

От редакции

Предлагаемый протокол разработан специалистами ведущих центров, где наблюдаются пациенты с болезнью Гоше, и представлен для ознакомления с данной патологией гематологов и онкологов, так как типичные проявления этой наследственной ферментопатии (цитопении, гепато- и спленомегалия, поражение костей) неспецифичны и требуют проведения дифференциальной диагностики со многими онкогематологическими заболеваниями.

Современная лабораторная диагностика болезни Гоше хорошо отработана, а заместительная ферментная терапия (ЗФТ) кардинально изменила тактику ведения больных и прогноз заболевания. Своевременное назначение лечения предотвращает развитие болезни или приводит к регрессу многих (но не всех) клинических проявлений. С 2008 г. ЗФТ предоставляется государством бесплатно в рамках программы «семи нозологий».

Дефицит информации, касающейся диагностики и лечения болезни Гоше, нередко является причиной диагностических ошибок и позднего начала ЗФТ, что компрометирует ее эффективность.

Предложения и вопросы по публикуемому материалу направлять **Лукиной Елене Алексеевне** по адресу:

125167, Москва, Новый Зыковский пр., 4

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАМН

Тел/факс. 612-09-23

E-mail: lukina@blood.ru

ПРОТОКОЛ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ: Москва, 2009 г.

Е.А. Лукина¹, О.С. Гундобина², Е.Ю. Захарова³, Н.А. Финогенова⁴, Л.Я. Фетисова⁵

¹Гематологический научный центр РАМН; ²ГУ Научный центр здоровья детей РАМН; ³Лаборатория наследственных болезней и обмена; ⁴Федеральный научно-клинический центр гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России; ⁵Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ:**ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И МОНИТОРИНГ**

Болезнь Гоше (МКБ 10 — E75.5) — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности β -глюкоцереброзидазы — лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма. Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 г. Р.С.Е. Gaucher, который идентифицировал патоморфичные для данного заболевания клетки — макрофаги, накапливающие липиды, позднее названные клетками Гоше.

Эпидемиология

Болезнь Гоше встречается с частотой от 1:40 000 до 1:60 000 у представителей всех этнических групп; в популяции евреев ашкенази частота заболевания достигает 1:450.

Этиология и патогенез

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализуемого в регионе q21 на 1-й хромосоме. Присутствие 2 мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) ассоциируется со снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению не утилизи-

рованных липидов в цитоплазме макрофагов. Следствием функциональной перегрузки макрофагов являются: 1) образование характерных клеток Гоше, имеющих размеры от 20 до 100 мкм, небольшое, смещенное к периферии ядро с плотным хроматином и обильную цитоплазму с типичным — «сморщенным» или полосатым — видом; 2) аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного числа макрофагов, что проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других органов; 3) нарушение многих физиологических функций макрофагов, в том числе регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы.

Классификация

В соответствии с наличием и особенностями вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) выделяют 3 типа болезни Гоше:

- тип I — характеризуется отсутствием неврологических проявлений;
- тип II (острый нейронпатический) — 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 нейронопатический) — объединяет более разнородную группу больных, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

Клинические признаки и симптомы

Основные клинические проявления болезни Гоше:

- спленомегалия;
- гепатомегалия;
- цитопении;
- поражение костей.

Спленомегалия — увеличение объема селезенки свыше нормального, который составляет 0,2% от массы тела в килограммах. Размеры селезенки могут варьировать от 5 до 80-кратного увеличения по сравнению с нормой.

Гепатомегалия — увеличение объема печени в >1,25 раза свыше нормального, который составляет 2,5% от массы тела в килограммах. Объем печени обычно увеличивается в 2—4 раза. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) могут выявляться очаговые поражения печени, которые, предположительно, являются следствием ишемии и фиброза в этих зонах. Функция печени, как правило, не страдает, однако у 30—50% больных отмечается небольшое повышение сывороточных трансаминаз, обычно до 2 норм, изредка — до 7—8 норм.

