

2001. — № 11. — С.10-11.

26. Экологические и социальные проблемы репродуктивного здоровья населения Иркутской области / В.С. Рукавишников, И.В. Колычева, Н.И. Маторова, Я.А. Лещенко // Медицина труда и промышленная экология. — 2002. — № 4. — С.14-18.

27. Элленхорн М.Дж. Медицинская токсикология. Диагностика и лечение отравлений у человека. — М.: Медицина, 2003. — Т. 1. — 1048 с.; Т. 2. — 1044 с.

28. Эпидемиологический анализ врожденных пороков развития у новорожденных в г. Шелехове / Я.А. Лещенко, Н.И. Маторова, А.В. Боева и др. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2003. — № 2. — С.49-54.

29. A Textbook of modern Toxicology / Edited by Ernest Hodgson; John Wiley & Sons, Inc. Hoboken. — New Jersey, USA, 2004. — 612 p.

30. Airway inflammation in aluminium potroom asthma / T. Sjaheim, et al. // Occup. And Environ. Med. — 2004. — Vol. 61. № 9. — P.779.

31. Assessing individual employee risk factors for occupational asthma in primary aluminium smelting / C.G. Barnard, D.I. McBride., H.M. Firth., G.P. Herbison // Occup. And Environ. Med. — 2004. — Vol. 61. № 7. — P.604-608.

32. Ayo-Yusuf O.A., Kroon J., Ayo-Yusuf I.J. Fluoride concentration off bottled drinking waters // SADJ: S. Afr. Dent. J. — 2001. — Vol. 56. № 6. — P.273-276.

33. Baselt R.C. The Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in man. — California, USA: Biomedical publication Foster City. — 2004. — 1254 p.

34. Bassett J.H.D., Williams G.R. // Trends Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 14. — P.356-364.

35. Changes in fluoride sensitivity during in vitro senescence of normal human oral cells / Satoh Rie, et al. // Anticancer Res. — 2005. — Vol. 25. № 3. — P.2085-2090.

36. Compensatory hyperparathyroidism following high fluoride ingestion — a clinico-biochemical correlation / Gupta S.K., et al. // Indian Pediatr. — 2001. — Vol. 38. — P.139-146.

37. Ding Hao-min, Liu Jun-ling, Xia Tao. Huanjing yu jiankang zazhi // J. Environ. and Health — 2005. — Vol. 22. № 4. — P.243-245.

38. Farley J.R., Wergedal J.E., Di Baylink. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells // Science. — 1983. — Vol. 222. — P.330-332.

39. Fluoride estimation in drinking water of rural areas of Salem district / T. Venkatachalam, et al. // J. Ecotoxicol. And Environ. Monit. — 2004. — Vol. 14. № 3. — P.227-230.

40. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures; A meta-analysis / D. Hagenauer, et al. // Osteoporos Int. — 2000. — Vol. 11. — P.727-738.

41. Fluorosis dental en adolescentes de tres comunidades del estado de Queretaro / S. Sached-Garcia, A.P. Pontigo-Loyola, E. Heredia-Ponce, J.A. Ugalde-Arellano // Rev. mex. Pediatr. — 2004. — Vol. 71. № 1. — P.5-9.

42. Guo Xiao-ying, Chen Ai-li, Sun Gui-fan. Zhongguo yike daxue xuebao // J. China. Med. Univ. — 2005. Vol. 34. № 4. — P.321-322.

43. Han Feng, Wang Yun-cun, Li Zheng-guan. Zhongguo difangbingxue zazhi // Chin. J. Endemiology. — 2006. — Vol. 25. № 2. — P.201-203.

44. Harper's Illustrated Biochemistry, 26th ed. / R.K. Murray, D.K. Granner, P.A. Mayes, V.W. Rodwell. — Boston, N.Y. et al., USA: McGraw Hill, 2003. — 693 p.

45. Ji Hai-lian, Xiang Zhen. Huanjing yu jiankang. Zazhi // J. Environ. and Health. — 2002. — Vol. 19. № 3. — C.216-217.

46. Lu Xuan-ting, Zhang Suo-cheng, Zhang Jun-long. Zhongguo difangbingxue zazhi // Chin. J. Endemiology. — 2004. — Vol. 23. № 1. — P.53-54.

47. Machoy-Mokrzynska A., Borowiak K.S. Fluoride and zinc distribution in selected rats tissues after supplementation of feed milk proteins and inhalation exposure to ammonium fluoride // Acta toxicol. — 2003. — Vol. 11. № 2. — P.119-124.

48. Meggs W.J. Fluoride poisoning at a toothpaste factory // J. Toxicol. Clin. Toxicol. — 2004. — Vol. 42. № 3-4. — P.482.

49. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis / A. Cranney, et al. // Endocr Rev. — 2002. — Vol. 23. — P.570-578.

50. Miura M., Tanaka K., Komatsu Y., et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2002. — Vol. 291. — P.987-994.

51. Potts J.T. Parathyroid hormone: Past and present // J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 187. — P.311-325.

52. Pushpalatha T., Srinivas M., Sreenivasula P. Reddy Exposure to high fluoride concentration in drinking water will affect spermatogenesis and steroidogenesis in male albino rats // Biometals. — 2005. — Vol. 18. № 3. — P.207-212.

