

Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение

Е. А. Лукина

Gaucher disease: up-to-date diagnostics and treatment

E. A. Lukina

SUMMARY

Gaucher disease is the most frequent inherited enzyme deficiency included into the group of lysosomal storage disorders. Gaucher disease results from the deficiency of acid β -glucosidase, a lysosomal enzyme responsible for the intralysosomal catabolism of its natural substrate, glucosylceramide. Mutations of acid β -glucosidase gene localized in the region q21 on chromosome 1 are the genetic basis of Gaucher disease. Gaucher disease is the multisystemic disorder presenting with typical clinical manifestations (hepato- and splenomegaly, cytopenia, bone involvement) but extremely varied clinical course. The article is devoted to up-to-date methods of diagnosis and treatment of Gaucher disease.

Keywords:

Gaucher Disease, inherited deficiency of enzyme, glucocerebrosidase.

The National Research Center for Hematology of RAMS, Moscow

Контакты: lukina@blood.ru

Принято в печать: 21 мая 2009 г.

РЕФЕРАТ

Болезнь Гоше — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания — наследственный дефицит активности β -глюкоцереброзидазы — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному пути, генетическую основу составляют мутации гена глюкоцереброзидазы, локализуемого в регионе q21 на хромосоме 1. Болезнь Гоше — системное заболевание, характеризующееся однотипными клиническими проявлениями (гепато- и спленомегалия, цитопения, поражение костей), но исключительно гетерогенным клиническим течением. В статье приводятся современные принципы диагностики и лечения болезни Гоше.

Ключевые слова

болезнь Гоше, наследственная ферментопатия, глюкоцереброзидаза.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Гоше — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания — наследственный дефицит активности β -глюкоцереброзидазы — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма. Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 г. французским медиком Р. С. Е. Gaucher, который идентифицировал патогномичные для данного заболевания клетки-макрофаги, накапливающие липиды, позднее названные клетками Гоше.^{1,2}

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1: 60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев Ашкенази частота этого заболевания достигает 1: 450.³

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе болезни — мутации гена глюкоцереброзидазы, локализуемого в регионе q21 на хромосоме 1. К настоящему времени идентифицировано более 200 мутаций, из которых 4 являются наиболее частыми и составляют около 90 % всех мутаций в популяции пациентов с болезнью Гоше. Присутствие двух мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) ассоциируется со снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению не утилизируемых липидов в цитоплазме клеток.^{1,3}

Глюкоцереброзидаза содержится во всех клетках организма, однако дефицит этого фермента имеет наибольшее значение для антигенпере-

рабатывающих макрофагов, поскольку важной функцией этих клеток-«мусорщиков» является деградация клеток крови, закончивших свой жизненный цикл.^{2,4} Отсутствие или низкая активность кислой β -глюкоцереброзидазы приводят к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизованных липидов и образованию характерных клеток накопления, или клеток Гоше, — крупные элементы, размером от 20 до 100 мкм с небольшим, эксцентрично расположенным ядром и обильной цитоплазмой, имеющей типичный «сморщенный» или полосатый вид (рис. 1).

