





с появлением клинических симптомов. Скопление клеток Гоше вызывает не только механическую органомегалию, но и выделение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-10), фактор некроза опухоли – альфа, а также M-KCF (макрофагальный колониестимулирующий фактор). Таким образом, вторичное повреждение клеток тканей и органов потенциально может привести к необратимым изменениям с потерей нормальной функции. Так, например, известно, что IL-6 стимулирует резорбцию костной ткани с нарушением нормального формирования кости, а IL-10 подавляет секреторную активность остеобластов и минерализацию, что приводит к развитию остеопении или остеопороза. Кроме того, IL-6 играет важную роль в поддержании фазы «острого воспалительного ответа», что повышает риск появления аномалий в продукции иммуноглобулинов и, следовательно, возникновения различных инфекционных процессов, а также развития злокачественных гемобластозов у пациентов с БГ.

В патогенезе нейронопатических типов, видимо, большую роль играет производное глюкоцереброзида – глюкофингозин, повышенные концентрации которого были выявлены в коже и ткани мозга у больных 2 и 3 типами БГ.

#### Клиническая картина.

БГ – чрезвычайно гетерогенное заболевание. До недавнего времени различали 3 клинических типа заболевания в зависимости от наличия и степени тяжести вовлечения центральной нервной системы: 1 - не-нейропатический, 2 тип – инфантильный (острый) нейропатический и 3 – ювенильный или взрослый (хронический) нейропатический.

**Тип 1** (не-нейропатический) – наиболее часто встречающийся тип заболевания, характеризующийся чрезвычайно разнообразием симптомов и клинического течения. Например, заболевание может быть практически бессимптомным у одних больных (у взрослых) и стать причиной глубокой инвалидности у других. Обычно БГ дебютирует в детском возрасте, однако у ряда больных первые симптомы могут появиться в 3-4 декадах жизни. Чем раньше проявляется заболевание, тем тяжелее будет клиническая картина при отсутствии специфической терапии. При этом продолжительность жизни таких больных составляет от 6 до 80 и более лет.

Наиболее частыми симптомами БГ являются:

- Спленомегалия (симптом постоянный и наиболее ранний), как бессимптомная, так и вызывающая болевые ощущения при значительном увеличении селезенки. Ее размеры могут превышать нормальные в 4-70 раз. Обычно у

больного имеется и гепатомегалия, выраженная в меньшей степени, однако размеры печени могут превышать нормальные в 1,5 -10 раз.

- Тромбоцитопения и/или анемия с характерной легкой кровоточивостью десен при чистке зубов;
- Замедленное заживление ран, удлинение свертываемости крови, продолжительные менструации;
- Поражение костей, протекающее или бессимптомно или с наличием разной степени интенсивности болей и возникновением асептических некрозов (главным образом, у взрослых больных);
- Задержка роста у детей или задержка полового развития у подростков;
- Слабость, быстрая утомляемость, низкая толерантность к физическим нагрузкам;
- Характерная пигментация кожи в области коленных, локтевых суставов и на голених.

При тяжелом течении болезни может развиваться портальная гипертензия с прогрессированием в цирроз печени.

Степень тяжести заболевания коррелирует с генотипом БГ. Наличие, по крайней мере, одной копии мутации N370S связано с типом 1 БГ (не-нейропатическим), при котором никогда не поражается ЦНС, тогда как гомозиготность по L444P, практически всегда связана с типом 3 (хроническим нейропатическим).

Практически все органы и системы могут поражаться при БГ: скелет, внутренние органы, кровеносная система, легкие, кожа, сердце, глаза, желудочно-кишечный тракт и метаболизм в целом. Однако наиболее значимыми осложнениями, приводящими к тяжелой инвалидизации, являются костные поражения. Спектр вовлечения костей чрезвычайно широк: инфильтрация костного мозга, остеопения и остеопороз, нарушение в ремоделировании костной ткани, остеолизис и остеосклероз. Клинически это проявляется хроническими костными болями различной интенсивности: от умеренных до костных кризов с симптомами острого воспаления, патологическими переломами (рис 3, 4), задержкой роста у детей. Костные кризы проявляются мучительными интенсивными болями в костях, гиперемией в области суставов, лихорадкой. Клинически состояние очень напоминает картину острого остеомиелита. Однако при остеосцинтиграфии подобные очаги выглядят «холодными», не накапливающими изотоп, в отличие от истинного бактериального воспаления костной ткани. В крови на высоте криза отмечаются увеличенная СОЭ и лейкоцитоз. Продолжительность