53. Stezenie magnezu, wapnia i fosforu w surowicy krwi szczurow po zatruciu ostrym i przewlekly, fluorkiem sodu / Grucka-Mamozar Ewa, et al. // Bromatol. i chem. toksykol. — 2004. — Vol. 37. № 1. — P.53-57.

54. Wang Shou-ying, Xi Jing-zhuan, Li Fu-cheng. Xinxiaqing yixueyuan xuebao // J. Xinxiang Med. Coll. — 2005. — Vol. 22. № 3. — P.198-199.

55. Weisheng yanjiu / Jiang Chun-xia, Fan Qing-tang, Cheng Xue-min, Cui Liu-xin // J. Hyg. Res. — 2005. Vol. 34. № 1. — P.32-34.

56. Wong M.H., Fung K.F., Carr H.P. Aluminium and fluoride contents of tea, with emphasis on brick tea and their health implications // Toxicol. Lett. — 2003. — Vol. 137. № 1-2. — P.111-120.

57. Wang Shou-li, et al. Zhongguo difangbingxue zazhi // Chin. J. Endemiology. — 2004. — Vol. 23. № 6. — P.546-548.

58. Zhongguo difangbingxue zazhi / Cheng Xue-min, et al. // Chin. J. Endemiology. — 2005. — Vol. 24. № 2. — P.149-151.

Адрес для переписки: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, ИГМУ, Шалина Тамара Исаильевна — к.м.н., доц., зав. кафедрой, Васильева Людмила Сергеевна — д.б.н., профессор, зав. кафедрой.

© ДАВЫДОВА А.В. - 2009

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ: БОЛЕЗНЬ ГОШЕ

А.В. Давыдова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. – д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. Болезнь Гоше представляет собой болезнь накопления липидов, характеризующуюся отложением глюкоцереброзида в клетках моноцитарно-макрофагальной системы. Развивается в результате генетического дефекта специфической лизосомальной гидролазы (глюкоцереброзидазы). Для болезни Гоше характерна фенотипическая гетерогенность, тяжесть заболевания крайне варьирует. Традиционно выделяют три клинических типа болезни Гоше, все они наследуются по аутосомно-рецессивному типу. В обзоре литературы представлены современные данные по этиопатогенезу, клиническим особенностям, принципам диагностики и лечения болезни Гоше.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления, болезнь Гоше, дефицит глюкоцереброзидазы, гепатоспленомегалия, гиперспленизм.

LYSOSOMAL STORAGE DISORDERS: GAUCHER'S DISEASE

A. V. Davydova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. Gaucher disease is a lipid storage disease characterized by the deposition of glucocerebroside in cells of the macrophage-monocyte system. The disorder results from the deficiency of a specific lysosomal hydrolase, glucocerebrosidase. The disease is characterized by phenotypical heterogeneity. The severity is extremely variable. Gaucher disease has traditionally been divided into the following 3 clinical subtypes. All forms of Gaucher disease are autosomal recessively inherited. In the review the modern data on etiopathogenesis, clinical features, principles of diagnostics and treatment of Gaucher disease are submitted.

Key words: lysosomal storage disorders, Gaucher's disease, glucocerebrosidase deficiency, hepatosplenomegaly, hypersplenism.

Болезнь Гоше является наиболее часто встречающимся видом т.н. лизосомных болезней накопления (ЛБН) – обширного класса наследственных болезней обмена веществ, который включает около 40 нозологических форм. Молекулярные механизмы этиопатогенеза ЛБН сходны. Все они обусловлены генетическими изменениями лизосомных ферментов, контролирующих процесс внутриклеточного расщепления таких макромолекул, как гликозаминогликаны, гликолипиды, гликопротеины. Вследствие дефектности ферментов внутри лизосом возникает неадекватное накопление субстрата (что и обуславливает другое название этой группы заболеваний – болезни накопления), которое приводит к нарушениям функции клеток различных тканей организма и, как следствие, к появлению клинических симптомов тяжелого прогрессирующего заболевания с поражением многих органов и систем [4,12,26,40].

Как правило, активность лизосомальных ферментов у больных не превышает 10-20% от нормы, хотя нет прямой корреляции между уровнем активности ущербного фермента и тяжестью клинических проявлений. В зависимости от характеристики субстрата и поврежденных ферментов строится основная классификация ЛБН, в соответствии с которой выделяют:

- мукополисахаридозы (синдром Гурлера – тип I Н, синдром Шейе – тип I S, синдром Хантера – тип II, синдром Сан-Филиппо – тип III А, III В, III С, III D, синдром Моркио – тип IV А, IV В, синдром Морото-Лами – тип VI, синдром Слая – тип VII);

- сфинголипидозы (ганглиозидоз GM₁, болезнь Гоше, ганглиозидоз GM₂ (Тей-Сакса), метахроматическая лейкоцистозия, болезнь Крабе, болезнь Фарбера, болезнь Шиндлера, болезнь Фабри, болезнь Нимана-Пика А, В, С);
- муколипидозы, гликопротеинозы и другие ЛБН (болезнь Вольмана, цероидный липофусциноз, муколипидоз I типа (сиалидоз), муколипидоз II типа, муколипидоз III типа (псевдо Гурлер), маннозидоз) [2,14,26,40].

