



Эффективность современной ферментозаместительной терапии болезни Гоше*

К.А. Лукина

Адрес для переписки: Кира Анатольевна Лукина, kira1404@gmail.com

Болезнь Гоше относится к группе лизосомных болезней накопления. В основе заболевания лежат мутации гена кислой бета-глюкозидазы, приводящие к снижению или полной утрате активности данного лизосомного фермента. Основные клинические проявления болезни Гоше типа I: спленомегалия, гепатомегалия, цитопения, поражение костно-суставной системы. Последнее в большинстве случаев определяет тяжесть течения заболевания и характеризуется выраженной гетерогенностью. Наиболее частой причиной болевого синдрома являются остеонекрозы, в частности асептические некрозы головок бедренных костей. Как следствие – формирование коксартрозов, приводящих к инвалидизации в молодом возрасте и требующих хирургического лечения – эндопротезирования тазобедренных суставов. Современное лечение болезни Гоше заключается в назначении пожизненной ферментозаместительной терапии рекомбинантной бета-глюкозидазой (имиглюцераза, Церезим®), характеризующейся отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью. Своевременно назначенное лечение позволяет остановить прогрессирование заболевания и предотвратить поражение жизненно важных органов. Однако у взрослых пациентов заболевание зачастую диагностируется на стадии тяжелого поражения костно-суставной системы. В такой ситуации помимо ферментозаместительной терапии больные нуждаются в высококвалифицированной ортопедической помощи.

Ключевые слова: болезнь Гоше, асептический некроз, ферментная заместительная терапия, имиглюцераза

Введение

Болезнь Гоше относится к группе лизосомных болезней накопления, характеризующихся патологическим отложением в органах и тканях промежуточных продуктов нормального метаболизма в результате наследственного дефицита активности лизосомных ферментов. В основе болезни Гоше лежат мутации гена кислой бета-глюкозидазы, приводящие к снижению или полной утрате активности данного лизосомного фермента [1, 2].

Дефицит бета-глюкозидазы имеет наибольшее значение для антигенперерабатывающих макрофагов, поскольку важной функцией этих клеток является деградация клеток крови, завершивших жизненный цикл. Дефицит активности бета-глюкозидазы приводит к накоплению в лизосомах макрофагов неутилизированных липидов и образованию характерных клеток накопления, или клеток Гоше, – перегруженных липидами макрофагов [3]. Следствием функциональной перегрузки макрофагов становятся аутокринная стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов (проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других ор-

* Автор выражает глубокую благодарность всем сотрудникам Гематологического научного центра, принимавшим участие в диагностике и лечении болезни Гоше у пациентки, чья история болезни изложена в данной статье.



ганов), нарушение многих физиологических функций макрофагов, в том числе регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани (предположительно лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы) [3, 4].

Наиболее частым (94% случаев) клиническим вариантом болезни Гоше является тип I заболевания, характеризующийся отсутствием симптомов поражения нервной системы [5]. Основные клинические проявления болезни Гоше типа I включают спленомегалию, гепатомегалию, цитопению, поражение костно-суставной системы. Поражение костно-суставной системы в большинстве случаев определяет тяжесть течения заболевания, характеризуется выраженной гетерогенностью и может проявляться острыми и хроническими оссалгиями, патологическими переломами, развитием остеоартрозов [6]. Наиболее распространенной причиной болевого синдрома являются остео-некрозы, в частности асептические некрозы головок бедренных костей. Как следствие – формирование коксартрозов, приводящих к инвалидизации в молодом возрасте и требующих хирургического лечения – эндопротезирования тазобедренных суставов.

Стандартом современной диагностики болезни Гоше является биохимическое определение активности бета-глюкозидазы в лейкоцитах крови (энзимодиагностика). Диагноз подтверждают при снижении активности фермента менее 30% от нормального значения. Морфологическое исследование костного мозга помогает выявить многочисленные клетки Гоше и одновременно исключить гемобластоз или иное заболевание системы крови. Однако отсутствие характерных клеток в мазках костного мозга не позволяет полностью исключить болезнь Гоше, поскольку клетки Гоше легко разрушаются при приготвлении и окраске мазков, а также могут располагаться на периферии мазка [4].

