

# *Болезнь Гоше*

Год издания 2012

**Библиография Болезнь Гоше [Электронный ресурс] / Лукин Е.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012.  
- (Серия "Практические руководства"). -**

**<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785904090777.html>**

**Авторы Лукин Е.А.**

**Издательство ГЭОТАР-Медиа**

**Прототип Электронное издание на основе: Болезнь Гоше. Лукина Е.А. 2012. - 64 с. (Серия  
"Практические руководства") - ISBN 978-5-904090-77-7.**

#### **Аннотация**

Болезнь Гоше относится к системным заболеваниям неопухолевой природы, в основе которых лежат наследственные дефекты метаболизма, приводящие к накоплению в органах и тканях нерасщепленных продуктов нормального обмена веществ. В случае болезни Гоше дефектом метаболизма является дефицит фермента, ответственного за метаболизм липидов. Цель книги - познакомить врачей разных специальностей с основными клиническими проявлениями болезни Гоше, продемонстрировать исключительную вариабельность течения болезни на примере конкретных клинических случаев, показать характерные ошибки диагностики и ведения пациентов с болезнью Гоше. Помимо врачей, книга может быть полезной для образования самих пациентов и их родственников, так как некоторые особенности клинического течения заболевания напрямую связаны с социально-бытовыми аспектами: образом жизни, физической активностью, наличием бытовых интоксикаций и др.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<a href="#">Список сокращений</a>	4
<a href="#">Предисловие</a>	4
<a href="#">Болезнь Гоше</a>	5
<a href="#">Эпидемиология</a>	5
<a href="#">Историческая справка</a>	5
<a href="#">Этиология и патогенез</a>	5
<a href="#">Классификация</a>	7
<a href="#">Клиническая картина</a>	7
<a href="#">Диагностика</a>	13
<a href="#">Лечение</a>	15
<a href="#">Прогноз</a>	16
<a href="#">Ошибки и необоснованные назначения</a>	16
<a href="#">Клинические наблюдения</a>	17
<a href="#">Список литературы</a>	32

## Список сокращений

\* - торговое название лекарственного

препарата

<sup>p</sup> - лекарственное средство в России не зарегистрировано

<sup>8</sup> - аннулированный в России лекарственный препарат

Hb - уровень гемоглобина

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ГГТ -  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза

ГНЦ РАМН - Гематологический научный центр Российской академии медицинских наук

ЗФТ - заместительная ферментная терапия

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФЭГДС - фиброэзофагогастродуоденоскопия

ЦНС - центральная нервная система

ЩФ - щелочная фосфатаза

## Предисловие

Болезнь Гоше относят к системным заболеваниям неопухоловой природы, в основе которых лежат наследственные дефекты метаболизма, приводящие к накоплению в органах и тканях нерасщепленных продуктов нормального обмена веществ. В основе болезни Гоше лежит дефицит фермента, ответственного за метаболизм липидов. Типичные проявления заболевания (цитопения, гепатоспленомегалия, поражение костей) требуют дифференциальной диагностики с гемобластозами, заболеваниями печени и опорно-двигательной системы. Современная лабораторная диагностика болезни Гоше хорошо отработана, а заместительная терапия рекомбинантным ферментом кардинально изменила прогноз и течение заболевания. Своевременное назначение заместительной терапии предотвращает развитие болезни или приводит к регрессу многих (но не всех) клинических проявлений. Дефицит информации, касающейся диагностики и лечения болезни Гоше, нередко служит причиной диагностических ошибок и позднего начала заместительной ферментной терапии, что компрометирует ее эффективность.

Цель книги - ознакомить врачей разных специальностей с основными клиническими проявлениями болезни Гоше, продемонстрировать исключительную вариабельность течения болезни на примере отдельных клинических случаев, показать характерные ошибки диагностики и ведения пациентов с болезнью Гоше. Книга также может быть полезной для самих пациентов и их родственников, поскольку некоторые особенности клинического течения заболевания напрямую связаны с социально-бытовыми аспектами: образом жизни, физической активностью, наличием бытовых интоксикаций и др.

## Болезнь Гоше

Болезнь Гоше - наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежит наследственный дефицит активности кислой  $\beta$ -глюкозидазы (глюкоцереброзидазы) - лизосомного фермента, участвующего в деградации продуктов клеточного метаболизма [1, 2].

## 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 1:450-1:1000 [3].

## Историческая справка

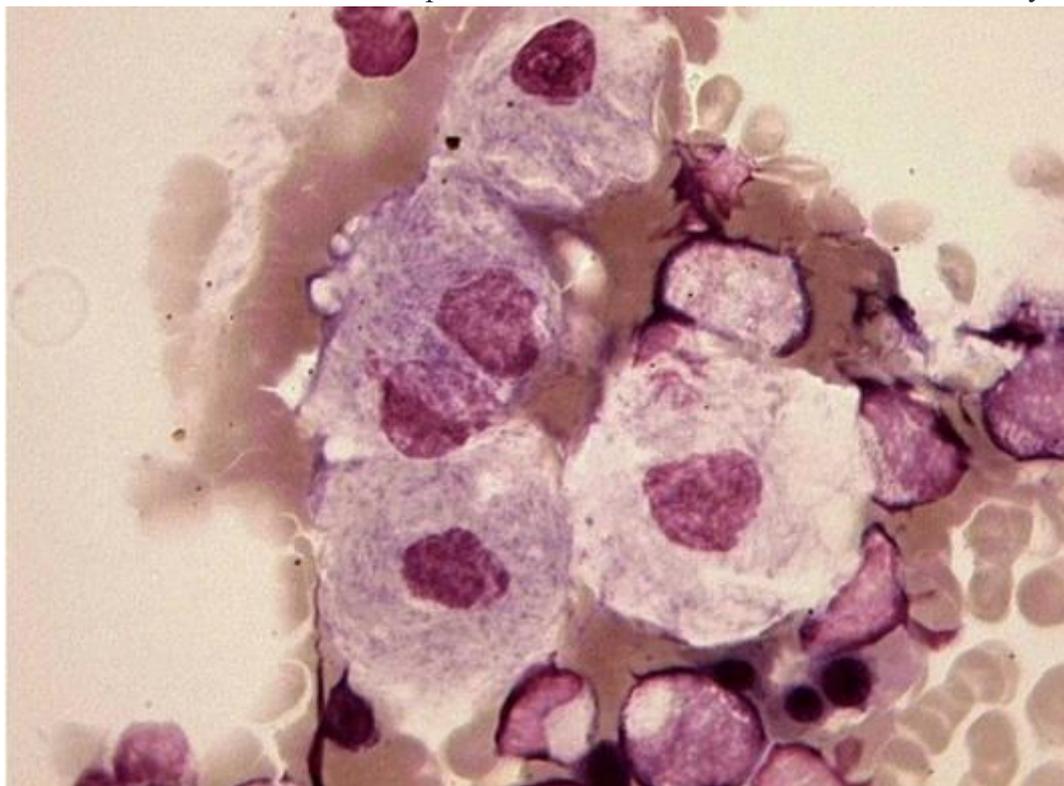
Болезнь впервые была описана в 1882 г. французским врачом Philippe C.E. Gaucher, который выделил патогномичные для данного заболевания клетки - макрофаги, накапливающие липиды, позднее названные клетками Гоше [4]. На рубеже XIX-XX вв. был установлен семейный характер заболевания. Позднее болезнь Гоше квалифицировали как лизосомную болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. В 1965 г. было установлено, что причина заболевания - во врожденном дефиците глюкоцереброзидазы - лизосомного фермента, участвующего в расщеплении гликофинголипидов мембран разрушающихся клеток, в частности глюкоцереброзида [5]. В 1984 г. ген глюкоцереброзидазы удалось клонировать, а впоследствии - секвенировать. С 1991 г. началась эра заместительной ферментной терапии (ЗФТ): сначала для лечения пациентов с болезнью Гоше использовали очищенную глюкоцереброзидазу (алглюцераза<sup>8</sup> - цередаза\*), полученную из биологического материала (плаценты). В дальнейшем была разработана генно-инженерная технология получения рекомбинантной глюкоцереброзидазы, клиническое применение которой началось в 1994 г. (имиглюцераза - церезим\*); этот препарат и по настоящее время остается «золотым стандартом» лечения болезни Гоше I типа [3].

## Этиология и патогенез

Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. В основе заболевания лежат мутации гена глюкоцереброзидазы, локализуемого в регионе q21 на 1 хромосоме. К настоящему времени идентифицировано более 200 мутаций, из которых 4 (*N370S*, *L444P*, *I448C*, *I226G*) встречаются наиболее часто и составляют около 90% всех мутаций в популяции пациентов с болезнью Гоше. Присутствие двух мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) ассоциировано со снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению в цитоплазме клеток неутилизованных липидов. В редких случаях дефицит функции фермента обусловлен мутацией не гена глюкоцереброзидазы, а гена активатора данного фермента - сапозина С [3].

Глюкоцереброзидаза содержится во всех клетках организма, однако дефицит этого фермента имеет наибольшее значение для антигенперерабатывающих макрофагов, поскольку важная функция этих клеток-«мусорщиков» состоит в деградации клеток крови (лейкоцитов, эритроцитов), закончивших свой жизненный цикл [6]. Отсутствие глюкоцереброзидазы или низкая активность фермента приводят к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизованных липидов и образованию характерных клеток накопления (клеток Гоше) - перегруженных липидами макрофагов разме-

ром 20-100 мкм с небольшим, смещенным к периферии везикулярным ядром и обильной цитоплазмой с типичным «сморщенным» или полосатым видом «смятой бумаги» (рис. 1) [3, 7].



**Рис. 1.** Клетки Гоше в костном мозге пациента с болезнью Гоше

Накопление в цитоплазме макрофагов нерасщепленных продуктов метаболизма сопровождается продукцией этими клетками провоспалительных цитокинов, аутокринной стимуляцией моноцитопоза (продукция моноцитов - клеток-предшественников макрофагов - в костном мозге) и увеличением абсолютного количества макрофагов в местах их «физиологического дома» (селезенка, печень, костный мозг, легкие), что проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других органов [7-9].

Патогенез многообразных клинических проявлений болезни Гоше прежде связывали только с накоплением в органах и тканях перегруженных липидами макрофагов (отсюда прежнее название «болезнь накопления»), механическим замещением и нарушением нормальной структуры тканей клетками Гоше. Однако неясным оставалось происхождение цитопении, аваскулярных некрозов, а также поражение центральной нервной системы (ЦНС), развитие цирроза печени и фиброза легких. Кроме того, смущало явное несоответствие между относительно небольшим процентом патологических клеток в таких органах-мишенях, как костный мозг, кости, печень, и значительной степенью их разрушения (кости) или дисфункции (цитопения). Успехи в изучении клеточной биологии макрофагов способствовали прояснению патофизиологии болезни Гоше [6, 8]. Согласно современной концепции, в основе заболевания лежит не столько механическое накопление «переполненных продуктами деградации» макрофагов в органах и тканях, сколько активация и сложные расстройства многочисленных функций этих клеток, в том числе нарушение регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани, что, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы. В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты клинических исследований, показавшие повышенные уровни провоспалительных цитокинов (интерлейкин $1\beta$ , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) и других маркеров активированных макрофагов (CD14, M-CSF, хитотриозидаза) в сыворотке крови нелеченных пациентов с болезнью Гоше [4, 9, 10].