Отличительной чертой всех ЛБН является их чрезвычайно высокая клиническая гетерогенность, обусловленная, в частности, многообразием вызывающих эти болезни генетических мутаций [1,40].

Все вышесказанное в полной мере относится и к болезни Гоше (БГ), заболеванию из группы сфинголипидозов, в основе патогенеза которого лежит дефицит фермента глюкоцереброзидазы в лизосомах клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Этот фермент катализирует расщепление глюкоцереброзида – составной части остатков мембран стареющих клеток крови (лейкоцитов, эритроцитов) – на глюкозу и церамид [7,12]. В результате глюкоцереброзид накапливается в лизосомах макрофагов с образованием клеток Гоше, цитоплазма которых приобретает характерный вид «скомканной бумаги», а ядро смещается к периферии.

Эти клетки скапливаются в первую очередь в селезенке, печени, костном мозге, в далеко зашедших случаях – и в других органах (кости, легкие, почки, склеры и др.), что приводит к увеличению органов в размерах и нарушению их функции. Имеются данные, что при БГ повышен риск развития гемобластозов (миеломная болезнь) и солидных опухолей [23,50].

Впервые БГ была описана в 1882 г. французским студентом-медиком Филиппом Шарлем Эрнестом Гоше (P.C.E. Gaucher) у больного с увеличенными печенью и селезенкой [25]. В 1905 г. доктор N.E. Brill ввел понятие болезни Гоше.

БГ имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Ген глюкоцереброзидазы локализован на длинном плече хромосомы 1 (регион 1q21q31) [52]. Описано более 200 типов различных мутаций, идентифицированных у пациентов с БГ. Наиболее часто встречающиеся мутации: N370S, L444P, IVS2+1, 84GG [36,56]. Для БГ, как и для большинства ЛБН, четкой корреляции между генотипом и фенотипом не установлено. Так, описаны формы с ранним развитием тяжелой симптоматики и летальным исходом в течение первых 2 лет жизни, наряду со случайной диагностикой БГ у лиц 70-80 лет, которые в течение всей жизни не имели никаких клинических проявлений болезни [46]. Имеющиеся данные о том, что гомозиготность по мутации N370S связана с мягким вариантом болезни [8,13,21], не могут быть приняты безоговорочно, так как этот генотип может встречаться как при мягкой, практически бессимптомной форме болезни, так и при тяжелой клинической картине заболевания в зависимости от этнической принадлежности больных [26].

Хотя БГ является панэтническим заболеванием и описана у представителей многих национальностей, частота ее встречаемости в нееврейской популяции составляет 1:40000 – 1:60000, в то время как у евреев Ашкенази – 1:450. Данные по частоте гетерозиготного носительства в нееврейской популяции варьируют от 1:100 до 1:855, в США гетерозиготные носители составляют 0,6-0,7% популяции. Среди евреев Ашкенази гетерозиготное носительство встречается с частотой 1:15, что составляет 6% популяции [24,47]. Имеются расчетные данные, свидетельствующие о том, что 60% евреев Ашкенази гомозиготны по N370S мутации, однако клинические проявления у них настолько легко выражены или вовсе отсутствуют, что у большинства из них болезнь не диагностируется [42]. В связи с аутосомным наследованием частота встречаемости БГ не зависит от пола.

Наиболее ранним клиническим проявлением БГ является безболезненная спленомегалия, так как именно в селезенке клетки Гоше скапливаются в первую очередь. Если в норме объем селезенки находится в пределах 55 см³, то у пациентов, страдающих БГ, он составляет 1.500-3.000 см³, в отдельных случаях – до 10.000 см³ и более. В самых тяжелых случаях вес селезенки может достигать 20-25% от веса тела пациента [34]. С течением времени у большинства больных на фоне спленомегалии развивается гиперспленизм (панцитопения), клинически проявляющийся анемическим, геморрагическим синдромами, снижением иммунологической резистентности организма [24].

Крайне выраженная спленомегалия, когда нижний полюс селезенки находится в малом тазу, характерна для детей. Быстро прогрессирующая спленомегалия у взрослых с БГ должна настораживать в отношении сочетания с другими заболеваниями, способными уско-

рять обмен глюкоцереброзида (гемобластозы, иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия) [6,13,29,57].

При более чем 20-кратной спленомегалии в селезенке, как правило, находят старые инфаркты. В большинстве случаев инфаркты селезенки бессимптомны, за исключением их подкапсульной локализации. Описаны также подкапсульные кровоизлияния [30,34].

Безболезненное увеличение печени и ее дисфункция при БГ являются обычными для всех типов болезни, в биохимических анализах возможно незначительное увеличение маркеров цитолиза и холестаза. Объем печени, как правило, в 1,5-2 раза больше нормы, но в тяжелых случаях может увеличиваться в 10 раз. Содержание глюкоцереброзида в печени превышает норму в 23-389 раз [5,37,42].

