

О.С. Гундобина¹, Е.В. Комарова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.К. Геворкян^{1, 2}, Г.Б. Мовсисян¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Болезнь Гоше у детей

Контактная информация:

Гундобина Ольга Станиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей с болезнями органов пищеварительной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-01-57, e-mail: gundobina@nczd.ru

Статья поступила: 19.02.2013 г., принята к печати: 18.11.2013 г.

В статье представлены данные по эпидемиологии, патогенезу, современной классификации и основным клиническим проявлениям болезни Гоше у детей. Приведены критерии дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. Показано, что единственным эффективным методом лечения болезни Гоше служит патогенетическая ферментозаместительная терапия, которая купирует основные клинические проявления болезни, улучшая качество жизни больных и не оказывая выраженных побочных эффектов. Для такого лечения используют имиглюцеразу, под действием которой происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Имиглюцераза показана для длительной заместительной ферментотерапии у больных с подтвержденной болезнью Гоше 1-го и 3-го типа. Рекомендовано мониторинг состояния больных на фоне терапии в соответствии с требованиями Объединенной международной группы по изучению болезни Гоше. Указаны основные ошибки диагностики и ведения таких пациентов, а также необоснованные назначения при лечении этого заболевания.

Ключевые слова: болезнь Гоше, β -D-глюкозидаза, хитотриозидаза, гепатоспленомегалия, ферментозаместительная терапия, имиглюцераза, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (3): 72–75)

Болезнь Гоше (БГ) относится к группе лизосомных болезней накопления. Частота БГ в общей популяции составляет 1 на 40 000–75 000 населения. Среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота этого заболевания наиболее высока: до 1 на 450 человек. Впервые это заболевание было описано французским дерматологом Ф. Ч. Гоше (Ph.Ch.E. Gaucher) в 1882 г. В основе БГ лежит дефект фермента β -D-глюкозидазы, который находится внутри лизосом и отвечает за расщепление сложного липида глюкоцереброзида на глюкозу и церамид. Вследствие недостаточной активности β -D-глюкозидазы глюкоцереброзид не расщепляется полностью и накапливается в макрофагах. «Нагруженные» липидами клетки, называемые клетками Гоше, являются патологическим субстратом болезни (рис. 1). Инфильтрация клетками Гоше различных органов и тканей, в которых присутствуют макрофаги, объясняет мультисистемный характер этой болезни: клетки Гоше

накапливаются в печени, селезенке, костном мозге, легких, почках, лимфатических узлах [1].

БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В настоящее время описано более 300 мутантных аллелей, которые частично или полностью блокируют каталитическую активность фермента β -D-глюкозидазы [2]. Ген β -глюкоцереброзидазы картирован на хромосоме 1q21.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от клинического течения выделяют три типа БГ, что основано на наличии или отсутствии симптомов поражения центральной нервной системы. В частности, 1-й тип БГ характеризуется отсутствием неврологической патологии, он встречается чаще других (более 90% всех случаев болезни). Два других типа БГ ассоциируются с вовлечением в процесс центральной нервной системы: 2-й тип — острый нейронопатический, или инфантильный; 3-й тип — подострый нейронопатический [3].

O.S. Gundobina¹, E.V. Komarova¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, A.K. Gevorkyan^{1, 2}, G.B. Movsisyan¹

¹ Scientific Center of Children's Health of RAMS, Moscow, Russian Federation

² The First Sechenov Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Gaucher's Disease

The article gives data on epidemiology, pathogenesis, modern classification and the main clinical manifestations of Gaucher's disease in children; it also gives criteria of differential diagnostics with other diseases. The article shows that the only effective method of treating Gaucher's disease is pathogenic enzyme-substitutive therapy which arrests the main clinical manifestations of the disease improving life quality of patients without pronounced side effects. Imiglucerase is used for such treatment; it causes hydrolysis of glucocerebroside into glucose and ceramide (regular metabolism of membrane lipids). Imiglucerase is indicated for long-term enzyme-substitutive therapy in patients with confirmed Gaucher's disease (types 1 and 3). It is recommended to monitor condition of patients in the setting of therapy in compliance with the requirements of the International Collaborative Gaucher Group. The article cites the main mistakes of diagnostics and management of such patients and ungrounded prescriptions when treating this disease.