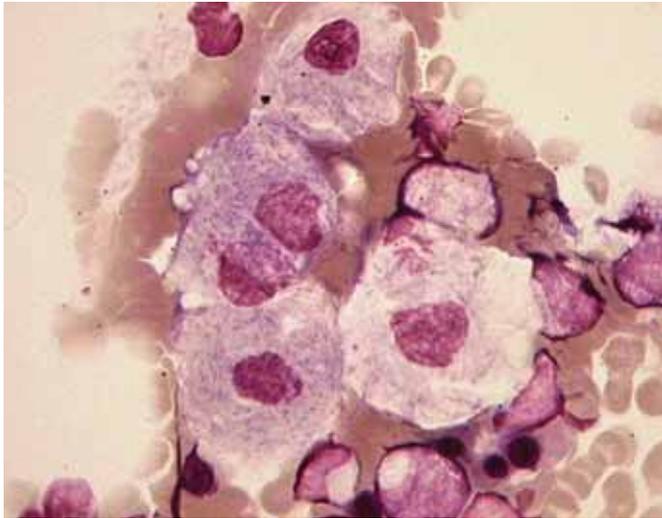


Рис. 1. Клетки Гоше в пунктате костного мозга

Следствием функциональной перегрузки макрофагов являются: 1) аутокринная стимуляция моноцитопоэза и увеличение абсолютного количества макрофагов, что проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других органов; 2) нарушение многих физиологических функций макрофагов, в т. ч. регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани, что предположительно лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы. В патогенезе многообразных клинических проявлений болезни Гоше играют важную роль патологические эффекты провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α , IL-6) и цитотоксических медиаторов (активные формы кислорода, нитроксид, протеолитические ферменты, компоненты комплемента), которые секретируются активированными макрофагами, перегруженными липидами.^{3,5}

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В соответствии с наличием и особенностями вовлечения ЦНС выделяются три типа болезни Гоше:^{3,4}

- тип I — характеризуется отсутствием неврологических проявлений;
- тип II (острый нейропатический) — встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, ведущим к летальному исходу: больные редко доживают до возраста 2 лет;
- тип III (хронический нейропатический) — объединяет более разнородную группу больных, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте. Симптомы поражения ЦНС могут включать глазодвигательную апраксию (нарушение целенаправленных произвольных движений глазного яблока) или сходящееся косоглазие, атаксию, потерю интеллекта, нарушения чувствительности.^{1,3}

Тип I — наиболее частый клинический вариант болезни Гоше и встречается как у детей, так и взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания варьирует от 30 до 40 лет. Спектр клинических проявлений очень широкий — от бессимптомного (10–25 % всех больных) до тяжелого течения: массивная гепато- и спленомегалия, глубокая анемия и тромбоцитопения, выраженное истощение и развитие тяжелых осложнений (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальным составом крови, с поражением костей или без него.^{3,6}

Основные (или типичные) клинические проявления болезни Гоше включают сплено- и гепатомегалию, цитопению и поражение костей.

Степень спленомегалии варьирует в широких пределах (от 5- до 80-кратного увеличения, масса — от 300 г до 10 кг). При УЗИ селезенки могут определяться очаговые поражения, обусловленные перенесенными ранее инфарктами, большинство из которых протекает бессимптомно.^{3,5}

Гепатомегалия наблюдается у 80–90 % пациентов с болезнью Гоше I типа. Объем печени увеличивается в 2–4 раза, что значительно меньше, чем степень увеличения селезенки. От 30 до 50 % больных имеют небольшое повышение активности сывороточных аминотрансфераз, обычно до 2 норм, остальные показатели функции печени, как правило, не страдают. Стандартная биопсия печени всегда обнаруживает клетки Гоше, которые содержатся в виде агрегатов в синусоидах или диффузно распределены во всех зонах и дольках, представленных в биоптате.^{3,6}

Наиболее частым и ранним проявлением цитопенического синдрома служит тромбоцитопения, сопровождающаяся спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек и длительными кровотечениями после малых оперативных вмешательств. Позднее развиваются анемия и нейтропения.^{3,7}

Поражение костей характеризуется исключительной вариабельностью проявлений — от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (так называемые колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза с множественными патологическими переломами. Накопление клеток Гоше в костях сопровождается потерей костной ткани (очаговая или диффузная остеопения), остеосклерозом и ишемическими (аваскулярными) некрозами. При биопсии костей обнаруживается повышенное количество остеокластов, усиленная резорбция трабекулярных поверхностей, инфильтрация макрофагами с характерной морфологией клеток Гоше.⁸ Поражение костно-суставной системы зачастую представляет основную клиническую проблему и может проявляться хронической болью, патологическими переломами или тяжелыми эпизодами «костных кризов», которые характеризуются подострым началом (от 12 до 36 ч), сильнейшей оссалгией, локальной припухлостью и лихорадкой, что зачастую служит основанием для ложного диагноза остеомиелита.³

К редким или нетипичным проявлениям болезни Гоше относятся поражение легких, развитие портальной гипертензии и ее осложнений (кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, асцит), а также появление «гошером» — псевдоопухолей с наиболее частой локализацией в костной ткани.^{3,5}