Тромбоцитопения проявляется спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек или длительными кровотечениями после малых оперативных вмешательств. Позднее развиваются *анемия и нейтропения*.

Поражение костей варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей («колбы Эрленмейера») до тяжелейшего остеопороза и ишемических (аваскулярных) некрозов с развитием вторичных остеоартрозов и необратимых ортопедических дефектов, требующих оперативного лечения (эндопротезирования суставов). Поражение костей может проявляться хроническими болями, патологическими переломами или рецидивирующими «костными кризами» — эпизодами сильнейших оссалгий, сопровождающихся лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), имитирующими картину остеомиелита. В тяжелых случаях наблюдается разрушение тел позвонков с последующими компрессионными переломами и образованием углового горба.

Симптомы поражения ЦНС присутствуют только при нейронопатических типах болезни Гоше у детей (типы II и III) и могут включать глазодвигательную апраксию или сходящееся косоглазие, атаксию, потерю интеллекта, нарушения чувствительности.

Поражение легких встречается у 1—2% больных, преимущественно спленэктомированных,

и проявляется как интерстициальное поражение легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии.

Тип I является наиболее частым клиническим вариантом 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: на одном конце «бессимптомные» пациенты (10—25% всех больных), на другом — больные с тяжелым течением: массивной гепато- и спленомегалией, глубокой анемией и тромбоцитопенией, выраженным истощением и развитием тяжелых, жизненно опасных осложнений (геморрагии, инфаркты селезенки, деструкция костей). В промежутке между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальным составом крови, с наличием или без поражения костей. У детей наблюдается отставание в физическом и половом развитии; характерна своеобразная гиперпигментация кожных покровов в области коленных и локтевых суставов.

При болезни Гоше II типа основные симптомы появляются в первые 6 мес жизни. На ранних стадиях заболевания отмечаются мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность с характерной ретракцией шеи и сгибанием конечностей, глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазм и дисфагия. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящие к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательного центра головного мозга. На поздних стадиях развиваются тонико-клонические судорожные приступы, которые обычно резистентны к противосудорожной терапии. Заболевание приводит к летальному исходу на 1—2-м году жизни ребенка.

При болезни Гоше III типа неврологические симптомы возникают позднее, как правило, в возрасте 6—15 лет. Характерным симптомом служит парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом. Могут наблюдаться миоклонические и генерализованные тонико-клонические судороги, появляются и прогрессируют экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции. Иногда отмечаются мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни пациентов с болезнью Гоше III

типа может достигать 12—17 лет, в единичных случаях — 30—40 лет.

Диагностика

Диагноз болезни Гоше следует предположить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей.

Биохимический анализ активности кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови является основой современной диагностики болезни Гоше. Диагноз подтверждается при снижении активности фермента <30% от нормального значения. Степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течения заболевания. Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, служит значительное повышение активности хитотриозидазы в сыворотке крови.

Молекулярный анализ для выявления 2 мутантных аллелей гена глюкоцереброзидазы позволяет верифицировать диагноз болезни Гоше.

Морфологическое исследование костного мозга способствует выявлению характерных диагностических элементов — многочисленных клеток Гоше и одновременно исключению диагноза гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатоспленомегалии. Изредка единичные клетки с аналогичной морфологией (гошеподобные) могут встречаться при других заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией клеток, например при хроническом миелолейкозе и лимфопролиферативных заболеваниях.

Рентгенография костей скелета необходима для выявления и оценки тяжести поражения костно-суставной системы. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных костей («колбы Эрленмейера»), очагами остеолитического, остеосклероза и остеонекроза.

Денситометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются более чувствительными методами и позволяют диагностировать поражение костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией.

УЗИ и компьютерная томография (КТ) печени и селезенки позволяют выявить их очаговые поражения и определить исходный объем органов, что необходимо для последующего контроля эффективности заместительной ферментной терапии.

