

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

Ф.Х.Расулов, Ё.Р.Рузибаева, М.Т.Маматкулова, А.С.Борецкая  
Ферганский медицинский институт общественного здоровья.

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL AND MORPHOLOGICAL  
ASPECTS OF GAUCHER DISEASE

F.X.Rasulov, Yo.R. Ruzibaeva, M.T.Mamatkulova, A.S.Boreskaya  
Fergana Medical Institute of Public Health.

GOSHE KASALLIGINING KLINIK VA MORFOLOGIK XUSUSIYATLARI  
VA DAVOLASH

F.X.Rasulov, Yo.R. Ruzibaeva, M.T.Mamatkulova, A.S.Boreskaya  
Farg'ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti.

Болезнь Гоше - редкая генетическая патология с частотой 1/50 000 случаев. Особого внимания требуют II и III типы заболевания, проявляющиеся у детей и подростков, с тяжелым течением, инвалидизацией и высокой смертностью. Цель исследования - оценить клинические и морфологические данные пациента с болезнью Гоше 1-го типа, редким заболеванием, в одном центре.

**Методы.** Были проанализированы данные пациента с болезнью Гоше 1-го типа, проходившего лечение в хирургическом отделении Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии Ферганского филиала Республики Узбекистан в 2020 году.

**Вывод.** Болезнь Гоше - редкое лизосомальное заболевание, поражающее многие системы организма. Она приводит к необратимым последствиям у пациентов, у которых диагностика запоздала. Основным методом лечения была заместительная ферментная терапия. Поскольку это редкое и мультисистемное заболевание со многими осложнениями, оно особенно важно для лечения 2-го и 3-го типов заболевания у детей и подростков, которые протекают остро и имеют высокую смертность. поэтому для раннего выявления и диагностики у пациентов с болезнью Гоше следует внедрять молекулярно-генетические методы исследования.

**Ключевые слова:** болезнь Гоше,  $\beta$ -глюкоцереброзидаза, патоморфология, цитология, спленэктомия.

**Keywords:** Gaucher disease,  $\beta$ -glucocerebrosidase, pathomorphology, cytology, splenectomy.

### **Введение**

Болезнь Гоше (БГ) - (код по МКБ-10 - E75.2 - нарушение метаболизма  $\beta$ -глюкоцереброзидазы) - редкое орфанное генетическое лизосомальное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, приводит к накоплению липидов и нарушению функции различных органов. В основе патогенеза заболевания лежит наследственный дефицит активности  $\beta$ -глюкоцереброзидазы, лизосомального фермента, участвующего в расщеплении продуктов клеточного метаболизма. Генетическую основу составляют мутации гена глюкоцереброзидазы, расположенного в области q21 на хромосоме 1. Было изучено около 200 различных мутаций, которые приводят к дефекту фермента (снижению его стабильности или активности) и которые связаны с широким полиморфизмом клинических симптомов БГ. Наиболее распространенными мутациями являются N370S, L444P, IVS2+1 и 84GG [6,9,15].

Лизосомальный фермент  $\beta$ -D-глюкозидаза отвечает за расщепление сложного липидного глюкоцереброзида на глюкозу и церамид. Из-за низкой активности этого фермента полного расщепления глюкоцереброидов не происходит, что приводит к их накоплению в макрофагах и моноцитах. В результате мы наблюдаем клетки, “наполненные” липидами - клетки Гоше [1,8,12].

Болезнь Гоше, это системное заболевание со сходными клиническими проявлениями (гепато- и спленомегалия, цитопения, поражения костей), но крайне неоднородным клиническим течением. Болезнь Гоше была впервые описана в 1882 году французским врачом П.С.Гоше, который идентифицировал клетки макрофагов, накапливающие липиды, патогномоничные для этого заболевания, позже названные клетками Гоше [4,5].

Из-за низкой активности этого фермента полного расщепления глюкоцереброидов не происходит, что приводит к их накоплению в макрофагах и моноцитах. В результате мы наблюдаем клетки, “наполненные” липидами - клетки Гоше [1,8,12].

### **Эпидемиология**

Болезнь Гоше поражает людей любой этнической группы или расы. Это заболевание в равной степени распространено как среди женщин, так и среди мужчин. Этот показатель составляет от 1/40 000 до 1/60 000 родов, что составляет менее 10 000 пациентов в мире. А среди евреев-ашкенази этот показатель возрастает до 1 случая на 450-500 человек. Варианты GD с первичным поражением ЦНС встречаются у 5-10% пациентов в большинстве стран. На сегодняшний день выявлено более 200 мутаций, из которых 4 являются наиболее распространенными и составляют около 90% всех мутаций в популяции пациентов с болезнью Гоше.