При биопсии печени в синусоидах определяются перегруженные глюкоцереброзидом клетки Гоше, однако в самих гепатоцитах его отложений не определяется. Возможно, это связано с тем, что глюкоцереброзид из гепатоцитов выделяется в желчь, а также тем, что он уже был предварительно поглощен мононуклеарными фагоцитами (макрофагами) [37]. Лишь в далеко зашедших стадиях вследствие выраженного сдавливания клетками Гоше печеночных синусоидов возможно развитие портальной гипертензии со всеми вытекающими последствиями (асцит, кровотечения из внепеченочных portoкавалых анастомозов, шунтовая энцефалопатия т.д.). Желтуха и выраженные нарушения синтетической функции печени у пациентов с БГ являются, как правило, симптомом хронического гепатита другой этиологии, реже – декомпенсации на финальной стадии самой БГ. Желтуха с неконъюгированной гипербилирубинемией может свидетельствовать о развитии гемолиза.

Гематологические проявления БГ связаны, в первую очередь, с цитопенией. Причиной носовых, десневых кровотечений, обильных менструаций, синяков по передней поверхности голеней, петехиальных высыпаний является тромбоцитопения. Анемия вследствие повышенного разрушения эритроцитов в селезенке и геморрагического синдрома объясняет выраженную слабость у пациентов с БГ [57]. Кроме того, могут наблюдаться коагулопатии вследствие дефицита XI фактора. Однако наследственный дефицит XI фактора (гемофилия С) у евреев Ашкенази встречается довольно часто, поэтому может наблюдаться и при БГ [3,13].

Основной причиной стойкой инвалидизации при БГ является поражение скелета. Изменения в костях – следствие замещения нормальных элементов костного мозга инфильтратами клеток Гоше, нарушающих питание костной ткани, приводящих к остеопении, остеонекрозам, остеосклерозу. Костная патология наблюдается приблизительно у 75% пациентов, страдающих БГ. В первую очередь обычно поражается бедренная кость, ее дистальная часть деформируется и приобретает характерный вид «колбы Эрленмейера». Позже в процесс вовлекаются и другие трубчатые кости и позвоночник. Накопление клеток Гоше в костном веществе вызывает появление остеолитических очагов, что приводит к отеку, увеличению внутрикостного давления и острым болевым ощущениям, которые известны как «костные кризы». Последние сопровождаются лихорадкой и местными островоспалительными явлениями (отек, покраснение), напоминающими картину остеомиелита. Оперативные вмешательства в данной ситуации крайне опасны. Лечение должно быть консервативным (покой, обезболивающие препараты, наблюдение). Реже болезнь может впервые проявиться переломом кости вследствие незначительной травмы или развитием костной псевдоопухли (т.н. гошеромы) [41,53,55].

Выделяют три типа БГ:

- тип I – *нейронопатический*, характеризуется отсутствием признаков поражения нервной системы. Это наиболее частый клинический вариант БГ. Симптоматика крайне разнообразная – от бессимптом-

ных форм до тяжелого поражения органов и костей. В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренным увеличением селезенки и почти нормальным составом крови, с наличием или без поражения костей. Наиболее часто заболевание дебютирует в возрасте 30-40 лет. Чем раньше развиваются клинические проявления, тем тяжелее протекает болезнь [29,30,54];

- тип II – *острый нейронопатический*, встречается у детей раннего возраста и отличается тяжелым поражением головного мозга, больные редко доживают до 2 лет. Наряду с органомегалией и поражением скелета, у детей имеют место ери-приступы, косоглазие, гипертонус мышц, отставание в психическом и физическом развитии. Нередко эта форма БГ сочетается с врожденным ихтиозом. Прогрессирующая психомоторная дегенерация заканчивается смертью, как правило, связанной с дыхательной недостаточностью [30,44,51];

- тип III – *хронический нейронопатический*, клиника широко варьирует, но, как правило, дебют заболевания развивается в младенчестве или детстве. Кроме органомегалии и костной патологии, у детей имеются горизонтальный нистагм, глазодвигательные нарушения [30]. Нередко это является единственной неврологической симптоматикой, однако у некоторых больных развивается эпилепсия, нарушение способности к обучению или слабоумие. Подобная симптоматика наблюдается при гомозиготном состоянии по L444P аллели и описана у жителей Швеции (регион Norrbottnian) [49]. У гомозигот по D409H мутации описаны дополнительные признаки, такие как кальцификация митрального и аортального клапанов, помутнение роговицы [15].

Существует также т.н. промежуточный II-III тип БГ: у пациентов развивается тяжелая неврологическая симптоматика в младенчестве или раннем детстве, однако эти дети переживают второй год жизни, смерть наступает, как правило, в возрасте 3-7 лет [27].

Факторы, вызывающие тяжелое поражение нервной системы, у больных со II и III типами БГ до конца не идентифицированы, однако предполагается, что это связано с накоплением цитотоксических гликолипидов, гликозилфингозина в головном мозге вследствие выраженного снижения активности глюкоцереброзидазы. Однако не все так просто в этом вопросе.