Поражение легких может протекать как интерстициальный процесс или манифестировать симптомами легочной гипертензии. Патогенез поражения связан с инфильтрацией легочной ткани клетками Гоше, образованием «пробок» из клеток Гоше в легочных капиллярах и другими недостаточно

ЛЕЧЕНИЕ

изученными механизмами. Клинические проявления аналогичны таковым при других заболеваниях легких: симптомы дыхательной недостаточности, цианоз, формирование «бараньих пальцев» и «часовых стекол». Прогноз — крайне неблагоприятный, выживаемость больных не превышает 3 лет.^{3,5}

Исключительная вариабельность клинических проявлений и течения болезни Гоше не имеет четкой связи со степенью активности дефектного фермента (глюкоцереброзидазы в лейкоцитах), уровнем накопленного метаболита или особенностями генотипа, что свидетельствует о важной патогенетической роли других, недостаточно изученных факторов. Так, фактором риска, достоверно связанным с поражением легких и развитием портальной гипертензии, оказалась предшествующая спленэктомия.^{3,4}

ДИАГНОСТИКА

Диагноз болезни Гоше следует предположить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей. Стандартом современной диагностики является биохимический анализ активности кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови. Диагноз подтверждается при снижении активности фермента до 30 % и менее от нормального значения. Дополнительным характерным биохимическим маркером служит значительное повышение активности хитотриозидазы в сыворотке крови (фермент, предположительно секретируемый активированными макрофагами, перегруженными неуглилизированными липидами, относится к суррогатным маркерам активности болезни Гоше). Верифицировать диагноз можно с помощью молекулярного анализа гена глюкоцереброзидазы: наличие двух мутантных аллелей подтверждает диагноз болезни Гоше.^{3,4}

Морфологическое исследование костного мозга позволяет выявить характерные диагностические элементы — клетки Гоше и одновременно исключить диагноз гемобластоза или лимфомы как причину цитопении и гепатоспленомегалии. Наличие многочисленных клеток Гоше в пунктате и трепанобиоптате костного мозга или биоптате печени является доказательным признаком болезни Гоше. Однако единичные клетки с аналогичной морфологией (Гоше-подобные) могут встречаться при других заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией клеток, например при хроническом миелолейкозе и лимфопролиферативных заболеваниях.^{3,7}

Рентгенография костей скелета используется для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Денситометрия и МРТ — более чувствительные методы и позволяют выявить поражение костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Болезнь Гоше следует дифференцировать со всеми заболеваниями, протекающими с гепатоспленомегалией, цитопенией и поражением костей:^{3,7}

- гемобластозы и лимфомы;
- хронические холестатические заболевания печени;
- цирроз печени в исходе хронических вирусных и невирусных гепатитов;
- другие наследственные ферментопатии (болезнь Ниманна—Пика);
- талассемия и другие формы наследственной патологии эритроцитов;
- ревматические заболевания (синдром Фелти).

Лечение болезни Гоше заключается в пожизненном назначении заместительной ферментной терапии рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглюцераза, Церезим). Показаниями к началу заместительной терапии служат цитопения, клинические и рентгенологические признаки поражения костей, значительная сплено- и гепатомегалия, симптомы поражения легких и других органов. При тяжелой форме болезни Гоше (тип I) у взрослых начальная доза Церезима составляет 30 ЕД/кг/инфузия. Препарат вводится внутривенно капельно с интервалом 2 нед. (2 раза в месяц). В отдельных случаях, например при тяжелом поражении костей скелета с множественными патологическими переломами, доза Церезима может быть повышена до 60 ЕД/кг на одно введение (120 ЕД/кг/мес.).^{3,4,7}

Цели лечения включают: 1) предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и других жизненно важных органов (печень, легкие, почки); 2) регресс или ослабление цитопенического синдрома, 3) сокращение размера селезенки и печени. Контроль эффективности заместительной ферментной терапии включает мониторинг показателей гемограммы, биохимии крови, в т. ч. определение суррогатного маркера активности макрофагов — сывороточной хитотриозидазы; определение размера селезенки и печени; оценку состояния костно-суставной системы (денситометрия, МРТ, рентгенография костей 1 раз в 1–2 года). При достижении поставленных целей назначается поддерживающее лечение Церезимом в дозе 10–15 ЕД/кг в виде инфузии 2 раза в месяц (пожизненно).