Лечение

Цели лечения:

- устранение болевого синдрома, нормализация самочувствия больных;
- регресс или ослабление цитопенического синдрома;

- сокращение размеров селезенки и печени;
- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и жизненно важных внутренних органов (печень, легкие, почки).

Лечение заключается в назначении пожизненной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглуцераза, Церезим). Показаниями к началу заместительной терапии служат: детский возраст, цитопения, клинические и рентгенологические признаки поражения костей, значительная сплено- и гепатомегалия, симптомы поражения легких и других органов. У детей ЗФТ начинают в стационаре.

Содержимое каждого флакона Церезима растворяют водой для инъекций и аккуратно перемешивают, не допуская образования пузырьков. Весь приготовленный раствор собирают в одном флаконе и разводят в 0,9% растворе натрия хлорида для внутривенных (в/в) инъекций до общего объема 150—200 мл. Препарат вводится в/в капельно в течение 1,5—2 ч; частота введения — 1 раз в 14 дней. Не следует использовать Церезим одновременно с другими лекарственными средствами.

Церезим обычно хорошо переносится. Изредка отмечаются побочные реакции в виде тошноты, рвоты, диареи, головной боли, головокружений, повышения температуры тела, кожных высыпаний. Симптомы повышенной чувствительности развиваются приблизительно у 3% больных и проявляются в виде генерализованного зуда, «приливов», ангионевротического отека, одышки и бронхоспазма. Возможно появление дискомфорта, зуда, жжения, отека в месте венопункции.

У взрослых больных с I типом болезни Гоше начальная доза имиглуцеразы составляет 30 ЕД/кг на 1 введение (60 ЕД/кг/мес). Препарат вводится в/в капельно 1 раз в 2 нед. В отдельных случаях (тяжелый остеопороз с повторными патологическими переломами трубчатых костей; поражение легких с развитием легочной гипертензии или гепатопульмонального синдрома) доза имиглуцеразы может быть повышена до 60 ЕД/кг на 1 введение (120 ЕД/кг/мес). После достижения поставленных целей лечения у взрослых доза имиглуцеразы постепенно снижается до поддерживающей — 15—30 ЕД/кг/мес (пожизненно).

У детей с болезнью Гоше начальная доза имиглуцеразы составляет:

- при I типе заболевания, протекающего без поражения трубчатых костей скелета, — 30 ЕД/кг на 1 введение (60 ЕД/кг/мес);
- при I типе заболевания, протекающего с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей), — 60 ЕД/кг на 1 введение (120

ЕД/кг/мес);

- при III типе заболевания — 120 ЕД/кг на 1 введение (240 ЕД/кг/мес).

При болезни Гоше II типа ЗФТ не эффективна.

Прогноз

При болезни Гоше I типа прогноз благоприятный в случае своевременного назначения ЗФТ. 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 пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией; дыхательная недостаточность у больных с поражением легких).

Ошибки и необоснованные назначения

Проведение脾эктомии. У больных с неясной гепатоспленомегалией и цитопенией в качестве дифференциального диагноза следует рассматривать болезнь Гоше и проводить биохимический анализ активности β -глюкоцереброзидазы до принятия решения о необходимости脾эктомии.

Повторные пункции костного мозга и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки) при доказанном диагнозе болезни Гоше не нужны.

Крайне опасно *оперативное лечение «костных кризов»*, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита.

Противопоказано *назначение кортикостероидов* с целью купирования цитопенического синдрома.

Не обосновано *назначение препаратов железа* больным с развернутой картиной болезни Гоше, так как анемия в этих случаях носит характер «анемии воспаления».

Обследование пациентов с болезнью Гоше

1. Первичное обследование:

- 1) общетерапевтический сбор анамнеза и жалоб;
- 2) клинический осмотр;
- 3) лабораторные исследования;
- 4) инструментальное обследование;
- 5) дополнительные исследования — по показаниям.