## Классификация

В зависимости от наличия и особенностей вовлечения ЦНС выделяют три типа болезни Гоше [3, 11]:

- тип I характеризуется отсутствием неврологических проявлений;
- тип II (острый нейропатический) встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, приводящим к летальному исходу: больные редко доживают до 2-х лет;
- тип III (хронический нейропатический) объединяет более разнородную группу больных, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

## Клиническая картина

Основные клинические проявления болезни Гоше:

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

*Спленомегалия* - увеличение селезенки (в норме - 0,2% массы тела в килограммах), которое при болезни Гоше может превышать норму в 5-80 раз: от 300 г до 10 кг (рис. 2). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) могут выявляться очаговые поражения селезенки, происхождение которых связывают с предшествующими инфарктами и последующим развитием фиброзной ткани. Инфаркты, как правило, не имеют клинических проявлений [3].



**Рис. 2.** Спленомегалия у пациента с болезнью Гоше

*Гепатомегалия* - увеличение печени более чем в 1,25 раза выше нормы (в норме - 2,5% массы тела)

в килограммах). Печень обычно увеличивается в 2-4 раза и не достигает таких больших размеров, как селезенка (рис. 3). Исключение составляют пациенты после спленэктомии, у которых в отсутствие лечения может наблюдаться гигантская гепатомегалия (рис. 4). При УЗИ можно обнаружить очаговые поражения печени, которые, вероятно, возникают вследствие ишемии и фиброза. Функция печени, как правило, не страдает, однако у 30-50% больных отмечается умеренное увеличение активности сывороточных трансаминаз, обычно до 2 норм, изредка - до 7-8 норм [3, 12].



**Рис. 3.** Гепато- и спленомегалия у пациента с болезнью Гоше

При болезни Гоше стандартная биопсия печени всегда позволяет обнаружить клетки Гоше, которые могут располагаться в виде агрегатов в синусоидах или распределяться диффузно во всех зонах и дольках.

В биоптате обычно присутствует незначительное или умеренное количество воспалительных клеток, в основном лимфоцитов. Гепатоциты, как правило, не выявляют признаков значительного клеточного повреждения; не характерно наличие гепатоцеллюлярных некрозов, пролиферации желчных проточков и холестаза. У больных с массивной гепато- и спленомегалией в биоптатах печени обнаруживают очаги экстрамедуллярного гемопоэза [3].



**Рис. 4.** Гигантская гепатомегалия у пациента с болезнью Гоше, перенесшего спленэктомию

Наиболее ранним и характерным проявлением *цитопенического синдрома* служит *тромбоцитопения* со спонтанным геморрагическим синдромом в виде подкожных гематом, кровоточивости слизистых оболочек или длительными кровотечениями после малых оперативных вмешательств. В некоторых случаях тромбоцитопению выявляют случайно при обследовании по поводу сопутствующего заболевания; уменьшение количества тромбоцитов варьирует от умеренной до глубокой степени ( $10,0-30,0 \times 10^9/\text{л}$ ). В дальнейшем развиваются *анемия* и лейкопения с абсолютной *нейтропенией* [11, 13]. В лейкоцитарной формуле может отмечаться относительный лимфоцитоз (40-50%) с нормальным соотношением основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов.

*Поражение костей* варьирует от бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера) до тяжелейшего остеопороза и ишемических (аваскулярных, асептических) некрозов с развитием вторичных функциональных остеоартрозов и, как следствие, необратимых ортопедических дефектов (рис. 5-7). Чаще всего асептические некрозы возникают в головках бедренных костей и приводят к формированию функциональных коксартрозов, требующих хирургического лечения - эндопротезирования тазобедренных суставов (рис. 8). Поражение костей может проявляться хроническими болями, патологическими переломами или рецидивирующими «костными кризами» - эпизодами сильнейших оссалгий, сопровождающихся лихорадкой и местными островоспалительными симптомами (отек, покраснение), симулирующими картину остеомиелита. Ложный диагноз остеомиелита и попытки его оперативного лечения (пункции костей с целью «декомпрессии», остеотомии) нередко приводят к образованию длительно (годами) незаживающих свищей (рис. 9). В редких случаях болезни Гоше наблюдают разрушение тел позвонков с последующими компрессионными переломами и образованием углового горба

*Симптомы поражения ЦНС* наблюдаются 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 [3, 12].

Поражение легких встречается редко - у 1-2% пациентов, преимущественно у перенесших спленэктомию, и проявляется как интерстициальное заболевание легких или поражение легочных сосудов с развитием симптомов легочной гипертензии [13].



**Рис. 5.** Поражение костей при болезни Гоше: колбообразная деформация бедренных костей и остеолитический очаг в нижней трети бедра

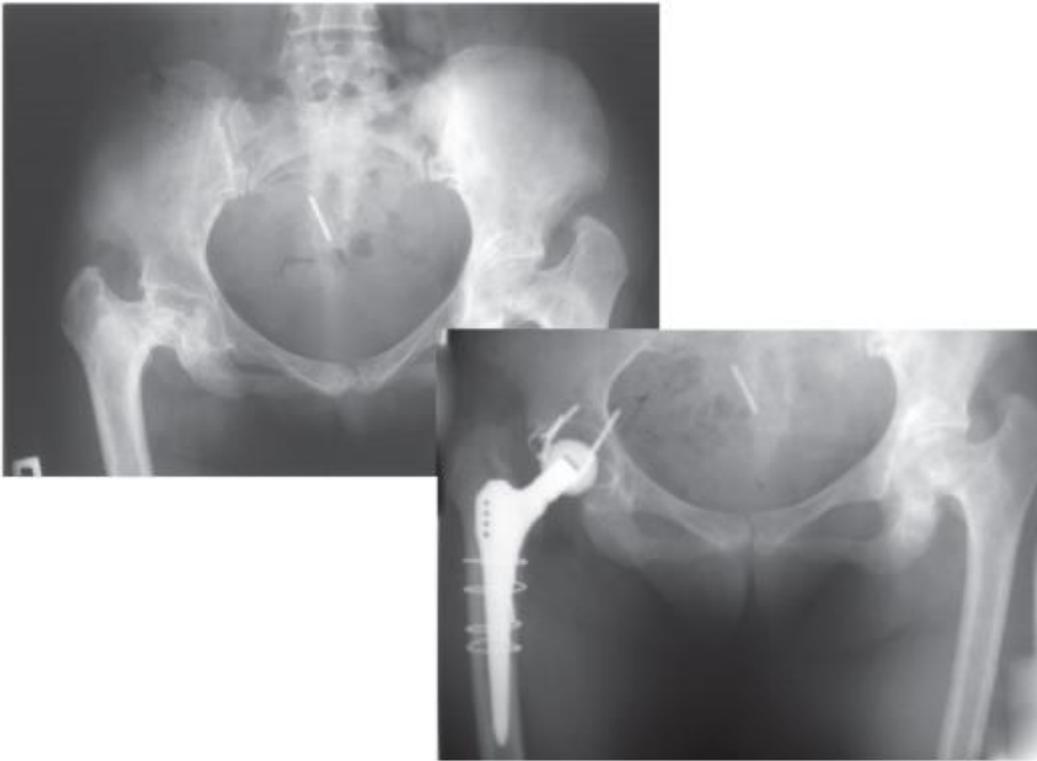
Болезнь Гоше I типа - наиболее частый клинический вариант болезни Гоше, встречается как у детей, так и у взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания варьирует от 30 до

40 лет. Спектр клинических проявлений очень широкий: от бессимптомного (10-25% случаев) до тяжелого течения с массивной гепато- и спленомегалией, глубокой анемией и тромбоцитопенией, выраженным истощением и развитием тяжелых, жизненно опасных осложнений (геморрагии,

инфаркты селезенки, деструкция костей). Между этими полярными клиническими группами находятся больные с умеренной гепатоспленомегалией и почти нормальной картиной периферической крови с поражением костей или без него. Исключительная вариабельность клинического течения болезни Гоше до настоящего времени не имеет убедительного объяснения. Не установлено достоверных корреляций между тяжестью клинических проявлений и особенностями генотипа, уровнем остаточной активности глюкоцереброзидазы и массой накопленного метаболита [3].



**Рис. 6.** Остеопороз и патологический перелом бедра



**Рис. 7.** Асептический некроз головки бедренной кости и состояние после эндопротезирования тазобедренного сустава у пациента с болезнью Гоше



**Рис. 8.** Длительно незаживающий свищ после оперативного лечения костного криза



**Рис. 9.** Рубцы и свищи после оперативного лечения поражения костей

При болезни Гоше II типа основные симптомы появляются в течение первых 6 мес жизни. На ранних стадиях заболевания отмечается 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 к 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 году жизни ребенка [3, 12].

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 экстрапиримидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм. Степень интеллектуальных нарушений варьирует от незначительных изменений личности до тяжелой деменции. Могут наблюдаться мозжечковые нарушения, расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. В большинстве случаев заболевание медленно, но неуклонно прогрессирует. Летальный исход наступает вследствие тяжелого поражения легких и печени. Продолжительность жизни пациентов с болезнью Гоше III типа может достигать 12-17 лет, в отдельных случаях - 30-40 лет [3, 12].

### Диагностика

Болезнь Гоше следует предположить у пациента с необъяснимой сплено- и гепатомегалией, цитопенией и симптомами поражения костей. Однако у взрослых больных сочетание

органомегалии, цитопении и симптомов поражения костей встречается нечасто. В большинстве случаев заболевание манифестирует 12 симптомами: у одних больных - спленомегалией и/или тромбоцитопенией, у других - патологической ломкостью костей. В соответствии с этим важно своевременно предположить болезнь Гоше и провести целенаправленное обследование для выявления других характерных симптомов и определения показаний к энзимодиагностике.

Биохимический анализ активности кислой  $\beta$ -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови - основа современной диагностики болезни Гоше (*энзимодиагностика*). Диагноз подтверждают при снижении активности фермента менее 30% от нормального значения. Степень снижения активности фермента не коррелирует с тяжестью клинических проявлений и течения заболевания [3].

