий характер болезни Гоше. Учитывая данную тенденцию, рядом исследователей подчеркивается исключительная важность раннего инициирования и непрерывного характера ФЗТ для получения адекватного ответа на лечение и поддержания показателей на достигнутом уровне [31, 32].

### Ограничения исследования

При оценке степени уменьшения размеров паренхиматозных органов учитывали не объемы, а линейные параметры печени и селезенки по данным УЗИ органов брюшной полости, в связи с чем процентный показатель регресса гепатоспленомегалии может отличаться от международных критериев оценки эффективности терапии. В исследовании не определяли динамику линейного размера левой доли печени, так как у большинства пациентов с болезнью Гоше 1-го типа она исходно была в пределах нормы и, соответственно, не являлась показательным критерием для определения ответа на лечение. Оценка качества жизни у пациентов от 2 до 4 лет проведена только по ответам родителей в связи ограничениями применения вопросника PedsQL в данной группе детей по возрастному критерию.

### Заключение

Таким образом, патогенетическое лечение болезни Гоше 1-го типа у детей в Российской Федерации характеризуется высоким профилем эффективности. Регулярная

ФЗТ при применении в соответствующих дозировках позволяет в течение 3 лет нормализовать значения гемоглобина и тромбоцитов, сократить линейные размеры печени и селезенки, улучшить показатели физического развития и минеральной плотности костной ткани и в течение одного года достоверно повысить качество жизни большинства детей, страдающих болезнью Гоше 1-го типа.

### Источник финансирования

Исследование проведено при поддержке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### Участие авторов

Г.Б. Мовсисян — дизайн исследования, сбор клинических и лабораторных данных, анализ данных литературы, подготовка рукописи к публикации; Л.С. Намазова-Баранова — разработка концепции и подготовка рукописи к публикации; К.В. Савостьянов — методология исследования и молекулярно-генетическое исследование мутаций гена *GBA*, анализ результатов; О.С. Гундобина — общий анализ проблематики; Е.Л. Семикина — проведение клинического исследования крови и интерпретация результатов; М.В. Рязанов — проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости и анализ результатов исследования; М.Л. Травина — проведение рентгенографии костей кистей и остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника, анализ результатов исследования; В.В. Черников — оценка качества жизни пациентов на фоне лечения; А.А. Пушков — молекулярно-генетическое исследование мутаций гена *GBA* и анализ результатов; Т.М. Букина — определение активности хитотриозидазы и интерпретация результатов исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

- Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncog.* 2013;18(3):163–175. doi: 10.1615/critrevoncog.2013006060.
- Beutler E, Grabowski G. *Glucosylceramide lipidosis — Gaucher disease.* In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 3635–3668.
- Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12 Suppl 1:72–81.
- Grabowski GA, Kolodny EH, Weinreb NJ, Rosenbloom BE, Prakash-Cheng A. *Gaucher disease: Phenotypic and genetic variation.* In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. pp. 3635–3658.
- Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, et al. Gaucher disease: clinical, biological and therapeutic aspects. *Pathobiology.* 2016;83(1):13–23. doi: 10.1159/000440865.
- Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л.С. Оценка эффективности ферментозаместительной терапии у детей с болезнью Гоше по данным международных исследований // *Педиатрическая фармакология.* — 2014. — Т.11. — №3 — С. 80–84. [Movsisyan GB, Gundobina OS, Namazova-Baranova LS. Evaluation of enzyme replacement therapy efficacy in children with Gaucher's disease according to the international studies. *Pediatric pharmacology.* 2014;11(3):80–84. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v11i3.1014.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2835–2843. doi: 10.1001/archinte.160.18.2835.
- 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;160(6):603–608. doi: 10.1001/archpedi.160.6.603.
- Weinreb N, Taylor J, Cox T, et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase. *Am J Hematol.* 2008;83(12):890–895. doi: 10.1002/ajh.21280.
- Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Yee J. Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children