Key words: Gaucher's disease, β -D-glycosidase, chitotriosidase, hepatosplenomegaly, enzyme-substitutive therapy, imiglucerase, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (3): 72–75)

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Болезнь Гоше 1-го типа характеризуется прогрессирующим увеличением паренхиматозных органов (печени и селезенки), панцитопенией и развитием костной патологии [4]. Заболевание одинаково часто диагностируется у лиц обоего пола и может манифестировать в любом возрасте. Течение хроническое, прогрессирующее. У детей отмечают отставание в физическом и половом развитии. Спленомегалия бывает постоянным и наиболее ранним признаком БГ, при пальпации селезенка имеет плотную консистенцию. Гепатомегалия при БГ выражена в меньшей степени, чем спленомегалия, и обычно развивается в более поздние сроки (рис. 2). Редкие симптомы включают инфильтраты в легких, легочную гипертензию, хроническую почечную и печеночную недостаточность, портальную гипертензию [5, 6].

Основной причиной стойкой инвалидизации при БГ 1-го типа становится поражение скелета. Изменения в костной ткани — следствие замещения нормальных элементов костного мозга инфильтратами клеток Гоше, которое сопровождается нарушением нормальных физиологических процессов. Обычно в первую очередь поражаются бедренные кости, затем другие трубчатые кости и позвоночник. У большинства пациентов с БГ снижается минеральная плотность костной ткани, происходит потеря костной массы [7]. Накопление клеток Гоше в костном мозге приводит к отеку, увеличению внутрикостного давления и острым болям, которые известны как костные кризы. Клиническая картина костного криза подобна картине остеомиелита, но в отличие от последнего при костных кризах посевы крови на бактериальную флору отрицательны [8]. Прогрессирующая инфильтрация клетками Гоше костного мозга может приводить к сужению сосудов, их окклюзии, тромбозу, что вызывает развитие патологических очагов остеонекроза и склерозирование костной ткани [9]. Остеонекроз обычно поражает головки бедренных костей, но у некоторых больных этому предшествует вовлечение в патологический процесс шейки бедренной кости. Без своевременного лечения анатомические, функциональные и трофические нарушения в пораженной головке бедренной кости приводят к тяжелым вторичным изменениям структур сустава с развитием коксартроза (рис. 3). В ряде случаев это требует проведения хирургического лечения — эндопротезирования тазобедренного сустава, что позволяет восстановить опорно-двигательную функцию нижней конечности [10].

Болезнь Гоше 2-го типа начинается на первом году жизни, хотя описана манифестация в виде водянки плода. Болезнь проявляется гепатоспленомегалией, окуломоторными аномалиями и с 6 мес прогрессирующей задержкой психомоторного развития (рис. 4). Первыми симптомами, привлекающими внимание, часто становятся нарушение глотания, поперхивание, осложняющиеся аспирационной пневмонией. У детей отмечают также тризм, билатеральное фиксированное косоглазие, прогрессирующую спастичность с характерной для 2-го типа БГ ретракцией шеи, гиперрефлексию, положительный симптом Бабинского и другие патологические рефлексы, потерю ранее приобретенных навыков. Тонико-клонические судорожные приступы, как правило, возникают на поздних стадиях болезни и резистентны к назначаемой противосудорожной терапии. Течение заболевания — быстро прогрессирующее с летальным исходом на 1–2-м году жизни [11].

Болезнь Гоше 3-го типа манифестирует в период раннего детства или во второй декаде жизни (от 1 мес до 14 лет). Заболевание характеризуется замедленным характером прогрессирования. В дебюте — гепатоспле-

Рис. 1. Клетка Гоше в костном мозге

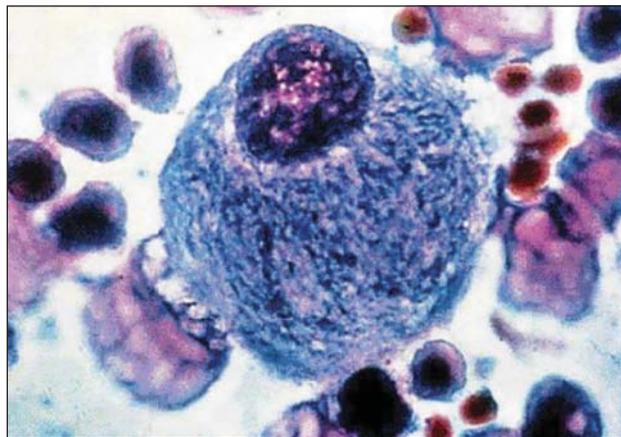


Рис. 2. Девочка 6 лет с болезнью Гоше 1-го типа (гепатоспленомегалия отмечена на рисунке пунктиром)