Таблица 1. Костные поражения при болезни Гоше

Локализация	Проявления
Диафизы бедренных костей	деформации Эрленмейера
Головки бедренных костей	асептический некроз
Плечевые кости	литические очаги, асептический некроз
Тела позвонков (грудной и поясничные отделы)	асептический некроз/ перелом
Кости таза	асептический некроз
Кости голени	литические очаги, эрозии надкостницы



костных кризов может составлять от 12 часов до нескольких суток. Возникновение кризов связано с инфарктами в длинных трубчатых костях. В тяжелых случаях возникают патологические переломы, а в случаях разрушения тел позвонков - компрессионные переломы с образованием грубых деформаций, требующих оперативной ортопедической коррекции. Эти изменения носят уже необратимый характер, даже в случае начала ФЗТ в адекватных дозах. Факторами риска развития костных изменений является мужской пол и спленэктомия. В таблице 1 представлены наиболее частые костные поражения у пациентов с БГ.



**Рисунок 3: Остеопороз, лизис костной ткани, патологический перелом**



**Рисунок 4. МРТ бедренных костей. Литические очаги, образование полостей.**

ентным поражением ЦНС и достаточно умеренными органными явлениями. Очень часто неврологические симптомы появляются гораздо позже органомегалии и прочих проявлений БГ, и такие пациенты могут длительное время иметь диагноз 1 типа заболевания. Тип 3в описан как заболевание с умеренными неврологическими проявлениями, но с

Наиболее тяжелое клиническое течение БГ имеет у больных с **2 типом** (острым нейронопатическим), который характеризуется очень ранним дебютом в возрасте до 1 года и быстрым прогрессированием заболевания с гепатоспленомегалией, кахексией, задержкой психо-моторного развития, признаками вовлечения ЦНС (фото 1).

Превалирующими являются бульбарные расстройства: страбизм, ретрофлексия шеи, дисфагия, ларингоспазм, прогрессивные дыхательные расстройства и прочие признаки вовлечения ствола головного мозга. Обычно такие дети не доживают до 3-х лет.

**Тип 3** (хронический нейронопатический) разделяется на 3 варианта в зависимости от степени проявления неврологических симптомов. В целом тип 3 характеризуется сравнительно тяжелым прогрессирующим



**Фото1. Болезнь Гоше, тип 2.**

более выраженными органными поражениями. Тип 3с – крайне редкий вариант, характеризующийся наличием кальцификации сердечных клапанов, окуломоторной атаксией, помутнением роговицы и задержкой умственного развития.

Тип 3а обычно начинается в детском или подростковом возрасте. Типичным ранним симптомом заболевания является изолированный горизонтальный парез зрения. У больных имеется гепатоспленомегалия и вовлечение костей. Прогрессивное поражение нервной системы приводит к судорогам, атаксии, спастическим изменениям, деменции и в ряде случаев к смерти уже к 20-30 годам.

Тип 3в манифестирует обычно в раннем возрасте с гепатоспленомегалией и другими симптомами БГ, однако поражение нервной системы бывает не столь значительным и часто ограничивается лишь глазными симптомами.

В 2001 году Европейская Рабочая группа по нейронопатической БГ предложила новую классификацию БГ, рекомендовав исключить подтипы 2 и 3 типов БГ и использовать только термины «острый» и «хронический» типы нейронопатической БГ.

Течение БГ непредсказуемо и прогрессия заболевания может произойти в любом возрасте, но чаще всего прогрессирование болезни встречается у детей.

#### Диагностика

В настоящее время диагностика БГ складывается из последовательных этапов: клинического обследования, биохимического анализа активности  $\beta$ -глюкоцереброзидазы и хитотриазидазы, и молекулярно-генетического анализа.

**Клинический** (презуптивный) диагноз БГ может быть основан на выявлении у пациента следующих симптомов в различной комбинации: гепатоспленомегалия; спленомегалия с тромбоцитопенией и проявлениями гиперспленизма; периодические костные боли; патологические изменения костей, выявленные при рентгенологическом обследовании; задержка роста у детей, геморрагический диатез.

**Окончательный диагноз** основывается на выявлении дефицита  $\beta$ -глюкоцереброзидазы, специфических мутаций и повышения уровня глюкоцереброзида.

Простейший метод диагностики БГ – биохимический анализ активности  $\beta$ -глюкоцереброзидазы. Активность фермента определяется в лейкоцитах крови или кожных фибробластах. В норме уровень



ее активности составляет 4,6—19 нМ/мг/час. У пациентов с БГ уровень ее активности снижен до 30% и менее. Как правило, степень снижения активности  $\beta$ -глюкоцереброзидазы коррелирует с тяжестью клинического течения.