На 58 ежегодной конференции Американского Общества по изучению генетики человека (ASHG), состоявшейся в ноябре 2008 г. в Филадельфии (США), были доложены результаты масштабного исследования, проводившегося в 15 медицинских центрах на 4 континентах, включавшего 5691 больного паркинсонизмом и 4898 здоровых лиц. В состав обеих групп входили как евреи Ашкенази (1167 чел.), так и неевреи. Исследовались две мутации, характерные для БГ: N370S и L444P. Согласно полученным результатам, у гетерозиготных носителей БГ риск развития болезни Паркинсона более чем в 5 раз превышает среднепопуляционный. Причем этот риск практически идентичен как у евреев Ашкенази, так и у неевреев. Возраст дебюта болезни Паркинсона у гетерозиготных носителей БГ также ниже, чем у лиц с нормальным генотипом. В группе больных паркинсонизмом среди неевреев частота встречаемости исследуемых мутаций составила 3,24%; среди евреев Ашкенази – 15,3%. В то же время у здоровых лиц частота встречаемости этих же мутаций составила 0,6% для неевреев (OR 5,56; 95%CI 3,69-8,37; p<0,0001) и 3,36% для евреев Ашкенази (OR 5,18; 95%CI 2,19-9,31; p<0,0001). Исследованные мутации предложено считать генетическими факторами риска развития болезни Паркинсона. Хотя точные механизмы связи этих двух заболеваний пока неизвестны, их расшифровка, возможно, позволит разработать раннюю, «до-симптомную», терапию паркинсонизма [38,47].

Диагностика БГ. В ОАК при БГ определяется одно-, двух- или трехростковая цитопения в зависимости от выраженности гиперспленизма.

Биохимический анализ крови позволяет обнаружить минимальное или умеренное повышение печеночных ферментов, которое встречается довольно часто даже у больных с минимальной выраженностью клинической картины. Однако наличие желтухи или признаков печеночно-клеточной недостаточности требует детального обследования печени, так как зачастую связано с сопутствующей патологией [24,43].

В поисках причин высокой клинической гетерогенности лизосомных болезней накопления обсуждается роль так называемых эпигенетических факторов, которые могут влиять на клинические проявления наследственного ферментного дефекта [7]. Одним из таких факторов является повышение активности других лизосомных гликозидаз, не связанных с первичным ферментным дефектом или иных ферментов [32].

Так, при БГ наблюдается повышенная активность в плазме крови кислой фосфатазы, ангиотензин-превращающего фермента и ферритина (при нормальном насыщении трансферрина железом). Причины данных изменений до настоящего времени остаются неизвестными. Однако наибольший интерес в этом смысле представляет чрезвычайно большое увеличение активности хитотриозидазы – фермента, секретируемого активированными макрофагами [31,32]. Активность хитотриозидазы в плазме крови при БГ, как правило, увеличивается в десятки раз в сравнении с верхним пределом активности в контрольном материале. Определение активности этого фермента в плазме крови может быть использовано в качестве дополнительного теста при диагностике БГ [24,43].

Основа диагностики БГ – определение активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови. Снижение ее активности ниже 30-15% от нормы свидетельствует о наличии заболевания [29,30]. У гетерозиготных носителей может регистрироваться как нормальный уровень фермента, так и снижение его активности до 50%. У 20% гетерозиготных носителей уровень фермента может быть таким же, что и в здоровом контроле [43]. В связи с этим для диагностики *гетерозиготного носительства* определение активности глюкоцереброзидазы в лейкоцитах периферической крови – тест ненадежный.

В этих ситуациях проводится генетическое исследование, позволяющее выявлять как больных людей, так и гетерозиготных носителей. Его проведение особенно целесообразно у евреев Ашкенази, у которых 4 основных мутации гена глюкоцереброзидазы (N370S, с.84insG, L444P, IVS2+1g>a) ассоциированы с подавляющим большинством случаев болезни. Вид мутации имеет некоторую, хотя и ограниченную, прогностическую ценность [52]. Однако сложность и высокая стоимость этого исследования лимитируют его использование научными целями и редкими случаями трудной диагностики БГ.

Морфологическое исследование костного мозга позволяет выявить характерные диагностические элементы – клетки Гоше, и одновременно исключить диагноз другого (опухолового) заболевания системы крови. Исследование костного мозга проводится в момент диагностики. Проводить повторные пункции и биопсии костного мозга при установленном диагнозе БГ нецелесообразно [29,30,43].

Рентгенография костей скелета необходима для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Более чувствительными методами диагностики поражения костей являются денситометрия (оценка плотности кости) и магнитно-резонансная томография (МРТ), которые позволяют выявить поражение костей на ранних стадиях, не доступных выявлению рентгенографией [53].

Таким образом, БГ следует предположить у пациента с необъяснимым увеличением селезенки и печени, цитопенией и симптомами поражения костей (боли, переломы и/или изменения на рентгенограммах костей). Дальнейшее подтверждение диагноза базируется

на получении результатов морфологического исследования костного мозга (обнаружение клеток Гоше) и проведении энзимодиагностики (глюкоцереброзидаза, хитотриозидазы).

Дифференцировать 1 тип БГ в зависимости от вида манифестации необходимо с разнообразными экзогенными и наследственными заболеваниями, сопровождающимися органомегалией, острыми болями в костях, кровоточивостью (вирусный гепатит, остеомиелит, костный туберкулез, гемофилии, сфинголипидозы). При диагностике 2 и 3 типов БГ необходимо исключить все инфантильные формы сфинголипидозов с гепатоспленомегалией (болезнь Ниман-Пика, типы А, С), GM₁-ганглиозидоз, галактосиалидоз, болезнь Вольмана, болезнь Фарбера (атипичные формы), а также врожденную окуломоторную апраксию [30,48].