1. При сборе анамнеза и жалоб обратить внимание на наличие:

- предшествующей脾эктомии (полной или частичной);
- болей в костях и суставах; давность, характер и локализацию болей, наличие в прошлом переломов костей;
- проявлений спонтанного геморрагического синдрома или геморрагических осложнений при оперативных вмешательствах;
- анемических жалоб, симптомов гиперметаболического состояния (субфебрилитет, потеря массы тела);

- семейного анамнеза (наличие脾эктомии или перечисленных выше симптомов у родных братьев и сестер).

2. Общетерапевтический осмотр включает измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков геморрагического синдрома, наличие гепатоспленомегалии, лимфаденопатии, признаков дисфункции сердца, легких, печени, органов эндокринной системы.

3. Лабораторные исследования:

- **энзимодиагностика** — определение активности кислой β -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови или в культивируемых фибробластах, полученных из биоптата кожи;
 - **молекулярный анализ** на наличие мутаций гена глюкоцереброзидазы;
 - **морфологический анализ костного мозга** (стерильная пункция и/или трепанобиопсия костного мозга), у взрослых — обязателен для исключения опухолевых и неопухолевых заболеваний системы крови; у детей — по показаниям;
 - **общий анализ крови и мочи;**
 - **биохимический анализ крови**, в том числе
 - рутинные показатели сыворотки крови: билирубин общий и прямой, трансаминазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, лактатдегидрогеназа, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, глюкоза, общий белок, альбумины, электрофорез глобулинов;
 - суррогатные маркеры активности болезни Гоше (хитотриозидаза сыворотки, ферритин сыворотки);
 - сывороточные показатели метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин);
 - сывороточные показатели содержания витамина В₁₂ и фолатов (у взрослых);
 - **исследование коагулограммы** (активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов);
 - **определение сывороточных маркеров вирусов гепатитов В и С (HBsAg и анти-HCV);**
 - **иммунохимическое исследование белков сыворотки крови** с определением иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов.
- 4. Инструментальное обследование:**
- регистрация электрокардиограммы (ЭКГ);
 - УЗИ органов брюшной полости и почек;
 - доплеровское исследование сосудов портальной системы;
 - рентгенография органов грудной клетки;
 - рентгенография бедренных костей, тазобе-

- рентгенография других отделов костно-суставной системы при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах;
- осмотр ортопеда, окулиста, невролога, гинеколога.

5. Дополнительные исследования:

- доплер-эхокардиография — у спленэктомированных больных;
- эзофагогастродуоденоскопия — при наличии соответствующих жалоб или признаков портальной гипертензии;
- рентгенография других отделов костно-суставной системы при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах;
- осмотр ортопеда, окулиста, невролога, гинеколога.

II. Исследования, необходимые для контроля за течением болезни Гоше и оценки эффективности ЗФТ (представлены в табл. 1).

1. Общепрактический осмотр (см. выше).

2. Лабораторные исследования:

- общий анализ крови и мочи;
- рутинные биохимические показатели сыворотки крови (билирубин общий и прямой, трансаминазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, лактатдегидрогеназа, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, глюкоза, общий белок, альбумины, электрофорез глобулинов);
- суррогатные маркеры активности болезни Гоше (хитотриозидаза сыворотки, ферритин сыворотки);

- сывороточные показатели метаболизма железа (железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин, трансферрин) и содержания витамина B_{12} и фолатов.

3. Инструментальное обследование:

- регистрация ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости и почек;
- рентгенография пораженных участков скелета (бедренных костей или других отделов скелета);
- МРТ бедренных костей;
- МРТ или КТ печени и селезенки с определением объемов органов ($см^3$);
- денситометрия костей скелета (стандарт — поясничные позвонки и шейка бедренной кости).