Генетический анализ позволяет определить мутации гена глюкоцереброзидазы, характерные для БГ и имеющие прогностическое значение, а также выявить гетерозиготных носителей патологического гена.

Обнаружение клеток Гоше в костном мозге или биоптате печени не является диагностически значимыми, а лишь «поддерживающим» клинический диагноз БГ, поэтому в настоящее время инвазивные методы обследования пациентов с подозрением на БГ не являются оправданными.

Для пренатальной диагностики БГ используется определение активности  $\beta$ -глюкоцереброзидазы в биоптате хориона или лейкоцитах плода.

#### Дифференциальный диагноз

Как правило, все больные с выявленной гепатоспленомегалией подвергаются исследованию костного мозга и при ряде гематологических заболеваний в миелограмме могут выявляться псевдо-Гоше клетки. К таким заболеваниям относятся хронический миелолейкоз, ходжкинские и неходжкинские лимфомы, острые и хронические лимфолейкозы, множественная миелома, врожденная дизэритропоэтическая анемия 2 типа, талассемия, волосатоклеточный лейкоз, гистиоцитоз

Иногда больные долго обследуются у гематологов в связи с геморрагическим синдромом с различными диагнозами патологии гемостаза. Пациенты с выраженными костными проявлениями очень часто лечатся у ортопедов-травматологов с диагнозами хронический остеомиелит или болезнь Кальве-Пертеса.

БГ необходимо дифференцировать и другими болезнями «накопления», например, с болезнью Нимана-Пика.

#### Биохимические маркеры БГ

У пациентов с БГ в крови обычно повышено содержание тартрат-резистентной кислой фосфатазы, источником которой считают клетки Гоше, и ангиотензин-превращающего фермента. У ряда больных регистрируются сниженные уровни содержания факторов свертывания (особенно у пациентов со спленомегалией), что в сочетании с тромбоцитопенией увеличивает склонность к геморрагическим проявлениям. Достаточно часто у больных с БГ регистрируется повышенное содержание ферритина, который секретируется клетками Гоше и/или их моноцитарными предшественниками. Однако перечисленные биохимические показатели не являются сугубо специфичными и не являются маркерами БГ. Основным специфическим маркером БГ является фермент хитотриазидаза, определяемая в плазме. Хитотриазидаза – фермент, который продуцируется клетками Гоше и поэтому ее концентрация практически прямо пропорциональна тяжести клинических проявлений. У пациентов с БГ активность хитотриазидазы может быть повышена в 50 -100 раз в сравнении с нормой. При успешном проведении

ФЗТ активность хитотриазидазы снижается, что делает ее хорошим маркером мониторинга эффективности лечения.

#### Дополнительные методы обследования.

**Рентгенография костей скелета:** при БГ выявляются изменения в длинных трубчатых костях в виде истончения надкостницы, пониженной трабекулярности костной ткани, признаки остеопороза. Характерны деформации дистальных метафизов бедренных костей в виде «колб Эрленмейера» (рис 5), которые выглядят как булавообразные или колбовидные вздутия кости. У детей отмечаются продольное расслоение кортикального слоя и линейные периостальные наслоения на поверхности длинных трубчатых костей. При прогрессивном течении БГ тяжесть поражения костей может проявляться в виде асептических некрозов (главным образом головок бедренных костей), очагов литической деструкции и патологических переломов. Рентгенологический метод фиксирует уже далеко зашедшие стадии вовлечения костей.

**Денситометрия** является более чувствительным методом выявления снижения минеральной плотности костной ткани. В настоящее время с помощью денситометрии стало возможным выявлять и количественно измерять степень поражения скелета при БГ, а также осуществлять как раннюю диагностику остеопении, так и мониторинг при проведении ФЗТ.

При **ультразвуковом исследовании и МРТ** печени и селезенки выявляются очаги с повышенной или пониженной плотностью сигнала, что может быть связано с наличием ишемии, фиброза и инфильтрации органов клетками Гоше.

**Нейрофизиологические методы исследования** не выявляют специфических изменений у больных с 2 и 3 типами БГ, изменения на ЭЭГ носят неспецифический характер.

#### Лечение

БГ - первое в истории медицины заболевание, при котором начата и эффективно проводится ФЗТ.