Дополнительным биохимическим маркером, характерным для болезни Гоше, служит значительное повышение активности сывороточной хитотриозидазы - гидролитического фермента, который синтезируется в основном фагоцитами, в том числе активированными макрофагами [3]. На фоне эффективной ЗФТ показатели сывороточной хитотриозидазы постепенно снижаются, что позволяет использовать данный параметр для контроля эффективности лечения болезни Гоше. Однако 6% общей популяции составляют носители гомозиготной мутации гена хитотриозидазы, что фенотипически выражается в отсутствии активности фермента в сыворотке крови. Поэтому в редких случаях болезни Гоше (у носителей указанной мутации) определение активности сывороточной хитотриозидазы не может быть использовано для диагностики и мониторинга активности болезни Гоше [3].

Другими лабораторными маркерами болезни Гоше могут служить увеличение активности тартратрезистентной кислой фосфатазы, ангиотензинпревращающего фермента, уровней ферритина и хемокина CCL18 в сыворотке крови. Высокие уровни перечисленных белков характерны для нелеченных пациентов; на фоне ЗФТ показатели снижаются, что обусловлено уменьшением содержания в сыворотке крови, органах и тканях накопленного глюкоцереброзида. В соответствии с этим перечисленные белки рассматривают как биомаркеры активности болезни Гоше и используют для лабораторного контроля эффективности ЗФТ [3].

Молекулярный анализ для выявления двух мутантных аллелей гена глюкоцереброзидазы позволяет верифицировать диагноз, однако его не относят к обязательным методам диагностики болезни Гоше и используют при дифференциальной диагностике в сложных случаях или для научного анализа.

Морфологическое исследование костного мозга позволяет выявить диагностический феномен - многочисленные клетки Гоше - и одновременно исключить гемобластоз или другое заболевание системы крови как причину цитопении и гепатоспленомегалии. Однако отсутствие характерных клеток в мазках костного мозга не позволяет полностью исключить болезнь Гоше, поскольку клетки Гоше чувствительны к механическим повреждениям и легко разрушаются при приготовлении и окраске мазков. Кроме того, диагностические клетки могут располагаться на периферии мазка костного мозга и не всегда попадают в поле зрения морфолога, не нацеленного на поиск редкой патологии [2, 3]. С другой стороны, единичные Гошеподобные клетки могут встречаться при заболеваниях, сопровождающихся повышенной деструкцией клеток, например, при хроническом миелолейкозе, лимфопролиферативных заболеваниях [3]. В соответствии с этим при подозрении на болезнь Гоше морфологическое исследование костного мозга должно сочетаться с энзимодиагностикой (определением активности глюкоцереброзидазы лейкоцитов крови).

Рентгенография костей скелета необходима для выявления и оценки тяжести поражения опорно-двигательной системы. Изменения костной ткани могут быть представлены диффузным остеопорозом, характерной колбообразной деформацией дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера), очагами остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза [3, 14].

Денситометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ) - более чувствительные методы, которые позволяют выявить поражение костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга, очаги асептического некроза) на ранних стадиях, не доступных визуализации рентгенографией [14]. Важно подчеркнуть, что оценка МРТ-картины поражения костей при болезни Гоше требует специальных знаний и опыта, отсутствие которых может приводить к трагическим диагностическим ошибкам (см. *клинический случай 9*).

УЗИ и компьютерная томография (КТ) печени и селезенки позволяют визуализировать очаговые поражения этих органов и определить их исходный объем, что необходимо для последующего контроля эффективности ЗФТ.

## Лечение

Основные цели лечения пациентов с болезнью Гоше включают [15, 16]:

- устранение болевого синдрома, нормализацию самочувствия больных;
- регресс или ослабление цитопенического синдрома;
- сокращение размеров селезенки и печени;
- предупреждение необратимого поражения опорнодвигательной системы и жизненно важных органов (печень, легкие, почки).

Лечение заключается в назначении пожизненной ЗФТ рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглуцераза - церезим<sup>\*</sup>).

Показания к началу ЗФТ [3, 13]:

- детский возраст;
- цитопения;
- клинические признаки поражения костей;
- значительная сплено- и гепатомегалия;
- симптомы поражения легких и других органов.

Стартовая доза имиглуцеразы остается предметом дискуссии и в разных странах варьирует от 10 до 60 ЕД/кг массы тела с частотой введения каждые 2 нед. При определении дозы учитывают возраст пациента, характер и тяжесть клинических проявлений, прогноз течения болезни, наличие осложнений, сопутствующих заболеваний.

Решение о начале ЗФТ и стартовой дозе имиглуцеразы принимают после консультации со специалистами, имеющими опыт диагностики и лечения болезни Гоше. В странах, предоставляющих ЗФТ в рамках государственной программы бесплатно, существуют экспертные советы по болезни Гоше, в функции которых входит назначение и мониторинг эффективности ЗФТ [16].

В Российской Федерации у взрослых больных с тяжелыми проявлениями болезни Гоше I типа начальная доза имиглуцеразы составляет 30 ЕД/кг массы тела в виде внутривенной инфузии каждые 2 нед. В отдельных случаях (тяжелый остеопороз с повторными патологическими переломами трубчатых костей, поражение легких с развитием легочной гипертензии или гепатопульмонального синдрома) разовая доза имиглуцеразы может быть увеличена до 60 ЕД/кг, однако решение об этом принимает экспертный совет, созданный 01.04.2009 при поддержке Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. После достижения целей лечения у взрослых больных

дозу имиглуцеразы постепенно снижают до поддерживающей - 7,5-15 ЕД/кг 1-2 раза в мес (пожизненно) [12]. Режим поддерживающей терапии окончательно не разработан.

У детей с болезнью Гоше начальная доза имиглуцеразы составляет:

- при I типе заболевания, протекающего без поражения трубчатых костей скелета, - по 30 ЕД/кг 2 раза в мес;
- при I типе заболевания, протекающего с поражением трубчатых костей скелета (костные кризы, патологические переломы, очаги литической деструкции, асептический некроз головок бедренных костей) - по 60 ЕД/кг 2 раза в мес;
- при III типе заболевания - по 120 ЕД/кг 2 раза в мес.

При болезни Гоше II типа ЗФТ неэффективна, поскольку рекомбинантная глюкоцереброзидаза не проникает через гематоэнцефалический барьер [3, 12].

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

Новым направлением в лечении болезни Гоше стала субстратредукционная терапия - создание лекарственных препаратов на основе малых молекул, подавляющих активность фермента, который отвечает за синтез субстрата (глюкозилцерамид). Вследствие прекращения синтеза и поступления глюкозилцерамида в лизосомы макрофагов происходит постепенное расщепление накопленного в лизосомах субстрата мутантной глюкоцереброзидазой, что сопровождается регрессом гепатоспленомегалии и других клинических проявлений болезни Гоше [3]. Важное преимущество субстратредукционной терапии - в возможности приема лекарственных препаратов внутрь. Однако первый препарат миглустат (завеска<sup>\*</sup>, зарегистрирован в декабре 2009 г.), нашел лишь ограниченное применение из-за высокой частоты побочных эффектов, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта [3, 18]. В настоящее время проходит клинические испытания (II и III фаза) новый пероральный препарат этого направления - элигустат. Предварительные результаты лечения элигустатом свидетельствуют о его безопасности, удовлетворительной переносимости и высокой эффективности [19, 21].

## Прогноз

При болезни Гоше I типа прогноз благоприятный в случае своевременного назначения ЗФТ. При развитии необратимых повреждений опорно-двигательной системы показано специализированное ортопедическое лечение в условиях многопрофильной клиники, располагающей гематологической службой, возможностью диагностики и коррекции нарушений гемостаза, заместительной терапии компонентами крови, а также опытом ведения пациентов с болезнью Гоше. При поражении жизненно важных органов прогноз определяется степенью нарушения их функции 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).

## Ошибки и необоснованные назначения

*Проведение спленэктомии.* До начала эры ЗФТ спленэктомия была единственным и, зачастую, оправданным способом лечения больных с гигантской спленомегалией. Однако по мере прояснения патофизиологии болезни (селезенка - наиболее «безопасное» депо клеток Гоше и неупотребленного метаболита) и накопления опыта ведения больных, перенесших спленэктомию, показания для спленэктомии сузились и на сегодняш-

ний день ограничиваются спонтанным (встречается исключительно редко) или травматическим разрывом селезенки. По данным Всемирного регистра болезни Гоше, у спленэктомированных больных отмечаются более тяжелое поражение костно-суставной системы, повышенный риск фатальных инфекционных осложнений и необратимого поражения печени и легких [3, 13]. С учетом этой неутешительной статистики болезнь Гоше следует исключать у всех больных с неясной спленомегалией и цитопенией и проводить биохимический анализ активности  $\beta$ -глюкоцереброзидазы до принятия решения о необходимости лечебно-диагностической спленэктомии.

*Повторные пункции костного мозга* и другие инвазивные диагностические мероприятия (биопсия печени, селезенки) при доказанной болезни Гоше не нужны; проведение их сопряжено с высоким риском геморрагических осложнений.

Крайне опасно *оперативное лечение «костных кризов»*, которые ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита. Вследствие необоснованных хирургических вмешательств возникают длительно незаживающие раны и свищи, присоединение вторичной инфекции с развитием хронического остеомиелита и формированием грубых ортопедических дефектов.

Противопоказано *назначение глюкокортикоидов* с целью купирования цитопенического синдрома. Глюкокортикоиды угнетают функциональную активность макрофагов и усугубляют функциональный дефект этих клеток, играющих ключевую роль в формировании основных клинических проявлений болезни Гоше.

Не обоснованно *назначение препаратов железа* больным с развернутой картиной болезни Гоше, поскольку анемия в этих случаях носит характер анемии воспаления, в основе которой лежит перераспределительный (функциональный) дефицит железа.

### **Клинические наблюдения**

Приводим описания клинических случаев из нашей практики, которые иллюстрируют разнообразие клинических проявлений и естественного течения болезни Гоше, типичные и нетипичные ошибки диагностики, трудности ведения пациентов и удивительные результаты комплексного лечения, в основе которого лежит ЗФТ.

Случай 1. Больная Б.

*Особенности анамнеза:* в 17 лет у больной впервые была выявлена спленомегалия; в 22 года произведена спленэктомия; результаты морфологического исследования удаленной селезенки неизвестны. В течение следующих 30 лет жизни наблюдалась с диагнозом цирроз печени, получала симптоматическое лечение. Основными клиническими проявлениями в эти годы были слабость, утомляемость, гепатомегалия без признаков печеночноклеточной недостаточности. Маркеры вирусных гепатитов были отрицательными. В возрасте 58 лет состояние ухудшилось: усилилась слабость, появились миалгии и геморрагический синдром в виде кровоточивости слизистых. В анализе крови была обнаружена глубокая анемия (60 г/л), послужившая основанием для диагностической стеральной пункции, которая выявила в мазках костного мозга многочисленные клетки Гоше.