Современное лечение болезни Гоше заключается в назначении пожиз-

ненной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантной бета-глюкозидазой (имиглюцераза, Церезим®), которая вводится внутривенно капельно каждые две недели. Такая терапия характеризуется отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью у пациентов с болезнью Гоше типа I [3]. Своевременное назначение ФЗТ позволяет остановить прогрессирование заболевания и предотвратить поражение жизненно важных органов. Однако у взрослых пациентов заболевание зачастую диагностируется на стадии состоявшегося тяжелого поражения костно-суставной системы. В этом случае помимо ФЗТ больные нуждаются в высококвалифицированной ортопедической помощи.

До начала применения ФЗТ единственным и нередко оправданным способом лечения больных со спленомегалией считалась спленэктомия, которая способствовала нормализации показателей крови. Однако, как показал последующий клинический опыт, спленэктомированные больные имеют более тяжелое поражение костно-суставной системы и повышенный риск поражения таких жизненно важных органов, как печень и легкие [4].

Рассмотрим клинический пример сложной диагностики болезни Гоше, тяжелого поражения костно-суставной системы и необходимости комбинированного (терапевтического и хирургического) лечения.

Клинический случай

У пациентки С. 1986 г. р. в возрасте двух лет были выявлены гепатоспленомегалия и глубокая анемия (56 г/л). Тогда же в лечебно-диагностических целях была проведена субтотальная резекция селезенки. На основании результатов гистологического исследования ткани селезенки установлен диагноз гистиоцитоза из клеток Лангерганса. От предложенного химиотерапевтического лечения родители пациентки отказались.

В возрасте четырех лет у больной произошел патологический перелом шейки левой бедренной кости. Был установлен диагноз «хрони-

Современное лечение болезни Гоше заключается в назначении пожизненной ферментозаместительной терапии рекомбинантной бета-глюкозидазой (имиглюцераза, Церезим®), которая вводится внутривенно капельно каждые две недели. Такая терапия характеризуется отличной переносимостью и высокой клинической эффективностью у пациентов с болезнью Гоше типа I

ческий гематогенный остеомиелит верхней трети левой бедренной кости».

В возрасте девяти лет у пациентки появились интенсивные боли в области левого тазобедренного сустава. При рентгенологическом исследовании выявлен асептический некроз головки левой бедренной кости.

В возрасте 14 лет у больной произошел закрытый перелом верхней трети левой плечевой кости со смещением, в 19 лет – закрытый перелом малой берцовой кости. Тогда же впервые были обнаружены маркеры хронического вирусного гепатита С.

С декабря 2006 г. (к тому моменту пациентка достигла возраста 20 лет) отмечались боли и ограничение движений в правом тазобедренном суставе.

В сентябре 2007 г. с направительным диагнозом «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» большую госпитализировали в клинику Гематологического научного центра (ГНЦ).

При поступлении: состояние средней тяжести, резкие боли при движениях в правом тазобедренном суставе, выраженная гепатоспленомегалия (печень пальпировалась на 16 см, селезенка на 12 см ниже края реберной дуги). Ортопедический статус: передвижение при помощи костылей, укорочение левой ноги, резкое ограничение объема движений в тазобедренных



Таблица. Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне ФЗТ имиглюцеразой

Параметр	До лечения	После семи лет лечения
Гепатомегалия, см от края реберной дуги	+16	+5
Спленомегалия, см от края реберной дуги	+12	0
Гемоглобин, г/л	84	118
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	60	300
Гипергаммаглобулинемия, г/л	60	44
Ферритин, мкг/л	3500	1300

и коленных суставах, вальгусная деформация ног, плоскостопие.

Анализ крови: анемия (гемоглобин – 84 г/л, эритроциты – $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$), тромбоцитопения ($90\text{--}60 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофильный лейкоцитоз ($20 \times 10^9/\text{л}$).

Биохимический анализ крови: гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия (общий белок – 90 г/л, альбумин – 30 г/л, глобулины – 60 г/л), признаки холестаза (щелочная фосфатаза – 154 Е/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 46 Е/л), гиперферритинемия (3500 мкг/л). Гипергаммаглобулинемия и гиперферритинемия – типичные лабораторные симптомы у пациентов с болезнью Гоше – отражают степень активности заболевания и могут использоваться в качестве биомаркеров для оценки эффективности патогенетической терапии [7–9]. Повторно были выявлены маркеры хронического вирусного гепатита С без признаков биохимической активности.