Наличие двух мутантных аллелей гена (гомозиготное наследование) связано со снижением (или отсутствием) каталитической активности глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению неиспользованных липидов в цитоплазме клеток [4,16].

Глюкоцереброзидаза содержится во всех клетках организма, однако дефицит этого фермента имеет наибольшее значение для макрофагов, перерабатывающих антигены, поскольку важной функцией этих клеток-"мусорщиков" является деградация клеток крови, завершивших свой жизненный цикл [2,11].

Отсутствие или низкая активность кислой  $\beta$ -глюкоцереброзидазы приводит к накоплению неиспользованных липидов в лизосомах макрофагов и образованию характерных клеток накопления, или клеток Гоше, крупных элементов размером от 20 до 100 мкм с небольшим, эксцентрично расположенным ядром и обильной цитоплазмой, который имеет типичный "морщинистый" или полосатый вид.

Последствиями функциональной перегрузки макрофагов являются:

1) аутокринная стимуляция моноцитопоэза и увеличение абсолютного количества макрофагов, что проявляется гепато- и спленомегалией, инфильтрацией макрофагами костного мозга, легких и других органов;

2) нарушение многих физиологических функций макрофагов, в т.ч. регуляция кроветворения и костного метаболизма, которая, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражений костно-суставной системы. Патологические эффекты провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6) и цитотоксических медиаторов (активные формы кислорода, нитроксид, протеолитические ферменты, компоненты добавок), которые секретируются активированными макрофагами, перегруженными липидами [10,16].

### **Клиническая картина**

Здесь представлены три типа болезни Гоше:

I тип - (взрослая или хроническая) - не нейропатическая форма. Клинические проявления БГ I типа разнообразны. Возраст проявления заболевания варьирует от 0 до 60 лет. ГБ I-го типа является хроническим. Наиболее распространенными признаками и симптомами являются спленомегалия (95%), гепатомегалия (87%), рентгенологические изменения костей (81%), тромбоцитопения (50%), анемия (40%), задержка роста (34%), боли в костях (27%), а также костные кризы (9%) [2,10,13]. Тяжелая потеря костной массы происходит в детском и подростковом возрасте. Причины костных нарушений связаны с обширным разрастанием патологических клеток в костях.

Вовлечение костей в процесс может быть локальным или диффузным. При этом определяются тяжелые деформации скелета вследствие развития остеопороза, остеосклероза, остеонекроза, истончения кортикального слоя

трубчатых костей и патологических переломов.

Остеонекроз является наиболее изнурительным проявлением заболевания и сопровождается сильными болями в костях, что вызывает наибольшее беспокойство у пациентов. На рентгенограммах видно расширение концов длинных трубчатых костей и истончение их кортикального слоя. Спленомегалия является постоянным и самым ранним признаком БГ; при пальпации селезенка имеет плотную консистенцию. В исключительных случаях масса селезенки может составлять 20% от массы тела ребенка. Он занимает всю брюшную полость и оказывает давление на желудок, снижая аппетит. Инфильтрация клетками Гоше и развитие инфарктов в селезенке приводит к фиброзу органа, образованию рубцов и болям в животе.

Гепатомегалия при БГ менее выражена, чем спленомегалия, и развивается, как правило, позже. Объем органа увеличивается в 1,5–2 раза. У многих пациентов развивается фиброз печени с симптомами портальной гипертензии. Также обнаруживаются значительные нарушения в системе кроветворения. Выявляются нормоцитарная, нормохромная анемия и тяжелая тромбоцитопения, в связи с чем отмечается кровотечение. Гематологические проявления заболевания в основном связаны с инфильтрацией костного мозга клетками Гоше, смещением нормальных кроветворных элементов и гиперспленизмом [6, 8,17].

II тип (инфантильный) - острая нейронопатическая форма. Основные симптомы заболевания при этом типе ГБ проявляются в первые 6 месяцев жизни.

Клинический симптомокомплекс включает признаки поражения нервной системы и внутренних органов. На ранних стадиях заболевания наблюдается мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования заболевания появляется спастичность с втягиванием шеи 2-го типа, сгибанием конечностей и глазодвигательными нарушениями с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазма и дисфагии.

Характерны бульбарные расстройства с частыми вдохами, приводящие к смерти пациента от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательного центра головного мозга [7,19]. Тонико-клонические судороги обычно возникают на поздних стадиях заболевания и устойчивы к назначаемой противосудорожной терапии. Течение заболевания быстро прогрессирует с летальным исходом в возрасте 1-2 лет [2, 5, 16].