Лечение БГ заключается в назначении заместительной терапии имиглюцеразой (препарат Церезим) – ферментом, полученным с помощью генно-инженерных технологий. Под действием имиглюцеразы происходит гидролиз глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Лечение имиглюцеразой должно обязательно осуществляться пожизненно. Прекращение лечения приводит к возобновлению клинических проявлений болезни, таких как органомегалия, нарушение роста и полового созревания у детей, патология скелета, резкое усугубление цитопении. При возобновлении терапии описанные явления уже не подвергаются столь впечатляющему обратному развитию, как при первичной терапии [20].

Цели лечения БГ у детей: нормализация умственного, духовного и физического развития ребенка; восстановление работоспособности и подвижности; профилактика инвалидности; профилактика костных осложнений; устранение боли; уменьшение выраженности гепатоспленомегалии; нормализация показателей крови. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) должна быть начата сразу после установления точного диагноза, поскольку у детей с БГ имеется высокий риск развития необратимых осложнений [9,10,16,17].

Терапия БГ у взрослых проводится при наличии следующих показаний [11]:

- поражение костей, за исключением остеопении или

- наличие по крайней мере 2 из следующих симптомов: снижение концентрации гемоглобина менее 115 г/л у женщин и менее 125 г/л у мужчин; снижение количества тромбоцитов менее 120×10^9 /л; увеличение размеров печени более чем в 1,25 раз от нормы; увеличение размеров селезенки более чем в 5 раз от нормы; ухудшение качества жизни.

Предсимптомная терапия церезимом, учитывая высокую стоимость лечения и отсутствие корреляции между генотипом и выраженностью клинических проявлений, не показана. Подбор дозы должен производиться на индивидуальной основе. Имиглюцераза вводится каждые 2 недели путем внутривенной инфузии медленно [17,18].

В результате проведения энзимотерапии у пациентов с БГ уже через 6 месяцев уменьшается органомегалия и проявления гиперспленизма; наблюдается регресс патологических изменений пораженных органов и восстановление их функций; улучшение показателей физического развития у детей; снижение количества интеркуррентных заболеваний; снижение частоты и тяжести костных кризов; улучшение качества жизни. Стабилизация костной патологии достигается через 1-2 года и более от начала лечения [33,41].

Терапия препаратами глюкоцереброзидазы стала возможной с 1991 г. [28]. До этого времени основой лечения БГ являлась спленэктомия, в результате которой несколько улучшались показатели периферической крови. В настоящее время спленэктомия при БГ считается недопустимой, так как селезенка – наиболее подходящий резервуар для хранения «неутилизированных

отходов». После удаления селезенки в качестве «складских помещений» используются органы, гораздо менее приспособлены для «хранения отходов» – печень, кости, легкие, что влечет за собой нарушение их функции и необратимые последствия: развитие цирроза печени, деформацию костей и суставов, фиброз легких и тяжелую легочно-сердечную недостаточность [34].

На сегодняшний день по всему миру около 4000 пациентов с БГ получают специфическую энзимотерапию [20]. Заместительная ферментная терапия БГ – исключительно дорогостоящее лечение, которое во всех развитых странах мира обеспечивается специальными государственными программами, пациенты получают лечение бесплатно. В Российской Федерации бесплатная заместительная ферментная терапия БГ стала доступной с 2006 года.

У 6-7% больных развивается непереносимость энзимотерапии, которую в большинстве случаев удается купировать предварительным введением антигистаминных препаратов и/или ГКС. Однако у 10-15% больных терапия оказывается неэффективной вследствие образования специфических антител класса IgG к имиглюцеразе. При невозможности использования имиглюцеразы возможен еще один путь лечения БГ: уменьшение выработки субстрата (собственно глюкоцереброзида) путем ингибирования фермента глюкоцерамидсинтеказы. Препарат называется Миглустат (Zaveska), принимается per os. На фоне его приема описано уменьшение размеров печени и селезенки, уменьшение явлений гиперспленизма (повышение гемоглобина и количества тромбоцитов) [19,22,39,45]. Однако препарат был разрешен к применению только в 2003 г., поэтому длительных наблюдений по его эффективности и безопасности пока нет.

В настоящее время ведутся активные исследования в области генной инженерии. Предполагается, что генная терапия будет связана с введением нормальных генов глюкоцереброзидазы в клетки больного. В идеале эти клетки будут в дальнейшем производить достаточное количество собственной глюкоцереброзидазы, что, по

сути, будет означать излечение от БГ [29].

Прогноз при БГ I типа 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 (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных с циррозом печени и портальной гипертензией; дыхательная недостаточность у больных с поражением легких и т.д.) [34].

Таким образом, на сегодняшний день БГ занимает среди лизосомных болезней накопления особое положение модельной системы, в соответствии с которой должно развиваться исследование всех других нозологических форм этого обширного класса. Для этой патологии установлен первичный биохимический дефект, исследована структура нормального белка и нормального гена, разработан и внедрен в практику метод ферментозаместительной терапии. В настоящее время за рубежом получают специфическое лечение больные с болезнями Фабри, мукополисахаридозом I и II типов, в стадии клинических испытаний находятся аналогичные методы коррекции болезни Помпе, ведутся исследования по возможности использования для этой цели генной терапии [35].