Другим направлением в лечении болезни Гоше является субстратредукционная терапия, идея которой заключается в создании лекарственных препаратов на основе малых молекул, подавляющих активность фермента, отвечающего за синтез субстрата, — глюкозилцерамида, метаболизм которого нарушен вследствие дефицита глюкоцереброзидазы. Первым представителем субстратредукционной терапии явился лекарственный препарат — миглустат (Завеска, не зарегистрирован в РФ), предназначенный для лечения нетяжелой формы болезни Гоше при невозможности проведения заместительной ферментной терапии Церезимом.^{3,4} Разработан и проходит клинические испытания следующий препарат этого направления (Генз-112638). Предварительные результаты лечения данным препаратом свидетельствуют о его безопасности, удовлетворительной переносимости и высокой эффективности. Важным преимуществом субстратредукционной терапии является форма указанных лекарственных препаратов — таблетки для приема внутрь.

Прогресс в изучении патофизиологии болезни Гоше и внедрение в клиническую практику заместительной ферментной терапии заставили исключить из списка лечебных мероприятий спленэктомию, ранее широко применявшуюся для сокращения органомегалии и купирования цитопенического синдрома. Установлены достоверные связи между спленэктомией в анамнезе и последующим неблагоприятным течением заболевания. В соответствии с этим диагностическую спленэктомию у больных с неясной спленомегалией следует проводить только после исключения диагноза болезни Гоше, т. е. после биохимического анализа активности β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови.

Современная тактика ведения пациентов с болезнью Гоше существенно изменилась по сравнению с таковой в конце прошлого столетия. Основой динамического мониторинга являются неинвазивные методы исследований: контроль общего и биохимического анализа крови (1 раз в 3–6 мес.), УЗИ, КТ или МРТ органов брюшной полости

(1 раз в 12–24 мес.), рентгенография и/или МРТ пораженных отделов костно-суставной системы (1 раз в 12–24 мес.). При доказанном диагнозе болезни Гоше не следует проводить повторные пункции и трепанобиопсии костного мозга (для контроля цитопений) и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки) с целью подтверждения диагноза.^{3,7}

Крайне опасно оперативное лечение «костных кризов», которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита. Решение о проведении хирургического лечения должно приниматься специалистами, имеющими опыт лечения болезни Гоше. Противопоказано применение кортикостероидов с целью купирования цитопенического синдрома. Не обосновано назначение препаратов железа больным с развернутой картиной болезни Гоше, т. к. анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления» и ассоциируется с тканевой перегрузкой железом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При болезни Гоше I типа прогноз благоприятный в случае своевременного назначения заместительной ферментной терапии. При развитии необратимых повреждений костно-

суставной системы показано ортопедическое лечение. При поражении жизненно важных внутренних органов прогноз определяется степенью дисфункции пораженных органов и развитием осложнений (например, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных с циррозом печени и портальной гипертензией; дыхательная недостаточность у больных с поражением легких).

ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольская К. Д. Наследственные болезни обмена веществ. М., 2005; 20–2.
2. Brady R. O., Kanfer J. N., Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides: evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1965; 18: 221–5.
3. Zimran A., Kay A., Beutler E. et al. Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. *Medicine* 1992; 71: 337–53.
4. Mistry P. K. Gaucher disease: a model for modern management of a genetic disease. *J. Hepatol.* 1999; 30: 1–5.
5. Lee R. E. The pathology of Gaucher disease. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1982; 95: 177–217.
6. Weinreb N. J. Type I Gaucher disease in elderly patients. *Gaucher Clin. Persp.* 1999; 7(2): 1–8.
7. Воробьев А. И. (ред.) Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. М.: Литтера, 2009, 563–6.
8. Poll L. W., Terk M. R. Skeletal aspects of Gaucher disease. *Brit. J. Radiol.* 2002; 75(Suppl. 1): A1–A42.