*При поступлении под наше наблюдение* (возраст 59 лет): состояние относительно удовлетворительное, множественные телеангиэктазии на коже груди; гепатомегалия - печень занимает всю правую половину брюшной полости, нижний полюс на 2 см ниже пупочного кольца.

*В анализе крови:* гемоглобин (Hb) - 80 г/л, тромбоциты -  $360 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $19,3 \times 10^9$ /л, лимфоциты - 51% с нормальным соотношением Т- и В-субпопу-

ляций. В биохимическом анализе крови - гиперпротеинемия (99 г/л), умеренное повышение маркеров холестаза [активность щелочной фосфатазы (ЩФ) - 2 нормы, активность  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) - 34 нормы], другие показатели в пределах нормы.

*На рентгенограммах бедренных костей* - умеренно выраженная колбообразная деформация дистальных отделов, диффузный остеопороз и множественные просветления округлой и овальной формы, окруженные реактивными уплотнениями.

Болезнь Гоше была подтверждена результатами *энзимодиагностики*: активность  $\beta$ -D-глюкоцереброзидазы была снижена до 1,4 нМ/мг/ч (норма 4,7-19,0); активность хитотриозидазы составила 6300,0 нМ/мл/ч (норма 4,7-198,0).

Таким образом, в возрасте 59 лет больной впервые установлен диагноз: болезнь Гоше I типа, состояние после спленэктомии. Назначена ЗФТ имиглюцеразой в дозе 30 ЕД/кг внутривенно капельно 2 раза в мес.

На фоне лечения состояние и самочувствие пациентки постепенно значительно улучшились. Через 2 года лечения регрессировал астенический синдром, сократились размеры печени, нормализовались биохимические показатели (общий белок, ЩФ, ГГТ), однако сохранялась гипохромная анемия (Hb 90 г/л). При контроле показателей обмена железа выявлены низкие уровни ферритина и железа сыворотки крови, что свидетельствовало о наличии истинной железодефицитной анемии и требовало поиска источника кровопотери. При фиброзофагогастроуденоскопии (ФЭГДС) была выявлена кровоточащая язва луковицы двенадцатиперстной кишки, проведен курс противоязвенной терапии, даны рекомендации продолжить амбулаторное лечение у гастроэнтеролога по месту жительства.

В настоящее время состояние и самочувствие больной удовлетворительные, язвенная болезнь - в стадии ремиссии, уровень гемоглобина составляет 124 г/л. Продолжает получать ЗФТ в поддерживающей дозе 15 ЕД/кг 2 раза в мес.

Случай 2. Больная Р.

*Особенности анамнеза*: в 36 лет перенесла острый вирусный гепатит, в дальнейшем наблюдалась с диагнозом хронический гепатохолецистит, получала гепатопротекторы, желчегонные, дезинтоксикационную терапию. Основными клиническими проявлениями в этот период были общая слабость, утомляемость, боли и дискомфорт в правом подреберье. В анализах отмечались преходящая гипербилирубинемия за счет непрямой фракции, увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 1,5 норм, положительный HBsAg. При УЗИ - увеличение селезенки, что послужило основанием для заключения о трансформации хронического гепатита в цирроз печени. При плановом обследовании (в возрасте 57 лет) была выявлена панцитопения, выполнена стерильная пункция, при которой были обнаружены многочисленные клетки Гоше.

*При поступлении под наше наблюдение* (возраст 58 лет): состояние относительно удовлетворительное. Спонтанный геморрагический синдром отсутствует. Гепато- и спленомегалия (печень выступает на 7-9 см из-под края реберной дуги, селезенка - на 7 см).

*В гемограмме*: Hb - 105 г/л, тромбоциты -  $37,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $2,1 \times 10^9$ /л, лимфоциты - 50%, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) - 50 мм/ч. В биохимическом анализе крови: гиперпротеинемия (94 г/л), гипергаммаглобулинемия (56 г/л), гипербилирубинемия 2,5 нормы за счет непрямой фракции, остальные показатели в пределах нормы.

При исследовании маркеров гепатитов: HBsAg и HBV-ДНК отрицательные; анти-HCV и HCV-РНК положительные, генотип 1b.

По данным *рентгенологических исследований*: признаки диффузного остеопороза видимых костей, деформирующего остеоартроза тазобедренных, коленных и голеностопных суставов.

Результаты *энзимодиагностики* подтвердили болезнь Гоше: активность  $\beta$ -D-глюкозидазы лейкоцитов крови составила 0,30 нМ/мг/ч.

*Клинический диагноз*: болезнь Гоше I типа, протекающая с гепато- и спленомегалией, иммунной цитопенией. Хронический вирусный гепатит С (генотип 1b) без признаков биохимической активности.

В возрасте 59 лет больная начала получать ЗФТ в дозе 30 ЕД/кг 2 раза в мес.

Резюме. Две пациентки в течение длительного времени наблюдались гастроэнтерологами с ложным диагнозом цирроза печени. В обоих случаях наличие цитопении послужило основанием для консультации гематолога и диагностической стеральной пункции, которая выявила морфологическую картину болезни Гоше. Следует отметить, что спленэктомированные больные, как правило, не имеют цитопении. Развитие у больной Б., перенесшей спленэктомию, глубокой анемии отражало прогрессирование болезни Гоше и позволило установить правильный диагноз. Снижение уровня гемоглобина через 2 года ЗФТ было ассоциировано с положительной динамикой других клинических показателей и было связано с развитием сопутствующего заболевания - кровоточащей язвы двенадцатиперстной кишки.

Случай 3. Больной А.

*Особенности анамнеза*: в 74 года больному было выполнено плановое оперативное лечение аденомы предстательной железы. Во время операции отмечена повышенная кровоточивость тканей, что в сочетании с умеренной тромбоцитопенией ( $100,0-120,0 \times 10^9/\text{л}$ ) послужило основанием для исследования костного мозга. В стеральном пунктате обнаружены многочисленные клетки Гоше.

*При поступлении под наше наблюдение* (в возрасте 74 лет): состояние и самочувствие удовлетворительные. Геморрагического синдрома нет. Видимые деформации костей и суставов отсутствуют. Печень не пальпируется, в глубине подреберья пальпируется нижний полюс селезенки.

*В анализе крови*: Нв - 126 г/л, тромбоциты -  $114,0 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты -  $3,8 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные нейтрофилы - 1,0%, сегментоядерные нейтрофилы - 39%, лимфоциты - 29%, моноциты - 9%, СОЭ - 29 мм/ч.

*Биохимический анализ крови*: все показатели в пределах нормы.

При *рентгенографии костей* изменений, характерных для болезни Гоше, не выявлено.

*Энзимодиагностика*: активность  $\beta$ -D-глюкозидазы в лейкоцитах крови снижена до 0,80 нМ/мг/ч, активность хитотриозидазы увеличена до 4916,5 нМ/мл/ч, что характерно для болезни Гоше.

Таким образом, больному в возрасте 74 лет впервые *установлена* болезнь Гоше. Показаний для назначения ЗФТ нет. В течение 2 лет состоит под нашим наблюдением, клинические и лабораторные показатели стабильные.

Случай 4. Больная Г.

*Особенности анамнеза*: в 44 года перенесла плановое удаление полипа цервикального канала, которое осложнилось длительным рецидивирующим маточным кровотечением с развитием глубокой постгеморрагической анемии (уменьшение уровня гемоглобина со 120 до 44 г/л). При обследовании выявлены тромбоцитопения и спленомегалия, послужившие основанием для стеральной пункции. При морфологическом анализе пунктата костного мозга выявлены многочисленные клетки Гоше.

*При поступлении под наше наблюдение* (через 2 мес после малого оперативного вмешательства): состояние средней тяжести, анемизирована. Скудные кровянистые выделения из половых путей. Спленомегалия (+6-8 см). Печень у края реберной дуги.

*В анализе крови:* Нв - 61 г/л, тромбоциты -  $63,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $3,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы - 1,0%, сегментоядерные нейтрофилы - 65%, лимфоциты - 31%, моноциты - 2%, нормобласты - 2:100; ретикулоциты - 46‰, СОЭ - 35 мм/ч.

*Биохимический анализ крови:* все показатели в пределах нормы.

*Сывороточные показатели обмена железа:* ферритин - 135 мкг/л (норма 40-300), железо - 5,6 мкмоль/л (норма 12-28), насыщение трансферрина железом - 10%, трансферрин - 2,6 г/л (норма 20-40%); уровень трансферриновых рецепторов в норме.

*Рентгенография бедренных костей:* умеренно выраженная колбообразная деформация дистальных отделов, характерная для болезни Гоше.

*Энзимодиагностика* подтвердила болезнь Гоше.

*Клинический диагноз:* болезнь Гоше I типа, протекающая с умеренной спленомегалией и иммунной тромбоцитопенией. Постгеморрагическая анемия (с признаками перераспределительного и абсолютного дефицита железа).

Больной была рекомендована прерывистая терапия препаратами с низким содержанием железа, на фоне которой уровень гемоглобина постепенно нормализовался.

Через 2 года от момента диагностики болезни Гоше стала доступна ЗФТ. Учитывая нетяжелое течение заболевания больной, была рекомендована доза 20 ЕД/кг 2 раза в мес. Через 3 года ЗФТ был отмечен полный регресс спленомегалии и тромбоцитопении.

Резюме. В обоих случаях (3 и 4) болезнь Гоше манифестировала геморрагическим синдромом во время проведения плановых оперативных вмешательств. У 74-летнего больного, находящегося в хорошей физической форме, показания для назначения ЗФТ отсутствуют. У больной Г. показаниями для ЗФТ послужили умеренная спленомегалия, тромбоцитопения и рецидивирующий геморрагический синдром.

Случай 5. Больная Д.

*Особенности анамнеза:* болезнь Гоше установлена в 20 лет на основании клинической картины (спленомегалия, выраженная тромбоцитопения до  $30,0 \times 10^9$ /л, многочисленные клетки Гоше в пунктате костного мозга). ЗФТ в тот момент была недоступна. В дальнейшем пациентка выбыла из-под нашего наблюдения (в связи с изменением места жительства) и в течение 13 лет гематологом не наблюдалась, какого-либо лечения не получала. Обратилась в клинику на сроке беременности 26 нед.

*В момент обращения* (возраст 30 лет): состояние и самочувствие удовлетворительные. Геморрагический синдром отсутствует. Спленомегалия - нижний полюс селезенки на 2-4 см ниже пупочного кольца. Печень выступает на 2-4 см из-под края реберной дуги. Нижнюю половину живота занимает увеличенная до 26-28 нед беременности матка.

*В анализе крови:* Нв - 105 г/л, тромбоциты -  $43,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $3,1 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы - 12,0%, сегментоядерные нейтрофилы - 65%, лимфоциты - 16%, моноциты - 6%, СОЭ - 51 мм/ч.

*Биохимический анализ крови* в пределах нормы.