Расчетное количество больных с БГ в Иркутской области – 30-50 человек. В настоящее время диагноз установлен лишь у двоих взрослых и одного ребенка (описание двух случаев представлено в соответствующем разделе данного журнала). А это означает, что многие больные не выявлены или наблюдаются и получают терапию по поводу других заболеваний. Клетки Гоше продолжают разрушать их организм, хотя в настоящее время, благодаря успехам современной медицины, эффективное лечение БГ и других наследственных болезней становится реальностью, уменьшает боль и страдания людей, дарит ранее безнадежным пациентам надежду на полноценную жизнь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейер Е.М., Букина Т.М., Цветкова И.В. Биохимическая и генетическая диагностика болезни Гоше и фенотипическая гетерогенность заболевания // Вopr. мед. химии. – 2000. – № 5. – С.9-12.
2. Горovenko Н.Г. Лизосомные болезни: у пациентов появилось надежда // Medicus Amicus. – 2006 (электронная версия). – <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x864-3i-10-13gx1>
3. Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – С.189-190.
4. Ольхович Н.В. Лизосомные болезни накопления // Здоровье Украины. – 2003. – № 68 (электронная версия). – <http://www.health-ua.org/article/health/150.html>
5. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина, 1993. – С.375-377.
6. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. – В 3 т. – Т. 2. – М.: Нью-Диамед, 2003. – С.202-205.
7. Aerts J.M., van Weely S., Broot R., et al. Pathogenesis of lysosomal storage disorders as illustrated by Gaucher disease // J. Inher. Metab. Dis. – 1993. – Vol. 16. № 2. – P.288-291.
8. Amato D., Stachiw T., Clarke J.T., et al. Gaucher disease: variability in phenotype among siblings // J. Inher. Metab. Dis. – 2004. – Vol. 27. № 5. – P.659-669.
9. Andersson H.C., Charrow J., Kaplan P., et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease // Genet. Med. – 2005. – Vol. 7. № 2. – P.105-110.
10. Andersson H.C. Enzyme replacement therapy normalizes growth in pediatric Gaucher disease // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122. – P.1182-1190.
11. Barton N.W., Brady R.O., Dambrosia J.M., et al.

Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 324. № 21. – P.1464-1470.

12. Beutler E., Grabowski G.A., Sriver C.R., et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease // McGraw-Hill, New York, 2001. – P.3635-3668.

13. Beutler E., Gelbart T., Scott C.R. Hematologically important mutations: Gaucher disease // Blood Cells Mol. Dis. – 2005. – Vol. 35. № 3. – P.355-364.

14. Beutler E. Lysosomal storage diseases: natural history and ethical and economic aspects // Mol. Genet. Metab. – 2006. – Vol. 88. № 3. – P.208-215.

15. Bohlega S., Kambouris M., Shahid M., et al. Gaucher disease with oculomotor apraxia and cardiovascular calcification (Gaucher type IIIC) // Neurology. – 2000. – Vol. 54. № 1. – P.261-263.

16. Brunel-Guitton C., Rivard G.E., Galipeau J., et al. Enzyme replacement therapy in pediatric patients with Gaucher disease: what should we use as maintenance dosage? // Mol. Genet. Metab. – 2009. – Vol. 96. № 2. – P.73-76.

17. Charrow J., Andersson H.C., Kaplan P., et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations // J. Pediatr. – 2004. – Vol. 144. № 1. – P.112-120.

18. Charrow J. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease // Expert Opin. Biol. Ther. – 2009. – Vol. 9. № 1. – P.121-131.

19. Cox T.M., Aerts J.M., Andria G., et al. The role of the iminosugar N-butyldeoxynojirimycin (miglustat) in the management of type I (non-neuronopathic) Gaucher disease: a position statement // J. Inher. Metab. Dis. – 2003. – Vol. 26. № 6. – P.513-526.