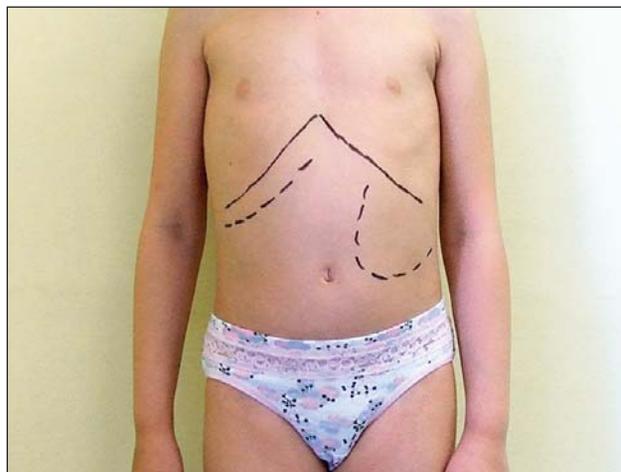


Рис. 3. Компьютерная томограмма. Деформирующий левосторонний коксартроз III степени



номегалия и неврологические симптомы, сходные с таковыми при 2-м типе БГ, но менее тяжелые. Самая ранняя неврологическая симптоматика проявляется окуломоторными расстройствами, включая супраорбитальную офтальмоплегию. Главным неврологическим маркером являются миоклонические судороги кортикальной природы: быстрые подергивания в нескольких группах мышц как в покое, так и при нагрузке, которые постепенно нарастают и становятся навязчивыми, прогрессируя в генерализованные тонические судороги. Интеллектуальные нарушения варьируют от незначительных изменений до тяжелой деменции. Возможны мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма, поведенческие измене-

Рис. 4. Девочка 11 мес с болезнью Гоше 2-го типа*



* — Фотография печатается с письменного согласия родителей.

Рис. 5. Рентгенография бедренных костей. Выраженный остеопороз, атрофия кортикального слоя диафизов, консолидированные патологические переломы левой и правой бедренных костей. Варусная угловая деформация диафиза левой бедренной кости в зоне перелома



ния, эпизоды психоза. Болезнь заканчивается летальным исходом в варьирующие сроки на фоне прогрессирующих неврологических расстройств. Продолжительность жизни больных при БГ 3-го типа составляет 12–17 лет, но описаны случаи 30–40-летней выживаемости [11].

МЕЖДУНАРОДНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

В соответствии с международными критериями в настоящее время диагностика БГ складывается из ряда последовательных этапов:

1. Обнаружение характерных клинических признаков заболевания.
2. Определение активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах.
3. Молекулярно-генетический анализ [12].

Помимо специфической диагностики, существуют определенные изменения, выявляемые рутинными лабораторно-инструментальными методами.

У большинства пациентов с БГ отмечают тромбоцитопению, лейкопению и анемию как проявления гиперспленизма. При ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии печени и селезенки определяют очаги как с повышенной, так и с пониженной интенсивностью сигнала. Эти очаги являются зонами ишемии и фиброза из-за повышенной инфильтрации клетками Гоше. У больных с нейропатическими типами БГ изменения, выявляемые при электроэнцефлографии, неспецифичны, чаще они проявляются дезоргани-

зованным электроэнцефалографическим паттерном сна, дисфункцией корково-подкорковых взаимодействий, дисфункцией и раздражением срединных и подкорковых структур, формированием вспышек полиморфной эпиплеформной активности и пароксизмами острых полифазных потенциалов [13]. На рентгенограммах при БГ выявляют истончение надкостницы, эндостальную зубчатость и пониженную трабекулярность костной ткани. Дистальные метафизы бедра вздуваются в виде «булавы» или «колбы», они также известны в литературе как «колбы Эрленмейера». Тяжесть поражения трубчатых костей различная — от классических деформаций метафизов трубчатых костей до тяжелых патологических переломов, очагов литической деструкции и асептических некрозов головок бедренных костей (рис. 5). Денситометрия демонстрирует снижение минеральной плотности костной ткани и используется как для ранней диагностики системной остеопении, так и для мониторинга эффективности лечения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

При 1-м типе БГ дифференциальную диагностику следует проводить с разнообразными экзогенными и наследственными заболеваниями, сопровождающимися висцеромегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью (вирусные гепатиты, остеомиелит, костный туберкулез, гемофилия, гликогеноз, болезнь накопления эфиров холестерина, болезнь Ниманна–Пика тип В).