*Коагулограмма:* активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) - 36 с (норма 30-38), протромбиновый индекс - 88% (норма 85-110), фибриноген - 3,9 г/л (норма 1,8-3,5).

*Клинический диагноз:* болезнь Гоше I типа, протекающая с выраженной спленомегалией и иммунной тромбоцитопенией. Беременность 26 нед.

Следующие 13 нед беременности больная состояла под совместным наблюдением гематологов и акушеро-гинекологов. Беременность протекала без осложнений. На сроке 39 нед выполнено плановое кесарево сечение. Операция прошла без осложнений с минимальной кровопотерей, послеродовой период гладкий, ребенок здоров. В удовлетворительном состоянии выписана на 7-й день после кесарева сечения. Планируется начало ЗФТ.

Резюме. Случай демонстрирует естественное течение болезни Гоше без ЗФТ. Несмотря на выраженную спленомегалию и глубокую тромбоцитопению, пациентка благополучно сохранила беременность. Благодаря профессиональному ведению последнего триместра беременности и оперативному родоразрешению стало возможно рождение здорового ребенка и отсутствие послеродовых осложнений у счастливой мамы с развернутой клинической картиной нелеченной болезни Гоше.

Случай 6. Больная Е.

*Особенности анамнеза:* болезнь Гоше установлена в 9 лет на основании клинической картины (гепатоспленомегалия, цитопения) и результатов морфологического исследования пунктата костного мозга. После установления диагноза была произведена субтотальная резекция селезенки. Через 1 мес после операции появились боли, отек в области правого бедра, высокая лихорадка. Была госпитализирована с диагнозом острый гематогенный остеомиелит нижнего метафиза правого бедра, выполнена остеоперфорация нижнего метафиза правого бедра. В дальнейшем отмечала периодические боли в костях, умеренный астенический синдром, ЗФТ не получала. В возрасте 19 лет - плановая беременность, однако на сроке 20 нед по настоянию врачей (в связи с диагнозом «болезнь Гоше!») беременность была прервана (малое кесарево сечение), произведена перевязка маточных труб.

*При поступлении под наше наблюдение* (возраст 27 лет): состояние относительно удовлетворительное. Выраженная гепатомегалия (+12 см).

*В анализе крови:* Hb - 121 г/л, тромбоциты -  $230,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $11,0 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы - 53%, лимфоциты - 36%, СОЭ - 29 мм/ч.

*Биохимический анализ крови:* умеренная гипергаммаглобулинемия, прочие показатели - в пределах нормы.

*УЗИ органов брюшной полости:* левая доля печени - 163x71 мм (норма до 100x60), правая доля - 248x140 мм (норма до 150x100); контуры ровные, структура с умеренно выраженными диффузными изменениями; эхогенность умеренно повышена. Селезенка визуализируется в виде «восьмерки» размерами 57x31 мм у передней медиальной поверхности левой почки.

*Рентгенография костей:* на рентгенограммах грудного, поясничного отделов позвоночника, тазобедренных суставов, бедренных, берцовых костей, голеностопного сустава, костей стоп определяются признаки выраженного диффузного остеопороза. Выраженная колбообразная деформация дистальных отделов диафиза бедренных костей с истончением их коркового слоя.

*Энзимодиагностика:* активность  $\beta$ -D-глюкозидазы 1,0 нМ/мг/ч, хитотриозидазы - 12206 нМ/мл/ч.

*Клинический диагноз:* болезнь Гоше I типа, протекающая с гепатомегалией и поражением костей. Состояние после субтотальной резекции селезенки. Состояние после кесарева сечения и перевязки маточных труб.

Начата ЗФТ в дозе 30 ЕД/кг 2 раза в мес. Рекомендовано повторное обследование через 1-2 года ЗФТ для решения вопроса о возможности проведения экстракорпорального оплодотворения.

**Резюме.** В противоположность случаю № 6 благополучно доношенной беременности у нелеченной больной Д., история 27-летней пациентки Е. полна трагических ошибок: субтотальная спленэктомия, ложный диагноз остеомиелита (имел место костный криз), хирургическое лечение «остеомиелита», прерывание беременности на сроке 20 нед в связи с болезнью Гоше (другие медицинские основания не известны) и, наконец, перевязка маточных труб 18летней женщине (!). Результаты непрофессионального подхода к пациентке с редким заболеванием: разбитая личная жизнь, в перспективе - лечение у гинекологов, попытки экстракорпорального оплодотворения.

Случай 7. Больная Г.

*Особенности анамнеза:* болезнь Гоше установлена в 15 лет на основании клинической картины и гистологического исследования биоптата печени (многочисленные клетки Гоше), диагноз верифицирован результатами определения активности  $\beta$ -D-глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови (1,8 нМ/мг/ч при норме 15,3-25). Особенность клинического течения - патологическая ломкость костей: 5 патологических переломов трубчатых костей, в том числе обеих бедренных костей. В течение последних 2-х лет была прикована к постели. В течение 12 мес получала ЗФТ в дозе 30 ЕД/кг 2 раза в мес. Направлена в Гематологический научный центр Российской академии медицинских наук (ГНЦ РАМН) для ортопедического лечения.

*При поступлении под наше наблюдение* (возраст 17 лет): состояние тяжелое, вынужденное положение сидя или лежа в постели. Самостоятельно не передвигается. Сколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника. Укорочение левой ноги на 1,5 см. Выраженная гипотрофия мышц бедер и голеней. Движения в коленных и голеностопных суставах резко ограничены (анкилозы). Умеренная гепато- и спленомегалия (печень +2,5 см; селезенка +3,5 см).

*В анализе крови:* Hb - 111 г/л, тромбоциты -  $104,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $6,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы - 5%, сегментоядерные нейтрофилы - 49%, лимфоциты - 37%, моноциты - 2%, СОЭ - 14 мм/ч.

*Биохимический анализ крови:* все показатели в пределах нормы.

*Коагулограмма:* АЧТВ - 46 с (норма до 35), протромбиновый индекс - 77%, тромбиновое время - 12 с (норма 15), фибриноген - 1,9 г/л (норма 2,0-4,0), антитромбин-III - 120%, фибринолиз - 10 мин.

*УЗИ брюшной полости:* левая доля печени - 125 x 63 мм, правая доля 192 x 119 мм; контуры ровные, эхогенность умеренно повышена. Селезенка бобовидной формы размером 211x66 мм (норма 110x45); объем 630 см<sup>3</sup>.

*Рентгенологическое исследование* бедренных костей, костей голеней, таза: диффузный остеопороз видимых костей с выраженным нарушением структуры костей крупноячеистого вида, наличием поперечно направленных костных балок, истончением коркового слоя, наличием неправильной округлой формы участков разрежения костной структуры до 1 см в диаметре. Отмечается булавовидная деформация дистальных отделов бедренных костей, консолидированные патологические переломы диафизов костей левой голени, обеих бедренных костей (рис. 6 на стр. 15).

В ГНЦ РАМН проведено хирургическое лечение патологического перелома левого бедра: корригирующая остеотомия с интрамедуллярным остеосинтезом штифтом UFN. Несмотря на отсутствие выраженной тромбоцитопении и грубых нарушений в коагулограмме, операция сопровождалась диффузной кровоточивостью тканей, потребовавшей проведения усиленной гемостатической терапии (эптаког альфа - новоСэвен\*, свежезамороженная плазма). Общая кровопотеря составила около 2,0 л, привела к снижению уровня Hb до 40 г/л, что потребовало проведения заместительной трансфузии эритроцитарной массы. В послеоперационном периоде на фоне адекватной антибиотикотерапии длительно сохранялась высокая лихорадка без видимых

очагов инфекции. При попытке активизации больной произошел закрытый патологический перелом левого плеча, потребовавший наложения гипсовой лонгеты. В дальнейшем для активизации больной использовали специальный комбинезон, позволявший проводить «бесконтактный подъем», то есть поднимать больную, не прикасаясь к ее конечностям. Активизация включала также массаж и лечебную физкультуру с постепенно нарастающей нагрузкой. Терапевтическая программа в этот период включала:

- ЗФТ имиглюцеразой в дозе 45-60 ЕД/кг 2 раза в мес;
- бифосфонаты;
- метаболическую терапию - витамины (D, B<sub>12</sub>, фолиевая кислота), препараты кальция, гепатопротекторы.

Через 2 года упорного лечения (ЗФТ, лечебная физкультура, массаж) больная смогла самостоятельно стоять (с полной нагрузкой весом); через 3 года после операции начала ходить. В настоящее время физическая активность пациентки не ограничена, учится в вузе. Последний плановый контроль: состояние удовлетворительное, печень и селезенка не пальпируются. Анализ крови и биохимические показатели в пределах нормы. По данным рентгенографии и МРТ отмечается положительная динамика патологического процесса в костях. Продолжает получать ЗФТ в дозе 30 ЕД/кг 2 раза в мес.

Резюме. Особенности данного клинического случая - тяжелое прогрессирующее поражение костей скелета, ассоциированное с небольшим увеличением размеров печени, селезенки и неглубокой цитопенией. Следствием множественных патологических переломов была длительная иммобилизация больной, что, в свою очередь, привело к развитию анкилозов и мышечной атрофии. Особенности состояния костной ткани (тяжелейший остеопороз) потребовали разработки индивидуальной тактики ортопедической помощи больной. Совместные усилия гематологов, хирургов-ортопедов, специалистов по лечебной физкультуре, а также тяжелый, упорный труд самой пациентки и усилия ее родителей привели к замечательному результату: двигательная активность восстановлена полностью.

Случай 8. Больная С.

*Особенности анамнеза:* в 2 года выявлены гепатоспленомегалия, глубокая анемия. С лечебно-диагностической целью была выполнена субтотальная резекция селезенки. На основании результатов морфологического исследования ткани селезенки установлен диагноз гистиоцитоз Х. От предложенной химиотерапии родители

отказались. В последующие годы - патологические переломы шейки бедра, плеча, малой берцовой кости; «хронический остеомиелит» верхней трети левого бедра, асептические некрозы головок обеих бедренных костей.

*При поступлении под наше наблюдение* (в возрасте 21 года): состояние средней тяжести; резкие боли при движении в левом тазобедренном суставе; передвигается при помощи костылей; левая нога короче правой; движения в тазобедренных и коленных суставах ограничены. Гепатомегалия (+16 см), спленомегалия (+8 см).

*В анализе крови:* Hb - 84 г/л, ретикулоциты - 51% (<20‰), тромбоциты -  $94,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $20,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы - 1%, сегментоядерные нейтрофилы - 55%, лимфоциты - 29%, моноциты - 13%, СОЭ - 65 мм/ч, нормобласты - 10:100

*Биохимический анализ крови:* гиперпротеинемия - 91,0 г/л; гипергаммаглобулинемия - 62 г/л.