20. Drelichman G. Treatment interruption in Gaucher

- disease can cause irreversible complications // *J. Pediatr.* – 2007. – Vol. 151. – P.197-201.
21. Fairley C., Zimran A., Phillips M., et al. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry // *J. Inher. Metab. Dis.* – 2008. – Vol. 31. № 6. – P.738-744.
22. Ficioglu C. Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type I // *Ther. Clin. Risk. Manag.* – 2008. – Vol. 4. № 2. – P.425-431.
23. de Frost M., vom Dahl S., Weverling G.J., et al. Increased incidence of cancer in adults Gaucher disease in Western Europe // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2006. – Vol. 36. – P.53-58.
24. Futerman A.H., Zimran A. Gaucher Disease. – CRC Press, Boca Raton, FL., 2006.
25. Gaucher P.C.E. De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie / *Faculté de Médecine de Paris, Paris, France, 1882.*
26. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1995. – Vol. 1270. № 1-2. – P.103-136.
27. Goker-Alpan O., Schiffmann R., Park J.K., et al. Phenotypic continuum in neuronopathic Gaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3 // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 143. № 2. – P.273-276.
28. Grabowski G.A., Leslie N., Wenstrup R. Enzyme therapy for Gaucher disease: the first 5 years // *Blood Rev.* – 1998. – Vol. 12. № 2. – P.115-133.
29. Grabowski G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. № 9645. – P.1263-1271.
30. Guggenbuhl P., Grosbois B., Chalus G. Gaucher disease: review // *Joint Bone Spine.* – 2008. – Vol. 75. № 2. – P.116-124.
31. Guo Y., He W., Boer A.M., et al. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders // *J. Inher. Metab. Dis.* – 1995. – Vol. 18. № 6. – P.717-722.
32. Hollak C.E., van Weely S., van Oers M.H.J., et al. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 93. № 3. – P.1288-1292.
33. Itzchaki M., Lebel E., Dweck A., et al. Orthopedic considerations in Gaucher disease since the advent of enzyme replacement therapy // *Acta Orthop. Scand.* – 2004. – Vol. 75, № 6. – P.641-653.
34. Jmoudiak M., Futerman A.H. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 129. № 2. – P.178-188.
35. Kacher Y., Brumshtein B., Boldin-Adamsky S., et al. Acid beta-glucosidase: insights from structural analysis and relevance to Gaucher disease therapy // *Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 389. № 11. – P.1361-1369.
36. Koprivica V., Stone D.L., Park J.K., et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease // *Am. J. Hum. Genet.* – 2000. – Vol. 66. № 6. – P.1777-1786.
37. Lachmann R.H., Wight D.G., Lomas D.J., et al. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features // *Q.J. Med.* – 2000. – Vol. 93. – P.237-244.
38. Lwin A., Orvisky E., Goker-Alpan O., et al. Glucocerebrosidase mutations in subjects with parkinsonism // *Mol. Genet. Metab.* – 2004. – Vol. 81, № 1. – P.70-73.
39. McEachern K.A., Fung J., Komarnitsky S., et al. A specific and potent inhibitor of glucosylceramide synthase for substrate inhibition therapy of Gaucher disease // *Mol. Genet. Metab.* – 2007. – Vol. 91, № 3. – P.259-267.
40. Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., et al. Prevalence of lysosomal storage disorders // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281. – P.249-254.
41. Mikosch P., Reed M., Baker R., et al. Changes of bone metabolism in seven patients with Gaucher disease treated consecutively with imiglucerase and miglustat // *Calcif. Tissue Int.* – 2008. – Vol. 83, № 1. – P.43-54.
42. Mistry P.K., Abrahamov A. A practical approach to diagnosis and management of Gaucher's disease // *Baillieres Clin. Haematol.* – 1997. – Vol. 10. № 4. – P.817-838.
43. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. Gaucher disease. Current issues in diagnosis and treatment // *JAMA.* – 1996. – Vol. 275. № 7. – P.548-553.
44. Park J.K., Orvisky E., Tayebi N., et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup // *Pediatr. Res.* – 2003. – Vol. 53. № 3. – P.387-395.
45. Pastores G.M., Elstein D., Hrebycek M., et al. Effect of miglustat on bone disease in adults with type 1 Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29. № 8. – P.1645-1654.
46. Sibille A., Eng C.M., Kim S.J., et al. Phenotype/genotype correlations in Gaucher disease type I: clinical and therapeutic implications // *Am. J. Hum. Genet.* – 1993. – Vol. 52. № 6. – P.1094-1101.
47. Sidransky E. Gaucher disease mutation carriers at higher risk for Parkinson's disease // *American Society of Human Genetics (ASHG) 58th Annual Meeting, November 19, 2008. – Philadelphia (Pennsylvania, USA). – Abstract № 89.*
48. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a "simple" disorder // *Mol. Genet. Metab.* – 2004. – Vol. 83. № 1-2. – P.6-15.
49. Svennerholm L., Erikson A., Groth C.G., et al. Norrbottnian type of Gaucher disease - clinical, biochemical and molecular biology aspects: successful treatment with bone marrow transplantation // *Dev. Neurosci.* – 1991. – Vol. 13. № 4-5. – P.345-351.
50. Taddei T.H., Kacena K.A., Yang M., et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients // *Am. J. Hematol.* – 2009. – Vol. 84. № 4. – P.208-214.
51. Tayebi N., Stone D.L., Sidransky E. Type 2 gaucher disease: an expanding phenotype // *Mol. Genet. Metab.* – 1999. – Vol. 68. № 2. – P.209-219.
52. Tayebi N., Stubblefield B.K., Park J.K., et al. Reciprocal and nonreciprocal recombination at the glucocerebrosidase gene region: implications for complexity in Gaucher disease // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 72. № 3. – P.519-534.
53. vom Dahl S., Poll L., Di Rocco M., et al. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients // *Current Med. Research and Opinion.* – 2006. – Vol. 22. № 6. – P.1045-1064.
54. Weinreb N.J., Aggio M.C., Andersson H.C., et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients // *Semin. Hematol.* – 2004. – Vol. 41. – P.15-22.
55. Wenstrup R.J., Roca-Espiau M., Weinreb N.J., et al. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review // *Br. J. Radiol.* – 2002. – Vol. 75. – P.2-12.
56. Yassin N.A., Muwakkit S.A., Ibrahim A.O., et al. A novel genotype c.1228C>G/c.1448C-1498C (L371V/RecNcII) in a 3-year-old child with type 1 Gaucher disease // *J. Appl. Genet.* – 2008. – Vol. 49. № 4. – P.421-424.
57. Zimran A., Altarescu G., Rudensky B., et al. Survey of hematological aspects of Gaucher disease // *Hematology.* – 2005. – Vol. 10. № 2. – P.151-156.