Молекулярно-генетическое исследование: гомозиготная мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы, что свидетельствовало о наследственной тромбофилии.

Рентгенологическое исследование бедренных костей: признаки асептического некроза головки правой бедренной кости и консолидированного перелома шейки левой бедренной кости.

При пересмотре гистологических препаратов ткани селезенки выявлена инфильтрация крупными клетками с обильной слоистой цитоплазмой – клетки Гоше. Для верификации диагноза проведена энзимодиагностика: бета-глюкозидаза лейкоцитов – 2,1 нМ/мг/ч при

норме 4,7–18,7 нМ/мг/ч (лаборатория наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра РАМН).

Согласно результатам проведенных исследований установлен клинический диагноз: болезнь Гоше типа I, протекающая с гепато- и спленомегалией, иммунной цитопенией. Состояние после субтотальной резекции селезенки. Поражение костно-суставной системы: асептические некрозы головок бедренных костей, консолидированный перелом шейки левой бедренной кости. Вторичный двусторонний коксартроз. Хронический вирусный гепатит С (анти-НСV+, HCV-RNA+) без признаков биохимической активности. Наследственная тромбофилия.

У больной имелись показания к проведению хирургического ортопедического лечения, но, как показал предыдущий опыт нашей клиники, тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава следует выполнять не ранее чем через 6–12 месяцев ФЗТ. Дело в том, что оперативные вмешательства у нелеченых пациентов с болезнью Гоше ассоциируются с высоким риском интра- и постоперационных осложнений (кровотечения, лихорадка, плохая репарация тканей). Поэтому пациентке по срочным показаниям начали лечение имиглюцеразой в дозе 30 ЕД/кг (2000 ЕД на инфузию) каждые две недели.

Через шесть месяцев ФЗТ (апрель 2008 г.) пациентка была повторно госпитализирована в ГНЦ для планового обследования и решения вопроса о проведении ортопедического лечения. Результаты обследования показали, что на фоне

ФЗТ достигнута выраженная положительная динамика клинических и лабораторных показателей: уменьшилась степень гепатоспленомегалии (печень пальпировалась на 10 см, селезенка на 5 см ниже края реберной дуги), повысился уровень гемоглобина (до 110 г/л) и тромбоцитов (до $150 \times 10^9/\text{л}$). Согласно данным биохимического анализа крови, сохранялась гипергаммаглобулинемия, остальные показатели находились в пределах нормы. На фоне достигнутых положительных результатов 28 апреля 2008 г. было выполнено тотальное эндопротезирование правого тазобедренного сустава. Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилась профилактическая антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином, вводились бисфосфонаты, продолжалась ФЗТ имиглюцеразой. Через полтора месяца после оперативного вмешательства больная была выписана на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжать ФЗТ.

Через полтора года (в 2009 г.) пациентка была госпитализирована в клинику для контрольного обследования. Длительность лечения имиглюцеразой составила два года. При поступлении: состояние и самочувствие удовлетворительные, оссалгии, артралгии отсутствуют. Передвигается самостоятельно, без дополнительной опоры. Печень пальпируется на 5 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

Анализ крови: гемоглобин – 118 г/л, эритроциты – $4,23 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $300 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты – $13 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови: уровни глобулинов (44 г/л) и ферритина (1300 мкг/л) умеренно повышенные, но значительно ниже исходных.

Радиологические исследования и осмотр ортопеда: положение компонентов эндопротеза стабильное. В течение последующих пяти лет пациентка продолжала получать ФЗТ по месту жительства. В 2014 г. наступила плановая беременность, которая протекала без осложне-



ний. Роды – в срок, путем кесарева сечения (показанием стало наличие левостороннего коксартроза и эндопротеза правого тазобедренного сустава).