III тип (юношеский) - хроническая нейропатическая форма. Основной особенностью клинических проявлений ГБ этого типа является то, что наряду с поражением паренхиматозных органов (спленомегалия, гепатомегалия) наблюдаются также неврологические проявления. Неврологические симптомы обычно проявляются в возрасте от 6 до 15 лет и позже [2,13].

Характерным симптомом является парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом, который в течение длительного времени может быть единственным неврологическим проявлением. Возможны миоклонус, генерализованные тонико-клонические судороги. Постепенно прогрессирующая экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, мимические гримасы, дисфагия и ларингоспазм. Интеллектуальные нарушения варьируются от незначительных изменений до тяжелой степени деменции. Возможно развитие мозжечковых расстройств, а также нарушений речи и письма, изменений в поведении и эпизодов психоза. В большинстве случаев заболевание протекает медленно. Смерть наступает при тяжелом поражении легких и печени. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с ГБ 3-го типа составляет 12-17 лет, но описаны случаи дожития до 30-40 лет [2,3].

### **Диагностика.**

Диагноз болезни Гоше следует рассматривать у пациента с необъяснимой спленомегалией, гепатомегалией, цитопенией и костными симптомами. Стандартом современной диагностики является биохимический анализ активности кислой  $\beta$ -глюкоцереброзидазы в лейкоцитах крови. Диагноз подтверждается снижением активности фермента до 30% и менее от нормального значения. Дополнительным характерным биохимическим маркером является значительное повышение активности хитотриозидазы в сыворотке крови (фермент, предположительно секретируемый активированными макрофагами, перегруженными неиспользованными липидами, является суррогатным маркером активности болезни Гоше).

Диагноз может быть подтвержден с помощью молекулярного анализа гена глюкоцереброзидазы: наличие двух мутантных аллелей подтверждает диагноз болезни Гоше [11,16].

Морфологическое исследование костного мозга позволяет выявить характерные диагностические элементы - клетки Гоше и в то же время исключает диагноз гемобластоза или лимфомы как причины цитопении и гепатоспленомегалии. Наличие большого количества клеток Гоше в пунктате и трепанационной биопсии костного мозга или биопсии печени является очевидным признаком болезни Гоше. Однако единичные клетки со сходной морфологией (похожие на Гоше) могут встречаться и при других заболеваниях, сопровождающихся усиленным разрушением клеток, таких как хронический миелоидный лейкоз и лимфопролиферативные заболевания [2,16].

В оптический микроскоп клетки Гоше легко распознаются благодаря их виду и размеру. Это объемные клетки диаметром 30-100 мкм неопределенной формы, круглые, слегка многоугольные, овальные или удлиненные. Ядро маленькое, эксцентричное, круглое или звездчатое, с губчатым или уплотненным

хроматином. Часто появляются двоядерные или многоядерные клетки. Цитоплазма обильная, бледная и полна кристаллического вещества, расположенного пластинками, околоядерно, в форме "луковичных листьев" или завитков. В редких случаях клетки содержат небольшие вакуоли и имеют пенистый вид. Часто в цитоплазме находятся эритроциты, эритробласты или пигментные гранулы. Морфологические изменения в селезенке проявляются замещением лимфоидной ткани клетками Гоше, они имеют макрофагальное происхождение, а содержимое клеток имеет характерную автофлуоресценцию и характерный внешний вид при микроскопии в поляризованном свете.

Рентгеновский снимок костей скелета используется для выявления и оценки тяжести повреждений опорно-двигательного аппарата. Денситометрия и МРТ являются более чувствительными методами и позволяют выявлять поражения костей (остеопению, инфильтрацию костного мозга) на ранних стадиях, которые недоступны для визуализации с помощью рентгенографии.

#### **Дифференциальная диагностика.**

Болезнь Гоше следует дифференцировать от всех заболеваний, которые сопровождаются гепатоспленомегалией, цитопенией и поражением костей [2,16]:

- гемобластозы и лимфомы;
- хронические холестатические заболевания печени;
- цирроз печени в результате хронического вирусного и невирусного гепатита;
- другие наследственные ферментопатии (болезнь Ниманна-Пика);
- талассемия и другие формы наследственной патологии эритрона;
- ревматические заболевания (синдром Фелти).