БГ 2-го и 3-го типа дифференцируют с инфантильными формами сфинголипидозов с гепатоспленомегалией (болезнь Ниманна–Пика типы А и С), GM₁-ганглиозидозом, галактосиалидозом, болезнью Вольмана, а также врожденной окуломоторной апраксией [14].

ЛЕЧЕНИЕ

БГ стала первым заболеванием, для которого была разработана патогенетическая ферментозаместительная терапия. Это единственный эффективный метод лечения БГ, который купирует основные клинические проявления, улучшая качество жизни пациентов и не оказывая выраженных побочных эффектов. Имиглюцераза (Церезим, Джэнзайм, Великобритания) — аналог β -D-глюкозидазы, производится с помощью ДНК-рекомбинантной технологии. Под действием имиглюцеразы происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Церезим показан для длительной заместительной ферментотерапии у больных с подтвержденным диагнозом БГ без поражения нервной системы (тип 1) или с хроническим поражением нервной системы (тип 3), у которых присутствуют клинически значимые неневрологические проявления заболевания [15]. В связи с гетерогенностью БГ дозу препарата для каждого пациента следует подбирать индивидуально, ее можно повышать или снижать в зависимости от успешности достижения терапевтических целей на основании оценки клинических проявлений. Первоначальная доза имиглюцеразы составляет 30–60 ЕД/кг при 1-м типе БГ и 120 ЕД/кг при 3-м типе. Препарат вводят внутривенно капельно медленно 1 раз в 14 дней. Опубликованы данные по результатам ферментозаместительной терапии у больных с 1-м типом БГ, в течение 10 лет получавших имиглюцеразу. Продемонстрировано значительное устойчивое улучшение состояния пациентов с БГ, которое оценивали по таким параметрам, как уровень гемоглобина, число тромбоцитов, объем печени и селезенки (если больному не проводили спленэктомию), наличие костных болей и костных кризов [16]. Методы эффективной терапии для 2-го типа не описаны.

Комплексная терапия проявлений остеопороза направлена на замедление и прекращение потери костной массы, повышение ее прочности, предотвращение переломов костей и включает назначение бисфосфонатов, альфакальцидола, солей кальция. Симптоматическая терапия скелетных осложнений при БГ: анальгетики во время костных кризов, антибактериальная терапия. При хирургических вмешательствах существует повышенный риск кровотечения и инфицирования.

Контроль за течением заболевания у детей на фоне терапии проводят в соответствии с рекомендациями по минимально необходимому мониторингованию состояния больных при БГ, разработанными Объединенной международной группой по изучению БГ. При этом контроль анализов крови необходимо проводить 1 раз в 3 мес, контроль размеров паренхиматозных органов (по данным ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии) — 1 раз в 6 мес, а также при изменении дозы или значительных клинических осложнениях. Состояние костной ткани контролируют 1 раз в год. Особую роль при проведении мониторингования в процессе патогенетического лечения БГ приобретает определение активности хитотриозидазы, которая синтезируется макрофагами, и которая резко повышена (в 100 раз и более) у большинства пациентов с БГ. На фоне адекватно подобранной ферментозаместительной терапии активность хитотриозидазы значительно снижается, что служит одним из важных критериев оценки эффективности лечения. Контроль активности хитотриозидазы следует проводить 1 раз в 4 мес [12].

С января 2013 г. в России с целью проведения ФЗТ пациентам с БГ зарегистрирован новый препарат для внутривенного введения — велаглуцераза альфа, производящийся с использованием человеческой линии клеток. Аминокислотная последовательность у препарата идентична эндогенной глюкоцереброзидазе и имеет более длинные цепи гликанов, содержащие большее количество маннозы, что облегчает его интернализацию макрофагами.