До 90-х годов прошлого века лечение БГ носило сугубо симптоматический характер. ФЗТ была начата в 1991 году в США препаратом Цередаза (фирма Джензайм, США), который получали из плаценты. С 1994 года лечение проводится препаратом Церезим той же фирмы. Церезим (Имиглюцераза) – продукт рекомбинантной ДНК-технологии - аналог человеческой глюкоцереброзидазы. Более 15 лет использования препарата Церезим во всем мире показало его чрезвычайную эффективность в виде быстрого купирования симптомов заболевания при

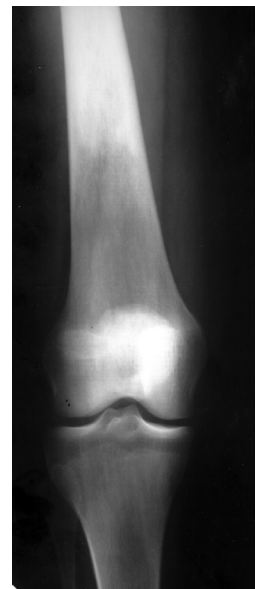


Рис.5 «Колба Эрленмейера».



условии назначения адекватных доз для конкретного пациента.

Ферменто-заместительная терапия является патогенетическим лечением и ее цели – предотвращение необратимых патологических изменений, особенно в костной системе, нормализация функций пораженных органов, а у детей еще и оптимизация процессов роста и развития.

Не все пациенты с БГ нуждаются в ФЗТ. Если заболевание манифестировало во взрослом состоянии, протекает мягко, не нарушая качества жизни – такие больные нуждаются в динамическом наблюдении, и вопрос об их лечении будет решаться в зависимости от течения заболевания и появления показаний к терапии.

Согласно рекомендациям ASCO 2002 года лечение пациентов с БГ должно быть начато:

**у взрослых:**

- при наличии поражения костей, за исключением легкой остеопении или
- при наличии по крайней мере 2-х следующих симптомов:
- снижение уровня гемоглобина до  $<115$  г/л у женщин и  $< 125$  г/л у мужчин
- уменьшения числа тромбоцитов  $<120 \times 10^9$
- увеличение объема печени  $> 1,25$  от нормы
- увеличение размеров селезенки  $> 5$  от нормы, а также при ухудшении качества жизни, связанное с БГ в виде неспособности продуктивно функционировать и вести активный образ жизни, при возникновении нарушений сна, аппетита и депрессии.

**У детей** ФЗТ должна быть начата сразу после установления точного диагноза, поскольку дети с БГ имеют большой риск развития необратимых осложнений. Диагноз, установленный в 1-2 декадах жизни свидетельствует о быстром прогрессивном течении. Раннее начало лечения полноценными дозами необходимо для детей в период созревания скелета, главным образом, для того, чтобы дать им возможность достичь нормальной скелетной массы и структуры к взрослому состоянию.

В настоящее время ФЗТ Церезимом является «золотым стандартом» лечения для пациентов с 1 и 3 типами БГ. Более чем 15-летний опыт использования препарата во всем мире показал его эффективность и безопасность с минимальным количеством побочных реакций.

Церезим, являющийся аналогом человеческой глюкоцереброзидазы, – это мономерический гликопротеин, содержащий 497 аминокислот. Он имеет достаточно большой молекулярный вес в 60,430 D и поэтому не может проникать через гематоэнцефалический барьер, что является препятствием эффективного использования его у больных с 2 типом заболевания.

Доза препарата индивидуальна у каждого больного. Стандартной схемой лечения является доза 30ед/кг веса тела, вводимая в виде непродолжительной инфузии 2 раза в месяц. При поражении костей и у пациентов с высоким риском их развития (особенно у детей) доза Церезима должна составлять не менее 60 ед/кг.

Отмечено, что при поведении ФЗТ наиболее быстро, в течение нескольких месяцев, купируются органомегалия и гематологические симптомы, улучшается качество жизни. Восстановление пораженной костной ткани (если изменения не носят уже необратимый характер) происходит не ранее, чем через 2 года лечения.

**Мониторинг терапии** должен включать:

- физикальное обследование – каждые 6 мес;
  - клинический и биохимический анализы крови (включая активность хитотриазидазы) - каждые 3 мес;
  - ультразвуковое исследование брюшной полости – каждые 6 мес;
  - анализ состояния скелета (МРТ, денситометрия) – ежегодно.
- Специальные методы исследования:
- неврологический осмотр и исследование движения глазных яблок – каждые 3 – 6 мес;
  - проверка остроты слуха и электрофизиологические методы исследования потенциалов головного мозга - ежегодно.

**Клинические случаи:**

**Случай 1** представляет типичное прогрессивное развитие БГ у пациента мужского пола после спленэктомии, произведенной в детстве.