4. Дополнительные исследования — по показаниям:

- морфологический анализ костного мозга — при подозрении на развитие гемобластоза или миелодисплазии;
- исследование коагулограммы (АЧТВ, протромбин, фибриноген, агрегация тромбоцитов) — при необходимости оперативных вмешательств или наличии немотивированного геморрагического синдрома;
- определение сывороточных маркеров вирусов гепатитов В и С (HBsAg и анти-HCV) — при наличии признаков дисфункции печени;
- иммунохимическое исследование белков сыворотки крови с определением иммуноглобулинов классов G, A, M, парапротеинов, криоглобулинов — для контроля за динамикой гипергаммаглобулинемии и парапротеинемии;

Таблица 1. Схема мониторинга взрослых пациентов с болезнью Гоше

Показатель	Больные, не получающие ЗФТ	Цели лечения		Больные, получающие ЗФТ		В период изменения дозы или развития клинических осложнений
	12 мес	не достигнуты	достигнуты Каждые 3—6 мес	12 мес	12—24 мес	
Осмотр	X		X		X	X
Анализ крови	X		X		X	X
Биохимия	X		X		X	X
Хитотриозидаза	X		X		X	X
Обмен железа + B_{12}		X		X	X	X
Объем селезенки (МРТ или КТ)		X		X	X	X
Объем печени		X		X	X	X
МРТ бедренной кости		X		X	X	X
Рентгенография костей		X		X	X	X
Денситометрия костей		X		X	X	X

Таблица 2. Схема мониторинга детей с болезнью Гоше

Показатель	Больные, не получающие ЗФТ		1-й год наблюдения		Больные, получающие ЗФТ		После года наблюдения		В период изменения дозы или развития клинических осложнений	
	12 мес	1 мес	3—4 мес	Каждые 6 мес	3—4 мес	6 мес	12 мес			
Осмотр гематолога	X	X			X				X	
Анализ крови	X	X			X				X	
Биохимический анализ крови	X	X				X			X	
Хитотриозидаза	X		X			X			X	
Обмен железа + В ₁₂	X		X			X			X	
Объем селезенки (МРТ или КТ)	X		X			X			X	
Объем печени	X		X			X			X	
МРТ бедренной кости	X						X		X	
Рентгенография костей	X					X — при очагах деструкции	X		X	
Денситометрия костей	X						X — чаще по показаниям		X	

- доплер-эхокардиография — у спленэктомированных больных;
- эзофагогастродуоденоскопия — по показаниям (при наличии диспепсии или признаков портальной гипертензии);
- рентгенография других отделов костно-суставной системы при наличии болей или опорно-двигательных нарушений в этих отделах;
- осмотр ортопеда, окулиста, невропатолога, гинеколога.

Особенности мониторинга болезни Гоше у детей

Контроль течения болезни Гоше у детей проводится в соответствии с рекомендациями, разработанными Объединенной международной группой по изучению болезни Гоше (ICGG).

Клинический осмотр педиатром 1 раз в 14 дней — перед каждым введением Церезима.

Мониторинг детей с болезнью Гоше на фоне ЗФТ представлен в табл. 2.

Рекомендуемая литература

1. Краснополяская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М., 2005. с. 20—2.
2. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. Т. 2. М.: Ньюдиамед, 2003. с. 202—5.
3. 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.
4. Di Rocco M., Giona F., Carubbi F.

- et al. A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. Haematologica 2008;93: 1211—8.
5. Gaucher disease. Ed. A.H. Futerman and A. Zimran, 2007. Taylor & Francis Group, LLC.
6. Lee R.E. The pathology of Gaucher disease. Prog Clin Biol Res 1982;95: 177—217.
7. Mistry P.K. Gaucher disease: a model

- for modern management of a genetic disease. J Hepatol 1999;30:1—5.
8. Poll L.W, Terk M.R. Skeletal aspects of Gaucher disease. Br J Radiol 2002;75(Suppl 1):1—42.
9. Zimran A., Kay A., Beutler E. et al. Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 53 patients. Medicine 1992;71:337—53.
10. Weinreb N.J. Type I Gaucher disease in elderly patients. Gaucher Clin Perspect 1999;7(2):1—8.