Плановое контрольное обследование в январе 2015 г.: состояние и самочувствие пациентки удовлетворительные, ведет активный образ жизни. Продолжает получать ФЗТ в поддерживающей дозе 20 ЕД/кг веса каждые две недели. Динамика клинических и лабораторных показателей через семь лет ФЗТ имиглюцеразой представлена в таблице.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует трудности в интерпретации морфологической

картины болезни Гоше: активированные макрофаги, в том числе клетки Гоше, в гистологических препаратах способны симулировать картину опухоли. Судьбу пациентки решил отказ родителей от проведения химиотерапии. Несвоевременно установленный диагноз болезни Гоше и отсутствие ФЗТ стали причиной развития тяжелого поражения костно-суставной системы и инвалидизации больной.

Только через 19 лет после клинической манифестации заболевания и диагностической резекции селезенки пациентке был установлен диагноз болезни Гоше. Назначенная ФЗТ имиглюцеразой уже через шесть месяцев привела

к значительному регрессу клинических проявлений заболевания (органомегалии и цитопении) и позволила провести хирургическое ортопедическое лечение – эндопротезирование разрушенного тазобедренного сустава. Как следствие – полный регресс болевого синдрома, восстановление двигательных функций и полная социальная реабилитация пациентки.

Представленный клинический случай показал высокую эффективность современной ФЗТ болезни Гоше имиглюцеразой (Церезим®) и необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению данного заболевания и его осложнений. ☺

Литература

1. Brady R.O., Kanfer J.N., Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides. II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1965. Vol. 18. P. 221–225.
2. Horowitz M., Wilder S., Horowitz Z. et al. The human glucocerebrosidase gene and pseudogene: structure and evolution // Genomics. 1989. Vol. 4. № 1. P. 87–96.
3. Gaucher Disease / Eds. A.H. Futerman, A. Zimran. Taylor & Francis Group, LLC, 2007.
4. Лукина Е.А. Болезнь Гоше. М.: Литтерра, 2012.
5. Mikosch P. Editorial: Gaucher disease // Wien. Med. Wochenschr. 2010. Vol. 160. № 23–24. P. 593.
6. Wenstrup R.J., Roca-Espiau M., Weinreb N.J., Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review // Br. J. Radiol. 2002. Vol. 75. Suppl. 1. P. A2–12.
7. De Fost M., Out T.A., de Wilde F.A. et al. Immunoglobulin and free light chain abnormalities in Gaucher disease type I: data from an adult cohort of 63 patients and review of the literature // Ann. Hematol. 2008. Vol. 87. № 6. P. 439–449.
8. Stein P., Yu H., Jain D., Mistry P.K. Hyperferritinemia and iron overload in type 1 Gaucher disease // Am. J. Hematol. 2010. Vol. 85. № 7. P. 472–476.
9. Thomas A.S., Mehta A., Hughes D.A. Gaucher disease: haematological presentations and complications // Br. J. Haematol. 2014. Vol. 165. № 4. P. 427–440.

Efficacy of Modern Enzyme Replacement Therapy of Gaucher Disease

K.A. Lukina

Hematology Research Center

Contact person: Kira Anatolyevna Lukina, kira1404@gmail.com

Gaucher disease belongs to lysosomal storage diseases. Acid beta glucosidase gene mutation causes development of the disease that results in decrease or complete loss of activity for such lysosomal enzyme. The main clinical manifestations for type I Gaucher disease are: splenomegaly, hepatomegaly, and lesions of osteoarticular system. The latter determines severity of disease in most cases and is characterized by a marked heterogeneity. Osteonecrosis, particularly aseptic necrosis of femoral head, is considered as the most common cause of the pain syndrome. As a consequence, it results in development of coxarthrosis followed by disability at early age that requires surgical treatment such as hip replacement. Modern treatment of Gaucher disease includes a life-long administration enzyme replacement therapy by using recombinant beta glucosidase (imiglucerase, Cerezyme®), which is perfectly tolerated and has high clinical efficacy. Timely administered treatment allows to stop disease progression and prevent damage to the vital organs. However, adult patients are often diagnosed with the disease at stage of developed severe lesions of osteoarticular system. Aside from enzyme replacement therapy, such patients need to be provided with highly experienced orthopedic care.

Key words: Gaucher disease, aseptic necrosis, enzyme replacement therapy, imiglucerase

ОНКОЛОГИЯ