Диагностика БГ в настоящее время состоит из нескольких последовательных этапов:

- 1) выявление характерных клинических признаков заболевания;
- 2) измерение активности  $\beta$ -D-глюкозидазы в лейкоцитах; выявление характерных клеток Гоше;
- 3) патоморфологическое исследование образцов биопсии;
- 4) молекулярно-генетический анализ [1,3,5]

#### **Лечение.**

Лечение болезни Гоше заключается в пожизненной заместительной ферментативной терапии (ЗЗТ) рекомбинантной глюкоцереброзидазой (имиглюцеразой, церезимом, велаглюцеразой или тал-иглюцеразой). Также можно применять перорально ингибиторы биосинтеза глюкозилцетамин (миглустант или элиглустант). При тяжелой форме болезни Гоше (I тип) у взрослых начальная доза Церезима составляет 30 ед/кг/инфузию. Препарат вводят

внутривенно капельно с интервалом в 2 недели. (2 раза в месяц). В некоторых случаях, например, при тяжелом повреждении костей скелета с множественными патологическими переломами, доза церезима может быть увеличена до 60 ед/кг на прием (120 ед/кг в месяц) [2,11,16,18].

Цели лечения включают: 1) предотвращение необратимых повреждений опорно-двигательного аппарата и других жизненно важных органов (печени, легких, почек); 2) регресс или ослабление цитопенического синдрома;

3) уменьшение размеров селезенки и печени. Мониторинг эффективности заместительной терапии препаратом энзим включает мониторинг показателей гемограммы, биохимии крови, включая определение суррогатного маркера активности макрофагов - сывороточной хитотриозидазы; определение размеров селезенки и печени; оценка состояния костно-суставной системы (денситометрия, МРТ, рентгенография костей один раз в 1-2 года). При достижении поставленных целей назначается поддерживающее лечение церезимом в дозе 10-15 ЕД/кг в виде инфузии 2 раза в месяц (пожизненно).

### **Обсуждение**

Болезнь Гоше - одна из наиболее распространенных болезней накопления, наследуемая аутосомно-рецессивным путем. Заболевание окончательно

диагностируется путем выявления мутаций и дефицита ферментов у пациентов, у которых проявляются симптомы и признаки [4,6].

В нашей клинике сначала проводится определение уровня ферментов у пациентов с подозрением на БГ, а у пациентов с низким уровнем ферментов проводится генетический анализ. В исследовании Gaucher Registry, опубликованном в 2000 году, были собраны данные 522 клиницистов и 1698 пациентов с БГ из 38 разных стран. Был проведен генетический анализ 766 из этих пациентов, и мутация N409S (N370S) была обнаружена у 53% из 1532 пациентов. Мутация L483P (L444P) была второй по распространенности (16%). В исследовании Gaucher Registry остеопения наблюдалась у 42% пациентов, а поражение костной системы было выше в группе без селезенки, чем в группе с селезенкой. В нашем исследовании, за исключением двух пациентов, z-балл в поясничном отделе составил <

-1 у пяти пациентов и  $\leq -2,5$  у шести пациентов. [19].

Для полной диагностики данного вида патологии необходимо провести молекулярно-генетическое исследование, которое, к сожалению, недоступно в нашей клинике. При более тщательном сборе анамнеза, денситометрии костей, трепанобиопсии печени и/или костного мозга, а также патоморфологических и молекулярно-генетических исследованиях, возможно, удастся избежать хирургического вмешательства с удалением селезенки и направить ее к специалисту для консервативной ферментативной терапии [9,13,15].

## Выводы

Таким образом, болезнь Гоше является редким заболеванием, которое относится к группе лизосомальных болезней накопления и характеризуется полиморфными клиническими симптомами с поражением многих органов и систем и прогрессирующим течением без адекватной восстановительной терапии. Своевременная диагностика заболевания у детей сопряжена с определенными трудностями, связанными с отсутствием или недостаточностью информации у педиатров и врачей общей практики.

Полиморфизм клинических проявлений и отсутствие патогномоничных симптомов затрудняют диагностику на ранних стадиях, а полисистемный характер поражения маскирует болезнь Гоше под различные заболевания.

Наследственные заболевания, приводящие к инвалидности и снижению качества жизни населения, имеют социальное значение и финансовые последствия как для пациента, так и для государства. В связи с этим целесообразно проводить раннюю диагностику с использованием молекулярно-генетических методов исследования и проводить своевременную патогенетическую терапию для предотвращения инвалидизации.

БГ - редкая лизосомальная болезнь накопления, поражающая многие системы организма. Она может вызывать необратимые осложнения у пациентов, у которых диагноз ставится с опозданием. Основным методом лечения является заместительная ферментная терапия. Поскольку это редкое и мультисистемное заболевание, пациенты должны наблюдаться в центрах, имеющих опыт лечения болезни Гоше.