В США и ЕС для лечения взрослых пациентов с болезнью Гоше 1 типа небольшой или умеренной степени выраженности в тех случаях, когда не удается использовать

ФЗТ одобрен миглустат (Завеска), действие которого направлено на уменьшение гликофинголипидов, синтезируемых в организме.

ОШИБКИ И НЕОБОСНОВАННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ

Спленэктомия с лечебной целью противопоказана (за исключением единичных, редких случаев специальных показаний). После удаления селезенки клетки Гоше в основном накапливаются в печени, костях и легких. Нарушение структуры и функций этих органов вследствие «использования не по назначению» приводит к необратимым последствиям: развитию цирроза печени, деформации костей и суставов, фиброзу легких и тяжелой легочно-сердечной недостаточности. Среди больных, перенесших спленэктомию, отмечена также ассоциация между повышенным содержанием тромбоцитов в крови и остеонекрозом, что может быть связано с развитием внутрикостного тромбоза [9].

При доказанном диагнозе БГ не нужны повторные пункции костного мозга и другие инвазивные диагностические мероприятия (такие, как биопсия печени, селезенки).

Крайне опасно оперативное лечение костных кризов, которые ошибочно рассматривают как проявления остеомиелита. Лечение должно быть консервативным (покой, обезболивающие препараты, наблюдение). Решение о необходимости оперативных мероприятий должны принимать специалисты, имеющие опыт ведения и лечения пациентов с БГ.

При БГ противопоказано назначение глюкокортикоидов (преднизолона и др.) с целью купирования цитопенического синдрома.

Не обосновано назначение препаратов железа больным с развернутой картиной БГ, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления» и требует лечения основного заболевания, то есть заместительной ферментной терапии.

ПРОФИЛАКТИКА

Пренатальную диагностику можно осуществить с помощью определения активности β-D-глюкозидазы в культуре амниоцитов, биоптате и культуре хориона, а также методами ДНК-диагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mankin H.J., Rosenthal D.I., Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2001; 83A: 748–762.
- Koprivica V.V., Stone D.L., Park J.K., Callahan M., Frisch A., Cohen I.J. et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66 (6): 1777–1786.
- Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H., Andria G., Cox T.M., Giralt M. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Suppl. Semin. Hematol.* 2004; 41 (5): 4–14.
- 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.
- Weinreb N.J., Taylor J., Cox T., Yee J., vom Dahl S. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucerase. *Am. J. Hematol.* 2008; 83: 890–895.
- Атлас редких болезней. под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ. 2013. 304 с.
- Wenstrup R.J., Kacena K.A., Kaplan P., Pastores G.M., Prakash-Cheng A., Zimran A. et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type I Gaucher disease. *JBMR Reprint.* 2007; 22 (1): 119–126.
- Wenstrup R.J., Roca-Espiau M., Weinreb N.J., Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br. J. Radiol.* 2002; 75 (1): 2–12.
- Bembi B., Ciana G., Mengel E., Terk M.R., Martini C., Wenstrup R.J. Bone complications in children with Gaucher disease. *Br. J. Radiol.* 2002; 75 (1): 37–43.
- Гундобина О.С., Малахов О.О., Морев С.Ю., Малахов О.А. Развитие костной патологии при болезни Гоше 1-го типа у детей. Клинический пример. *Доктор Ру.* 2011; 5 (64): 10–14.
- Vellodi A., Bembi B., de Villemeur T.B., Collin-Histed T., Erikson A., Mengel E. et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2001; 24 (3): 319–327.
- Baldellou A., Andria G., Campbell P.E., Charrow J., Cohen I.J., Grabowski G.A. et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur. J. Pediatr.* 2004; 163 (2): 67–75.
- Темин П.А., Казанцева Л.З. Наследственные нарушения нервно-психического развития детей. Руководство для врачей. М.: Медицина. 2001. 432 с.
- Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат». 2005. 364 с.
- Grabowski G.A., Hopkin R.J. Enzyme therapy for lysosomal storage disease: Principles, practice, and prospects. *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.* 2003; 4: 403–436.
- Weinreb N.J., Goldblatt J., Villalobos J., Charrow J., Cole J.A., Kerstenetzky M., vom Dahl S., Hollak C. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2012 Sep. 14 [Epub ahead of print].