*УЗИ брюшной полости:* левая доля печени - 150x85 мм, правая доля - 264x141 мм; контуры бугристые, структура с выраженными диффузными изменениями, в паренхиме печени

визуализируются гипоэхогенные округлые очаги до 17x15 мм в диаметре. Селезенка состоит из двух фрагментов округлой формы 52x50 мм и 101x87 мм, которые имеют неоднородную структуру (хаотически чередуются «поля» и «зоны» с пониженной и повышенной эхогенностью); кровоток в ткани обеднен, сосудистый рисунок деформирован.

*Рентгенография костей:* выраженная колбообразная деформация дистальных отделов бедренных костей. На фоне признаков неравномерного остеопороза определяются участки разряжения костной структуры неправильной округлой формы без четких границ до 3 см в диаметре; уплощение и фрагментация головки правой бедренной кости. Заключение: выявленные изменения наиболее соответствуют изменениям при болезни Гоше.

*Пересмотр гистологических препаратов печени:* в пункционном биоптате печени выявляется тотальное разрастание крупных клеток с обильной слоистой цитоплазмой, что наиболее соответствует картине при болезни Гоше.

*Маркеры гепатитов:* анти-HCV и HCV-РНК положительные; HBsAg и HBV-ДНК отрицательные.

*Энзимодиагностика:* снижение активности  $\beta$ -Д-глюкозидазы до 2,1 нМ/мг/ч, увеличение активности хитотриозидазы до 5760 нМ/мл/ч.

*Клинический диагноз:* болезнь Гоше I типа, состояние после субтотальной резекции селезенки. Поражение опорно-двигательной системы: диффузный остеопороз, множественные патологические переломы, асептические некрозы головок бедренных костей с формированием вторичных коксартрозов. Хронический вирусный гепатит С (anti-HCV +, HCV-РНК +) без признаков биохимической активности.

Больной назначена ЗФТ имиглюцеразой в дозе 45 ЕД/кг 2 раза в мес. Через 12 мес лечения в связи с тяжелым болевым синдромом произведено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Послеоперационное течение было гладким. При плановом контроле через 12 мес после операции: состояние и самочувствие вполне удовлетворительные; болевой синдром отсутствует; передвигается самостоятельно без опоры; значительно сократились размеры печени. Продолжает получать ЗФТ в дозе 30 ЕД/кг 2 раза в мес.

Случай 9. Больная А.

*Особенности анамнеза:* у пациентки 14 лет произошел компрессионный перелом большеберцовой кости. На основании рентгенологической картины, данных МРТ и морфологического исследования биоптата пораженной кости установлен диагноз «остеогенная саркома левой большеберцовой кости». В 2004-2005 гг. проведено оперативное лечение (резекция проксимального отдела большеберцовой кости с эндопротезированием коленного сустава) и 6 курсов полихимиотерапии. При контрольном обследовании через 6 мес после окончания полихимиотерапии обращено внимание на наличие спленомегалии и глубокой панцитопении. Диагностическая стерильная пункция выявила картину болезни Гоше. Диагноз был верифицирован энзимодиагностикой (активность  $\beta$ -D-глюкоцереброзидазы лейкоцитов крови составила 2,0 нМ/мг/ч, хитотриозидазы - 5964,0 нМ/мл/ч). Для обследования и лечения была переведена в ГНЦ РАМН.

*При поступлении под наше наблюдение* (в возрасте 15 лет): состояние тяжелое. Передвигается при помощи костылей. Истощена (рост 160 см, масса тела 35 кг). Симптомы анемизации. Спонтанного геморрагического синдрома нет. Немногочисленные зудящие высыпания на коже конечностей и туловища (по типу экскориаций). Периферические лимфоузлы 0,5-1,0 см. Печень у края реберной дуги. Селезенка +3-4 см.

*Status localis:* по внутренней поверхности левой голени и области левого коленного сустава определяются совмещающиеся свищевые ходы диаметром до 1,5 см. Дно свищей представлено компонентами эндопротеза.

*В анализе крови:* Hb - 60 г/л, тромбоциты -  $20,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $4,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы - 7%, сегментоядерные нейтрофилы - 59%, лимфоциты - 28%, СОЭ - 63 мм/ч.

*Биохимический анализ крови:* показатели в пределах нормы.

*Рентгенография костей:* состояние после резекции 20 см проксимального отдела левой большеберцовой кости, тотального эндопротезирования левого коленного сустава.

На рентгенограммах, проведенных до операции, - поражение костей, которое может наблюдаться при болезни Гоше.

*Пересмотр морфологических препаратов* пораженной ткани удаленной большеберцовой кости (консультация профессора Г.А. Франка) - изменения соответствуют болезни Гоше.

Совокупность клинических, рентгенологических и морфологических данных дала основание отвергнуть остеогенную саркому и *установить диагноз:* болезнь Гоше I типа, протекающая со спленомегалией, иммунной цитопенией и поражением костей скелета. Состояние после резекции левой большеберцовой кости и эндопротезирования резецированного участка и левого коленного сустава.

С момента диагностики больная получала ЗФТ имиглюцеразой в дозе 45-60 ЕД/кг 2 раза в мес, на фоне которой через 6 мес достигнуто значительное клиническое улучшение: прибавила в весе 5 кг, сократились размеры селезенки, уменьшилась степень цитопении

(Hb - 80 г/л, тромбоциты -  $70,0-110,0 \times 10^9$ /л).

Ортопедические мероприятия включали местное лечение и курсы антибиотикотерапии, однако не привели к стабильному улучшению. Через 1,5 года после начала ЗФТ было проведено хирургическое лечение: удален инфицированный протез и установлен временный спейсер. Еще через 6 мес был проведен второй этап хирургического лечения: удален спейсер и установлен новый, постоянный протез коленного сустава и резецированного участка (25 см) большеберцовой кости. Больная перенесла все этапы ортопедического лечения удовлетворительно. Срок наблюдения за пациенткой после операции составляет 3 года. Последний плановый контроль: состояние удовлетворительное. Ходит без ортопедической поддержки (на высоких каблуках!) Печень и селезенка не пальпируются. Общий и биохимический анализ крови в норме. Получает поддерживающую дозу ЗФТ (15 ЕД/кг).

Резюме. Случаи № 8 и № 9 демонстрируют объективные трудности в интерпретации морфологической картины болезни Гоше. Активированные макрофаги, в том числе клетки Гоше, в гистологических препаратах могут симулировать картину опухоли. Судьбу пациентки С. решили родители, которые отказались от проведения химиотерапии, поскольку не видели у ребенка признаков злокачественного заболевания. В случае А., своевременно предположенная болезнь Гоше и энзимодиагностика могли бы направить лечебный процесс совсем по другому сценарию...

Случай 10. Больная В.

*Особенности анамнеза:* в возрасте 68 лет произошел патологический перелом правой плечевой кости. Проводилось местное лечение (иммобилизация) и диагностический поиск, в том числе биопсия плечевой кости в области патологического перелома, однако данных за онкологическое заболевание не получено. Через 5 мес - безболевого патологический перелом левого плеча. Рентгенологическая картина (тяжелый диффузный остеопороз) и возраст пациентки послужили основанием для пристрастного онкопоиска. Повторное обследование, включавшее 2 пункции и трепанобиопсию костного мозга, не позволило прояснить диагноз: данных за миеломную болезнь и

метастазы рака не получено. Учитывая клиническую (панцитопения, гепатоспленомегалия) и рентгенологическую (системное поражение костной ткани) картину, а также присутствие в биоптатах костного мозга и плечевой кости рассеянных макрофагов, больной был установлен диагноз «гистиоцитоз» («гистиосаркома из макрофагов диссеминированная»), проведено лечение преднизолоном (60-100 мг/сут) и бифосфонатами. Гистологические препараты трепанобиоптата костного мозга были направлены на консультацию в ГНЦ РАМН, где при пересмотре морфологических препаратов установлена болезнь Гоше. Диагноз верифицирован данными энзимодиагностики:  $\beta$ -D-глюкозидаза 1,6 нМ/мг/ч (норма 4,7-18,7); хитотриозидаза 4230,6 нМ/мг/ч (норма 4,5-198,0).

*При поступлении под наше наблюдение* (в возраст 69 лет): состояние средней тяжести. Посттравматические и постинъекционные гематомы мягких тканей левого плеча. Умеренные признаки анемизации. Печень +1 см, селезенка +4-5 см ниже края реберной дуги.

*Status localis:* состояние после перелома левого плеча - болей, нарушения движений нет. Перелом правого плеча. Правая верхняя конечность находится на косыночной повязке. Плечо увеличено в объеме, болезненно при пальпации и движениях. Сосудистых и неврологических расстройств нет.

*В анализе крови:* Hb - 109 г/л, тромбоциты -  $44,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $3,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы - 4%, сегментоядерные нейтрофилы - 38%, лимфоциты - 55%, СОЭ - 20 мм/ч; анизоцитоз, пойкилоцитоз эритроцитов.

*Биохимический анализ крови:* билирубин общий - 27,0 мкмоль/л (норма до 20), прямой - 3,9 мкмоль/л; непрямой - 23,1 мкмоль/л, остальные прочие показатели в пределах нормы.

*Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови:* уровень иммуноглобулинов в пределах нормы. Патологической секреции не выявлено.

Иммунохимическое исследование белков мочи: белок Бенс-Джонса не выявлен.

*УЗИ брюшной полости:* левая доля печени - 110x56 мм (норма до 100x60), правая доля - 159x94 мм (норма до 150x100); контуры ровные, структура однородная, эхогенность нормальная. Селезенка вытянутой формы, размеры 206x69 мм (норма 110x45), в центре визуализируется слабогипоэхогенное включение размерами 14x10 мм.

*MPT бедренных костей и тазобедренных суставов:* на серии МР-томограмм выявляется выраженная диффузная инфильтрация костного мозга видимых отделов костей таза, правой и левой бедренных костей с расширением костномозговых каналов и истончением коркового слоя. В нижней трети дистальных отделов диафизов обеих бедренных костей визуализируются очаги постинфарктного фиброза, склероза. Отмечается булавовидная деформация дистальных третей диафизов и метафизов обеих бедренных костей. Заключение: выявленные изменения костей таза, обеих бедренных костей соответствуют наблюдаемым при болезни Гоше.

*Клинический диагноз:* болезнь Гоше I типа, протекающая с умеренной спленомегалией, иммунной цитопенией и поражением костей (патологические переломы левой и правой плечевых костей).

Назначена ЗФТ в дозе 30 ЕД/кг 2 раза в мес в сочетании с бифосфонатами, витамином D и препаратами кальция.