## Литература:

1. Адар Т., Илан Ю., Эльштейн Д., Зимран А. Вовлечение печени в болезнь Гоше - обзор и клинический подход. Моль клеток крови, февраль 2018 г.; 68:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.bcnd.2016.10.001>.
2. Бойтлер Э., Гелбарт Т., Скотт К.Р. Гематологически значимые мутации: болезнь Гоше // Мол. клетки крови. Дис. 2005; 35(3):355-64.
3. Бейер Е.М., Букина Т.М., Цветкова И.В. Биохимическая и генетическая диагностика болезни Гоше и фенотипическая гетерогенность заболевания // Вопросы медицинской химии. 2000.;5:9-12.
4. Брэди Р.О., Канфер Дж.Н., Шапиро Д. Метаболизм глюкоцереброзидов: доказательства ферментативной недостаточности при болезни Гоше. Биохимия. Биофизика. Решение комиссии, 1965; 18:221-5.
5. Карубби Ф., Каппеллини М.Д., Фарджион С., Фраканцани А.Л., Насимбени Ф. Поражение печени при болезни Гоше: практический обзор для гепатолога и гастроэнтеролога. Выкапывать печень не рекомендуется. 2020;52(4):368-73. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.01.004>.
6. Чарроу Дж., Андерссон Х.К., Каплан П. и др. Реестр Гоше: демографические данные и характеристики заболеваний 1698 пациентов с болезнью Гоше. Архив вкраска медовая. 2000;160(18):2835-43. <https://doi.org/10.1001/архив.160.18.2835>

7. Грабовский Г.А. Фенотип, диагностика и лечение болезни Гоше // Ланцет. 2008; 372(9645):1263- 71.
8. Гутгенбюль П., Гросбуа Б., Шалюс Г. Болезнь Гоше: обзор // Сустановно-костный комплекс позвоночника. 2008;75(2):116-24.
9. Гундобина О.С., Комарова Е.В., Намазова-Барановна Л.С., Геворкян А.С., Мовсисян В.С. Болезнь Гоше у детей. // Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (6):72-5.
10. Копривица В., Стоун Д.Л., Парк Дж.К. Анализ и классификация 304 мутантных аллелей у пациентов с болезнью Гоше 1-го и 3-го типов // Am. J. Hum. Жене. 2000; 66(6):1777-86.
11. Краснопольская К.Д. Наследственные заболевания обмена веществ. М.2005; 20-2.
12. Ли Р.Э. Патология болезни Гоше. Разработка. Клиника. Биологические исследования. 1982; 95:177-217.
13. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современное состояние проблемы // Российские медицинские новости.. 2008; 12 (2):51-6.
14. Мистри П.К. Болезнь Гоше: модель современного лечения генетического заболевания. J. Hepatol. 1999; 30:1-5.
15. Нидерау С. Болезнь Гоше. Бремен: UNI-MED, 2006: 84.
16. Полл Л.В., Терк М.Р. Скелетные аспекты болезни Гоше. Брит. Дж. Радиол. 2002; 75(1): A1–A42.
17. Stirnemann Дж, Belmatoug Н Camou Ф Serratrice с, Фруассар Р Caillaud с, выполнении Левады Т, Астудильо л, Серра - мигом Дж, а более вызывающее, розовое с, де Billette Т Бергер мг. Обзор патофизиологии, клинических проявлений и методов лечения болезни Гоше. Международный научный центр. 2017;18(2):441. [https:// doi. org/ 10. 3390/ijms18020441](https://doi.org/10.3390/ijms18020441)
18. Штирнеманн Дж., Бельматуг Н., Каму Ф. Обзор патофизиологии, клинических проявлений и методов лечения болезни Гоше. В общем, наука. 2017;18(2):441. [doi:10.3390/ijms18020441](https://doi.org/10.3390/ijms18020441)
19. Воробьев А. И. Рациональная фармакотерапия заболеваний систем крови. Москва: Литература. 2009; 563–6.
20. Вайнреб Н.Дж. Болезнь Гоше I типа у пожилых пациентов. Клиника Гоше. Персп. 1999; 7(2): 1-8.
21. Ясин Н.А., Муваккит С.А., Ибрагим А.О. Новый генотип с.1228C>G/с.1448C-1498C (L371V/Rec- NciI) у 3-летнего ребенка с болезнью Гоше 1-го типа // J. Appl. Жене. 2008;49(4):421-24.
22. Зимран А., Кей А., Бойтлер Э. Болезнь Гоше: клинические, лабораторные, рентгенологические и генетические особенности у 53 пациентов. Препарат. 1992; 71:337–53.