- with Gaucher disease type 1. *Pediatrics*. 2008;122(6):1182–1190. doi: 10.1542/peds.2007-2144.
11. *Ультразвуковая анатомия здорового ребенка* / Под ред. Дворяковского И.В. — М.: Фирма СТРОМ; 2009. — 384 с. [*Ul'trazvukovaya anatomiya zdorovogo rebenka*. Ed by Dvoryakovskii I.V. Moscow: Firma STROM; 2009. 384 p. (In Russ).]
  12. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. *Изучение качества жизни в педиатрии*. Вып. 10. — М.: Союз педиатров России; 2010. — 267 с. [Baranov AA, Al'bitskii VYu, Vin'yarskaya IV. *Izucheniye kachestva zhizni v pediatrii*. Issue 10. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010. 267 p. (In Russ).]
  13. Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence*. 2016;11:37–47. doi: 10.2147/Ce.S93717.
  14. Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics*. 2009;3:407–417. doi: 10.2147/BTT.S3769.
  15. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(3):543–553. doi: 10.1007/s10545-012-9528-4.
  16. Deegan PB, Cox TM. Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:81–106. doi: 10.2147/DDDT.S14395.
  17. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):58–66. doi: 10.1007/s00431-003-1362-0.
  18. Mistry PK, Cappellini MD, 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.
  19. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., и др. Ведение детей с болезнью Гоше. Современные клинические рекомендации // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т.13. — №3 — С. 244–250. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Gundobina OS, et al. Managing children with Gaucher disease: modern clinical recommendations. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(3):244–250. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v13i3.1574.
  20. Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat*. 2008;29(5):567–583. doi: 10.1002/humu.20676.
  21. Linari S, Castaman G. Hematological manifestations and complications of Gaucher disease. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(1):51–58. doi: 10.1586/17474086.2016.1112732.
  22. Stirnemann J, Belmatoug N, Vincent C, et al. Bone events and evolution of biologic markers in Gaucher disease before and during treatment. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R156. doi: 10.1186/ar3111.
  23. Shehi B, Bocari G, Vyshka G, et al. Gaucher's disease in Albanian children: casuistics and treatment. *Iran J Pediatr*. 2011;21(1):1–7.
  24. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med*. 2002;113(2):112–119. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01150-6.
  25. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46(1):66–72. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.011.
  26. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004;41(4 Suppl 5):4–14. doi: 10.1053/j.seminhematol.2004.07.009.
  27. Kauli R, Zaizov R, Lazar L, et al. Delayed growth and puberty in patients with Gaucher disease type 1: natural history and effect of splenectomy and/or enzyme replacement therapy. *Isr Med Assoc J*. 2000;2(2):158–163.
  28. Giraldo P, Solano V, Perez-Calvo JI, et al. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res*. 2005;14(2):453–462. doi: 10.1007/s11136-004-0794-y.
  29. Masek BJ, Sims KB, Bove CM, et al. Quality of life assessment in adults with type 1 Gaucher disease. *Qual Life Res*. 1999;8(3):263–268. doi: 10.1023/A:1008859420641.
  30. Damiano AM, Pastores GM, Ware JE. The health-related quality of life of adults with Gaucher's disease receiving enzyme replacement therapy: results from a retrospective study. *Qual Life Res*. 1998;7(5):373–386. doi: 10.1023/A:1008814105603.
  31. Dweck A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, et al. Type I Gaucher disease in children with and without enzyme therapy. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002;19(6):389–397. doi: 10.1080/08880010290097143.
  32. Drelichman G, Ponce E, Basack N, et al. Clinical consequences of interrupting enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease. *J Pediatr*. 2007;151(2):197–201. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.02.057.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Мовсисян Гоар Борисовна**, врач-педиатр гастроэнтерологического отделения с гепатологической группой НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России; ассистент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-02-76, e-mail: movsisyan@nczd.ru, SPIN-код: 4478-8711, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2881-4703>

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России; заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 783-27-93, e-mail: namazova@nczd.ru, SPIN-код: 1312-2147, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Савостьянов Кирилл Викторович**, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики и клеточной биологии НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, e-mail: savostyanovKV@nczd.ru, SPIN-код: 6377-3090, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

**Гундобина Ольга Станиславовна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 3, тел.: +7 (499) 134-02-76, e-mail: gundobina@nczd.ru, SPIN-код: 4363-8042, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6381-0367>

**Семикина Елена Леонидовна**, доктор медицинских наук, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией лабораторного отдела НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России; профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** semikina@nczd.ru, **SPIN-код:** 3647-4967, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8923-4652>

**Рязанов Михаил Валерьевич**, кандидат медицинских наук, врач отдела ультразвуковой диагностики НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, **e-mail:** ryazanov@nczd.ru, **SPIN-код:** 3364-5008, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7275-642X>

**Травина Марина Львовна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением рентгенологии (маммологии) консультативно-диагностического центра НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, **e-mail:** tvtmarina@yandex.ru, **SPIN-код:** 1197-6823, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3774-2721>

**Черников Владислав Владимирович**, кандидат медицинских наук, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей раннего возраста с последствиями перинатальной патологии и директор симуляционно-тренингового центра НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 2, **e-mail:** chernikov@nczd.ru, **SPIN-код:** 3147-0699, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8750-9285>

**Пушков Александр Алексеевич**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и клеточной биологии НИИ педиатрии НМИЦ здоровья детей Минздрава России

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, **e-mail:** pushkovAA@nczd.ru, **SPIN-код:** 2928-5764, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6648-2063>

**Букина Татьяна Михайловна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра

**Адрес:** 115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, **тел.:** +7 (499) 324-20-04, **e-mail:** nbo-resultat@yandex.ru, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8465-1131>