Резюме. Еще один пример непростой морфологической диагностики болезни Гоше. У 68-летней пациентки заболевание манифестировало патологическими переломами трубчатых костей. С учетом рентгенологической картины и возраста пациентки дифференциальную диагностику проводили между миеломной болезнью и метастатическим поражением. Однако анализ морфологических препаратов пораженной кости, пунктата и трепанобиоптата костного мозга не выявил картины злокачественного процесса. Несмотря на типичное для болезни Гоше сочетание

цитопении, гепатоспленомегалии и поражения костей, диагноз был установлен лишь спустя 7-8 мес после первого перелома при пересмотре препаратов костного мозга в ГНЦ РАМН.

Случай 11. Больная Г.

*Особенности анамнеза:* болезнь Гоше установлена в 28 лет на основании клинической (гепатоспленомегалия, тромбоцитопения) и морфологической (клетки Гоше в пунктате костного мозга) картины. От предложенной спленэктомии отказалась. В течение следующих 30 лет жизни работала по специальности (физик); было 5 беременностей, 2 из них закончились срочными родами (2 взрослых детей здоровы); занималась спортом (альпинизм). Отмечала постепенное увеличение размеров селезенки, непостоянный астенический синдром. Ухудшение состояния в возрасте 57-58 лет, когда появились, прогрессирующая потеря массы тела, лихорадка, тяжелая астения.

*При поступлении под наше наблюдение* (в возрасте 58 лет): состояние тяжелое; истощена до степени кахексии; единичные спонтанные геморрагии на коже; гигантская спленомегалия (селезенка занимает всю брюшную полость), гепатомегалия с признаками недостаточности белково-синтетической функции печени (см. рис. 2 на стр. 10). Поражение костей клинически и рентгенологически не выражено. При ФЭГДС выявлен кандидозный эзофагит.

*В анализе крови:* анемия (Hb - 60-80 г/л); тромбоцитопения ( $30,0 \times 10^9$ /л); нейтрофильный лейкоцитоз ( $20,0 \times 10^9$ /л) со сдвигом формулы влево. В трепанобиоптате костного мозга - морфологическая картина болезни Гоше.

*Энзимодиагностика:* активность  $\beta$ -D-глюкозидазы снижена до 0,4 нМ/мг/ч, активность хитотриозидазы повышена до 6725,0 нМ/мл/ч, что подтверждает болезнь Гоше.

С момента поступления под наше наблюдение больная начала получать ЗФТ, вначале в низких дозах с перерывами, затем постоянно в дозе 30 ЕД/кг 2 раза в мес. На фоне ЗФТ состояние и самочувствие значительно улучшились, существенно уменьшились размеры селезенки. Однако через 6 мес от начала постоянной ЗФТ самочувствие больной вновь ухудшилось, стала увеличиваться селезенка, в анализе крови нарастал нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево (максимально -  $90,0 \times 10^9$ /л со сдвигом до единичных бластных клеток). Было выполнено контрольное исследование костного мозга, которое выявило в пунктате и трепанобиоптате резкую миелоидную гиперплазию; при цитогенетическом анализе миелокариотитов в 100% клеток выявили Ph-хромосому, что позволило установить Ph+ хронический миелолейкоз, развившийся у пациентки с болезнью Гоше. Больной было назначено лечение иматинибом, которое сочетали с ЗФТ в дозе 45 ЕД/кг 2 раза в мес и симптоматической терапией (гидратация, аллопуринол) для профилактики цитолитического синдрома. Через 12 мес лечения была достигнута полная гематологическая и цитогенетическая ремиссия хронического миелолейкоза, которая сохраняется в течение 4 лет.

Последний плановый контроль (5 лет ЗФТ и 4 года лечения иматинибом): состояние и самочувствие больной удовлетворительные. Спонтанного геморрагического синдрома нет. Печень и селезенка - у края реберной дуги (!).

*В анализе крови:* Hb - 112 г/л, тромбоциты -  $47,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $4,10 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы - 5%, сегментоядерные нейтрофилы - 58%, лимфоциты - 34%, моноциты - 2%, СОЭ - 20 мм/ч.

*Биохимический анализ крови* - все показатели в пределах нормы.

*УЗИ брюшной полости:* левая доля печени - 91x41 мм, правая доля - 164x97 мм; контуры ровные, эхогенность умеренно повышена. Селезенка 176x77 мм (норма 110x45); в паренхиме визуализируются фиброзно-измененные участки в виде тяжистых включений, а также слабогипоэхогенные участки округлой формы размерами до 14 мм.

*Миелограмма:* бласты - 0,4%, промиелоциты - 1,6%, миелоциты - 9,2%, метамиелоциты - 8,0%, палочкоядерные нейтрофилы - 11,2%, сегментоядерные нейтрофилы - 20,4%, лимфоциты - 19,2%, моноциты - 3,9%, нормобласты - 27,2%, костный мозг умеренно клеточный, мегакариоциты в умеренном количестве.

*Цитогенетическое исследование клеток костного мозга:* проанализировано 20 метафаз, кариотип 46, XX(20). Хромосомных перестроек не выявлено.

Подтверждено наличие гематологической и цитогенетической ремиссии хронического миелолейкоза. Цели лечения болезни Гоше достигнуты. Наличие тромбоцитопении, наиболее вероятно, обусловлено цитотоксическим эффектом иматиниба.

Продолжены ЗФТ имидазолизацией в поддерживающей дозе 7,5 ЕД/кг 2 раза в мес и лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут.

Случай 12. Больной К.

*Особенности анамнеза:* болезнь Гоше установлена в 4 года, тогда же произведена спленэктомия. В 16 лет - асептический некроз головки левого бедра; по месту жительства проведено оперативное лечение: наложение артрореза левого тазобедренного сустава. ЗФТ не получал. В дальнейшем - асептический некроз головки правого бедра. С ноября 2008 г. - сильные боли в области правого тазобедренного сустава, стала невозможной опора на правую ногу. При рентгенографии выявлен перелом шейки правого бедра, направлен на лечение в ГНЦ РАМН.

*При поступлении под наше наблюдение* (в возрасте 26 лет) состояние тяжелое: болевой синдром, истощен (рост 186 см, масса тела 47 кг), передвигается с помощью костылей; левая нога короче правой на 5 см. Выраженная гепатомегалия - печень занимает практически всю брюшную полость, нижний край на 18 см ниже реберной дуги.

*В анализе крови:* Нв - 94 г/л, тромбоциты -  $430 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $19,9 \times 10^9$ /л, миелоциты - 2%, палочкоядерные нейтрофилы - 7%, сегментоядерные нейтрофилы - 66%, базофилы - 1%, лимфоциты - 22%, моноциты - 2%, СОЭ - 65 мм/ч.

*Биохимический анализ крови* - все показатели в пределах нормы.

*Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови (заключение):* поликлональная гипергаммаглобулинемия с повышением уровня циркулирующих иммунных комплексов. Электрофоретические признаки гипоальбуминемии, воспалительной диспротеинемии.

*УЗИ брюшной полости:* левая доля печени - 211x89 мм (норма до 100x60), правая доля - 294x146 мм (норма до 150x100); контуры ровные, структура с выраженными диффузными изменениями; эхогенность умеренно повышена. Воротная вена 12 мм (норма 9-14).

*МРТ:* левый тазобедренный сустав расположен на 24 мм выше правого, выявляется подвывих головки левой бедренной кости вследствие выраженной деформации ее за счет асептического некроза в стадии фиброза. Головка правой бедренной кости деформирована в меньшей степени, выявляются признаки асептического некроза в стадии фрагментации и проявления разнонаправленного линейного склероза, фиброза. Суставная щель справа сужена. В костях, составляющих крышу вертлужной впадины, и в верхней ветви лонной кости визуализируется трабекулярный отек костного мозга.

*Консультация ортопеда:* на рентгенограмме правого тазобедренного сустава имеются признаки асептического некроза головки правой бедренной кости и медиального перелома шейки правой бедренной кости.

По срочным показаниям больному было выполнено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Кровопотеря составила 1,15 л. *Интраоперационная биопсия головки и*

шейки правой бедренной кости выявила массивные разрастания Гошеподобных клеток. Послеоперационное течение было относительно гладким, швы сняты на 25-й день.

Терапевтическая программа включала ЗФТ (в дозе 45 Ед/кг 2 раза в мес), бифосфонаты (золедроновая кислота), витамины, гепатопротекторы.

На фоне лечения была достигнута выраженная положительная динамика: прекратились артралгии, сократились размеры печени. В относительно удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями продолжить ЗФТ и курс лечения бифосфонатами по месту жительства. Однако через 1 мес после выписки в области послеоперационного рубца разошлись швы, образовалась раневая поверхность. Консервативное лечение в сочетании с ЗФТ не привело к заживлению раны. Через 6 мес после эндопротезирования был вновь госпитализирован в ГНЦ РАМН. При ревизии раны обнаружены свищевые ходы, сообщающиеся с компонентами эндопротеза. В течение 2 мес больному проводилось местное (перевязки раны, проточно-промывная система) и общее (антибактериальная терапия внутривенно) лечение, однако положительного эффекта не достигнуто. При повторных бактериологических исследованиях (микроскопия, посевы) этиология воспаления не установлена. Через 2 мес от момента повторного поступления в клинику в левой ягодичной области появился воспалительный инфильтрат. По результатам дополнительных рентгенологических исследований и с учетом клинических данных (в том числе негативного ответа на массивную антибиотикотерапию), инфильтрат был расценен как холодный натечник у больного с двусторонним сакроилеитом туберкулезной этиологии.

*Клинический диагноз:* 1) *болезнь Гоше I типа*, состояние после спленэктомии. Поражение опорно-двигательной системы: асептические некрозы головок бедренных костей, закрытый медиальный перелом шейки правого бедра со смещением. Состояние после артродеза левого тазобедренного сустава (1998 г.). Состояние после тотального эндопротезирования правого тазобедренного сустава (12.2008). 2) *Внелегочный туберкулез*: двусторонний туберкулезный сакроилеит с холодным натечником левой ягодичной области, свищевая форма.

Больному была назначена противотуберкулезная химиотерапия, включающая 5 препаратов, из них 3 - в ви-

де внутривенных инфузий. Продолжена ЗФТ имиглюцеразой. Через 4 нед противотуберкулезной химиотерапии проведена плановая санирующая некроекстрэктомия. При гистологическом исследовании удаленных грануляций обнаружены клетки Пирогова-Лангханса, что стало морфологическим подтверждением клинического диагноза туберкулезного сакроилеита. Состояние и самочувствие больного на фоне комбинированного лечения значительно улучшились: нормализовалась температура тела, ушли симптомы интоксикации, прибавил в весе 6 кг, повысился уровень гемоглобина (с 90-95 г/л до 105-110 г/л). В настоящее время лечение продолжается. Побочных и токсических (в том числе гепатотоксических) эффектов нет.

Резюме. Случай 11 (больная Г.) демонстрирует классическое естественное течение болезни Гоше у больной, не получавшей ЗФТ: постепенное нарастание спленомегалии, астении и истощения. Следует отметить, что в течение 30 лет пациентка вела активный образ жизни, имела несколько беременностей, из которых две закончились самостоятельными срочными родами.