Первые признаки заболевания – умеренная гепатоспленоmegалия - появились в возрасте 1,5 лет. Клинический диагноз БГ был установлен в возрасте 3,5 лет, когда в пунктате костного мозга были обнаружены клетки Гоше. Тогда же была произведена спленэктомия. В подростковом возрасте появились хронические боли в обеих ногах. В 28 лет диагностирован асептический некроз головки правого бедра. Через 10 лет после многочисленных воспалительных процессов – эндопротезирование левого коленного сустава; появление болей в позвоночнике. У больного практически постоянно возникали воспалительные процессы с нагноением, в 41 год произведено реэндопротезирование левого коленного сустава; начали беспокоить костные кризы, которые вначале купировались стандартными анальгетиками (НПВС). В 44 года произведена вертеброэктомия Th<sub>11-12</sub> в связи с разрушением последних. После возникновения эпидурального абсцесса у больного развился нижний парапарез с дисфункцией тазовых органов. В том же году произведена ампутация левой ноги в связи с хроническим воспалительным процессом и несостоятельностью эндопротеза. В возрасте 47 лет (в 2004 году) установлен окончательный диагноз БГ по биохимическому исследованию активности β-глюкоцереброзидазы, которая составила менее 5 %. В возрасте 49 лет костные кризы стали возникать 1 – 3 раза в неделю, длящиеся по несколько дней и требующие для купирования применения наркотических анальгетиков. С января 2006 года (в возрасте 49 лет) больной начал получать ФЗТ в дозе 60ед/кг, однако костные кризы пока сохраняются.

Больной является инвалидом, имеет два высших образования, работает дома по специальности программист. Женат, имеет 2 здоровых детей. (Фото 2)



Фото 2. Больной К.

**Случай 2** представляет первый в России опыт применения ФЗТ у ребенка.

Клинический диагноз БГ был установлен в возрасте 3 лет 8 мес, когда девочка была впервые госпитализирована по поводу гепатоспленомегалии. При обследовании выявлены умеренная анемия, тромбоцитопения, небольшие рентгенологические изменения длинных трубчатых костей обеих голеней. Через год установлен окончательный диагноз БГ (энзимодиагностика и генетическое исследование, выявившее мутацию N 370S/?). Болезнь медленно прогрессировала. В возрасте 10 лет начата ФЗТ. На момент начала лечения у девочки имелись жалобы на слабость, быструю утомляемость. При обследовании выявлено наличие гиперпигментации кожи на голенях, увеличение селезенки +13 см, печени +5см, уровень гемоглобина составлял 118г/л, количество тромбоцитов -  $99 \times 10^{12}$  (фото 3,4).

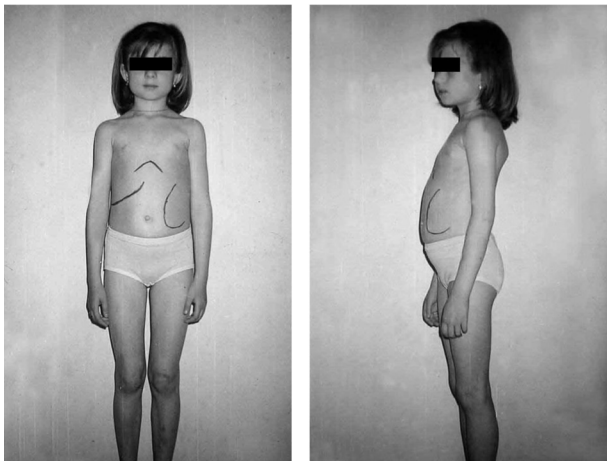


Фото 3,4. Больная А. до лечения (10 лет)

При рентгенографии были обнаружены остеолитические очаги в диафизах обеих бедренных костей. Стартовая доза церезимы составила 27ед/кг. В последующем девочка продолжала лечение препаратом церезим в дозах, не превышающих 30 ед/кг (из-за дефицита препарата). Под влиянием ФЗТ, которую девочка переносила без каких – либо жалоб, исчезли все симптомы заболевания, за исключением рентгенологических изменений в костях. В настоящее время девушке 20 лет, она учится в Университете, ведет активный образ жизни, занимается спортом (большой теннис), ходит в горы. (Фото 5).



Фото 5. Больная А, 18 лет, получающая ФЗТ в течение 8 лет.

Данные примеры свидетельствуют о том, что начало патогенетической ФЗТ у детей на ранних стадиях развития заболевания предотвращает развитие необратимых изменений в организме и обеспечивает нормальное качество жизни, а лечение, даже в адекватных дозах, начатое при уже существующих необратимых осложнениях может не быть эффективным.