Случай 12 (больной К.) иллюстрирует типичное течение болезни Гоше у спленэктомированного больного: прогрессирующее поражение опорно-двигательной системы с формированием грубых ортопедических дефектов и инвалидизации пациента в 25-27 лет. Не способствует благоприятному течению болезни Гоше и агрессивная ортопедическая тактика - наложение артродеза в возрасте 18 лет (!), что на современном этапе развития ортопедии не имеет обоснования.

Оба представленных случая служат также иллюстрацией того, что наличие наследственной ферментопатии - болезни Гоше, не защищает больных от развития интеркуррентных заболеваний опухолевой или инфекционно-воспалительной природы. Немотивированное ухудшение состояния больного на фоне ЗФТ должно служить основанием для пристрастного поиска причины этого ухудшения, а не для поверхностного заключения о «недостаточной эффективности ЗФТ и необходимости повысить дозу имиглюцеразы».

Случай 13. Больной Т.

*Особенности анамнеза:* болезнь Гоше установлена в 4 года на основании морфологического исследования пунктата костного мозга и ткани удаленной селезенки (спленэктомия). В 16 лет впервые выявлены маркеры вирусного гепатита С.

*При поступлении под наше наблюдение* (в возрасте 23 лет) состояние тяжелое: истощен, беспокоят оссалгии и артралгии. Выражены признаки дыхательной недостаточности: одышка при небольшой физической нагрузке (подъем на 1 этаж), акроцианоз, изменения фаланг пальцев рук в виде «барабанных палочек», ногтей в виде «часовых стекол». Гепатомегалия +10-12 см.

*В анализе крови:* Hb - 146 г/л, тромбоциты -  $190,0 \times 10^9$ /л, лейкоциты -  $12,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы - 2%, сегментоядерные нейтрофилы - 58%, лимфоциты - 30%, моноциты - 7%, СОЭ - 27 мм/ч.

*Биохимический анализ крови:* общий белок - 94 г/л, ЩФ 1,5 нормы, аспаратаминотрансфераза 2 нормы, АЛТ 1,5 нормы, остальные показатели в пределах нормы.

*Серологические маркеры:* анти-НСV и НCV-РНК положительные.

*Электрокардиография и трансторакальная эхокардиография:* на электрокардиограмме синусовый ритм сменяется нижнепредсердным. Полости сердца не расширены. Передняя створка митрального клапана удлинена, пролабирует, регургитация 0-1 степени. Трикуспидальная регургитация 1-2 степени. Сократительная способность и диастолическая функция миокарда удовлетворительные.

*УЗИ брюшной полости:* размеры левой доли печени - 170x87 мм, размеры правой доли - 205x128 мм; структура с умеренно выраженными диффузными изменениями; экзогенность умеренно повышена.

*Рентгенография органов грудной клетки:* легочный рисунок диффузно усилен, деформирован по смешанному типу. Корни легких малоструктурны. Тень сердца умеренно расширена за счет левых отделов. Заключение: артериально-венозное полнокровие легких? Диффузный пневмосклероз? Нельзя исключить специфическое поражение легких. Кардиомиопатия?

*КТ органов грудной клетки:* КТ-картина метавоспалительного фиброза нижней доли левого легкого на фоне гипертензии малого круга кровообращения, кардиомиопатия (?).

*Клинический диагноз:* болезнь Гоше I типа, протекающая с поражением печени, легких, костей скелета. Состояние после спленэктомии. Дыхательная недостаточность II стадии. Миокардиодистрофия. Хронический вирусный гепатит С низкой степени активности (антиНСV +, НCV-РНК +).

Больному начата ЗФТ имиглюцеразой в дозе 30 ЕД/ кг 2 раза в мес. При контроле через 2 года лечения: состояние и самочувствие удовлетворительные, прекратились боли в костях и суставах, регрессировали симптомы дыхательной недостаточности: поднимается на 5-й этаж без одышки, нет акроцианоза, изменения фаланг по типу «барабанных палочек». Размеры печени сократились вдвое (+5-6 см).

Резюме. Особенностью данного случая стало поражение легких с клиническими признаками дыхательной недостаточности, которые отчетливо регрессировали на фоне ЗФТ.

Случай 14. Больной Ю.

*Особенности анамнеза:* болезнь Гоше установлена в 33 года на основании клинической картины (спленомегалия, тромбоцитопения) и результатов морфологического исследования костного мозга, диагноз подтвержден результатами энзимодиагностики. ЗФТ не получал.

*При поступлении под наше наблюдение* (в возрасте 39 лет): самочувствие относительно удовлетворительное. Спонтанного геморрагического синдрома нет. Костномышечная система без видимой патологии. Гигантская спленомегалия (нижний полюс селезенки у входа в малый таз). Печень +3 см.

*УЗИ брюшной полости:* левая доля печени - 159x80 мм, правая доля - 227x138 мм. Контуры ровные, эхогенность умеренно повышена. Магистральный ствол воротной вены 17 мм, диаметр селезеночной вены 21 мм. Селезенка вытянутая, размером >300x122 мм (норма 110x45).

*КТ органов брюшной полости:* объем печени 3327 см<sup>3</sup>, селезенки - 5865 см<sup>3</sup>.

*В анализе крови:* Hb - 110 г/л, тромбоциты - 30,0x10<sup>9</sup>/л, лейкоциты - 2,4x10<sup>9</sup>/л, палочкоядерные нейтрофилы - 3%, сегментоядерные нейтрофилы - 58%, лимфоциты - 34%, СОЭ - 25 мм/ч.

*Биохимический анализ крови:* все показатели в пределах нормы.

*Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови:* моноклональная гаммапатия IgG $\lambda$  (низкий уровень секреции - 9,5 г/л) на фоне поликлональной гипергаммаглобулинемии (IgA, IgM). IgG 244 МЕ/мл (норма 95-235), IgA 304 МЕ/мл (норма 55-250), IgM 731 МЕ/мл (норма 60-405).

*Иммунохимическое исследование мочи:* следовая протеинурия. Белок Бенс-Джонса не выявлен.

*На рентгенограммах костей* плечевого пояса, бедренных костей, тазобедренных, голеностопных суставов определяется умеренная колбообразная деформация нижней трети диафизов бедренных костей, истончение коркового слоя, расширение костномозгового канала бедренных костей. *Заключение:* изменения соответствуют наблюдаемым при болезни Гоше.

*Клинический диагноз:* болезнь Гоше I типа, протекающая с гепато- и спленомегалией, иммунной цитопенией, поражением костей. Моноклональная гаммапатия IgG $\lambda$  (9,5 г/л).

Начата ЗФТ имиглюцеразой в дозе 30 ЕД/кг 2 раза в мес. Контроль уровня парапротеина в крови проводился каждые 6 мес.

Через 2 года ЗФТ: состояние и самочувствие удовлетворительные. Значительно сократились размеры селезенки. Сохраняется тромбоцитопения без спонтанного геморрагического синдрома. Уровень парапротеина IgG $\lambda$  стабильный (11,1-9,9 г/л).

*Резюме.* Особенность гематологической картины у больного Ю. - в наличии парапротеина в крови. Согласно данным литературы, частота моноклональной гаммапатии у пациентов с болезнью Гоше достигает 19% [20], что дает основание предполагать у них повышенный риск развития миеломной болезни. В соответствии с этим больные с парапротеинемией нуждаются в пристальном мониторинге с количественным определением парапротеина в крови каждые 6-12 мес.

## Список литературы

1. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. - М., 2005. - С. 20-22.
2. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. - В 2-х т. - М.: Ньюдиамед, 2003. - Т. 2. - С. 202-205.
3. Gaucher Disease / Eds. A.H. Futerman and A. Zimran. - Taylor & Francis Group, LLC, 2007. - 528 p.
4. Gaucher P.C.E. De l'epithelioma primitive de la rate // These de Paris. - 1882.
5. Brady R.O., Kanfer J.N., Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides: evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher disease // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1965. - Vol. 18. - P. 221-225.
6. Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. - СПб: Наука, 1999. - 232 с.
7. Lee R.E. The pathology of Gaucher disease // Prog. Clin. Biol. Res. - 1982. - Vol. 95. - P. 177-217.
8. Hemopoietic Growth Factors and Mononuclear Phagocytes / Ed. R. van Furth. - S. Karger AG: Basel, 1993. - 222 p.
9. Лукина Е.А. Функциональная активность макрофагальной системы у больных гистиоцитозами: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. - М., 1995. - 48 с.
10. Луговская С.А. Характеристика гемопоэза при опухолевых и реактивных пролиферациях моноцитов/макрофагов: Автореф. дис. . д-ра мед. наук. - М., 1998. - 40 с.
11. Zimran A., Kay A., Beutler E. et al. Gaucher disease: clinical, laboratory, radiologic and genetic features of 5,3 patients // Medicine. - 1992. - Vol. 71. - P. 337-353.
12. Лукина Е.А., Гундобина О.С., Захарова Е.Ю. и др. Протокол ведения пациентов с болезнью Гоше // Онкогематология. - 2009. - № 1. - с. 63-70.
13. Mistry P.K. Gaucher disease: a model for modern management of a genetic disease // J. Hepatology. - 1999. - Vol. 30. - P. 1-5.
14. Poll L.W., Terk M.R. Skeletal aspects of Gaucher disease // Brit. J. Radiology. - 2002. - Vol. 75. - Suppl. 1. - A1-42.
15. Pastores G.M., Weinreb N.J., Aerts H. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease // Seminars in Haematology. - 2004. - Vol. 41. - Suppl. 5. - P. 4-14.
16. Goldblatt J., Szer I., Fletcher J.M. et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease in Australia // Internal Medicine J. - 2005. - Vol. 35. - P. 156-161.
17. 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. - Vol. 93. - P. 1211-1218.
18. Giraldo P., Latre P., Alfonso P. et al. Short-term effect of miglustat in every day clinical use in treatment-naïve or previously treated patients with type I Gaucher disease // Haematologica. - 2006. - Vol. 91. - P. 703-706.
19. Peterschmitt J., Lukina E., Watman N. et al. Genz-112638, an investigational oral treatment for Gaucher disease type I: Preliminary Phase 2 clinical trial results (abstract) // Mol. Genet. Metab. - 2009. - Vol. 96 - S 34.
20. De Fost M., Out T.A., de Wilde F.A. et al. Immunoglobulin and free light chain abnormalities in Gaucher disease type I // Ann. Hematol. - 2008. - Vol. 87. - P. 439-449.
21. Lukina E., Watman N., Arregun E.A. et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1 // Blood. - 2010. - Vol. 116. - №6. - P. 893-899.

21. Lukina E., Watman N., Arregun E.A. et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1 // *Blood*. - 2010. - Vol. 116. - №6. - P. 893-899.