

РЕДКИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-92-104>

Поражение костей у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа: распространенность, клинические особенности, костно-суставные осложнения и проблемы инвалидизации

В.Е. Мамонов^{ORCID}, **Ю.А. Чабаяева**^{ORCID},
Р.В. Пономарев^{ORCID}, **Е.А. Лукина**^{ORCID}

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

АКТУАЛЬНОСТЬ. При доступности высокоэффективной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) болезни Гоше (БГ) ортопедические проблемы зачастую становятся основной причиной, приводящей к инвалидизации пациентов. Костные проявления БГ наблюдаются практически у 100 % больных. При этом отмечается исключительная гетерогенность характера и степени выраженности костно-суставных изменений, распространенность и клиническое значение которых к настоящему времени изучены недостаточно.

ЦЕЛЬ. Оценить распространенность и клиническое значение поражений костно-суставной системы, осложняющих течение БГ I типа, протекающей с вовлечением костей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В настоящее исследование включено 267 пациентов с БГ I типа в возрасте 17–85 лет (медиана 38 лет), наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ с 2004 по 2024 г. Мужчин было 109, женщин — 158. Оценивались МРТ-признаки: инфильтрация костного мозга (ИКМ), кортикальный индекс Барнетт—Нордина (КИБН), характер деформации костей, наличие очагов остеолитического, остеонекротического, а также инвалидизирующих ортопедических дефектов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. ИКМ выявлена у 213/267 пациентов (79,8 %). Расширение бедренной кости по типу колбы Эрленмейера обнаружено у 95 % больных ($n = 254$). Среднее значение показателя КИБН составило 42,9 % (нормальные значения во взрослой популяции превышают 45 %). Низкие показатели КИБН ассоциировались с на-

RARE HEMATOLOGIC TUMORS AND SYNDROMES

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2025-18-1-92-104>

Bone Lesions in Adults with Gaucher Disease Type 1: Incidence, Clinical Features, Bone and Joint Complications, as well as Disability Issues

V.E. Mamonov^{ORCID}, **Yu.A. Chabaeva**^{ORCID},
R.V. Ponomarev^{ORCID}, **E.A. Lukina**^{ORCID}

National Research Center for Hematology,
4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

BACKGROUND. Although highly effective enzyme replacement therapy (ERT) for Gaucher disease (GD) is accessible and affordable, orthopedic issues in patients appear often to be the main factor leading to their disability. Bone lesions are essentially observed in 100 % of GD patients. The nature and severity of bone and joint changes, however, are reported to be extremely heterogeneous, whereas their incidence and clinical features have until now remained underresearched.

AIM. To assess the incidence and clinical value of bone and joint lesions which complicate the course of GD type 1 with bone involvement.

MATERIALS & METHODS. This trial enrolled 267 GD type 1 patients aged 17–85 years (median 38 years), who were followed-up at the National Research Center for Hematology from 2004 to 2024. There were 109 men and 158 women. The analysis focused on the following MRI findings: bone marrow infiltration (BMI), Barnett-Nordin cortical index (BNI), bone deformity, osteolytic and osteonecrotic lesions, as well as orthopedic pathologies progressing to disability.

RESULTS. BMI was identified in 213/267 (79.8 %) patients. Erlemeyer flask-like femoral expansion was observed in 95 % patients ($n = 254$). The mean BNI was 42.9 % (the normal BNI in adult population exceeds 45 %). Low BNI values were associated with osteolytic lesions, disability, and BMI. No significant association of decreased BNI was seen with osteonecroses. The incidence of osteolytic lesions was 11.2 % ($n = 30$). New osteolytic lesions were reported neither in ERT

личием остеолитических очагов, инвалидизацией больного, ИКМ. Статистически значимой связи снижения показателя КИБН с остеонекрозами не выявлено. Частота остеолитических очагов составила 11,2 % ($n = 30$). Появление новых остеолитических очагов у больных, получавших ЗФТ или субстратредуцирующую терапию, не зафиксировано. Медуллярные остеонекрозы встречались у 206/267 пациентов (77,15 %), а остеонекрозы эпифизов — у 74/267 (27,72 %). При остеонекрозах в отличие от остеолитических изменений отмечалось появление новых очагов на фоне длительной (> 5 лет) ЗФТ ($n = 8$). Переломы костей встречались с частотой 6,7 % ($n = 18$). У 18 больных диагностировано 64 перелома различной локализации. Инвалидизация, связанная с костно-суставными осложнениями БГ, имела место у 58/267 больных (21,72 %). Реконструктивные ортопедические вмешательства, включая тотальное эндопротезирование суставов, привели к полному восстановлению функциональной активности у 37 пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Костные изменения наблюдаются практически у всех взрослых пациентов с БГ I типа. Однако тяжесть клинического течения болезни и инвалидизация пациентов определяются вторичными костно-суставными осложнениями, к которым относятся артрозы в исходе остеонекрозов эпифизов костей, патологические переломы и костно-суставная инфекция. Развитие перечисленных осложнений на фоне эффективной ЗФТ отмечалось у 67/267 пациентов, что составило 25 %.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Гоше у взрослых, вовлечение костей, ортопедические осложнения.

Получено: 19 сентября 2024 г.

Принято в печать: 10 декабря 2024 г.

Для переписки: Василий Евгеньевич Мамонов, канд. мед. наук, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел. +7(903)165-74-44; e-mail: vasily-mamonov@yandex.ru

Для цитирования: Мамонов В.Е., Чабаяева Ю.А., Пономарев Р.В., Лукина Е.А. Поражение костей у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа: распространенность, клинические особенности, костно-суставные осложнения и проблемы инвалидизации. Клиническая онкогематология. 2025;18(1):92–104. doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-92-104.

nor in substrate reduction therapy recipients. Medullary osteonecrosis was detected in 206/267 (77.15 %) patients, and epiphyseal osteonecrosis was identified in 74/267 (27.72 %) patients. Along with osteonecroses, in contrast to osteolytic manifestations, new lesions ($n = 8$) were reported to occur under long-term (> 5 years) ERT. The rate of bone fractures was 6.7 % ($n = 18$). In 18 patients, 64 fractures were observed at various locations. Disability associated with bone and joint complications of GD occurred in 58/267 (21.72 %) patients. After reconstructive surgery, including total articular replacement arthroplasties, 37 patients achieved complete functional recovery.

CONCLUSION. Bone changes are essentially observed in all adult patients with GD type 1. However, clinical severity and disability of patients depend on secondary bone and joint complications, among them arthroses resulting from epiphyseal osteonecrosis, pathologic fractures, bone and joint infections. These complications developing on effective ERT were identified in 67/267 patients, which accounted for 25 %.

KEYWORDS: adult Gaucher disease, bone involvement, orthopedic complications.

Received: September 19, 2024

Accepted: December 10, 2024

For correspondence: Vasilii Evgenievich Mamonov, MD, PhD, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(903)165-74-44; e-mail: vasily-mamonov@yandex.ru

For citation: Mamonov V.E., Chabaeva Yu.A., Ponomarev R.V., Lukina E.A. Bone Lesions in Adults with Gaucher Disease Type 1: Incidence, Clinical Features, Bone and Joint Complications, as well as Disability Issues. Clinical oncohematology. 2025;18(1):92–104. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2025-18-1-92-104.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Гоше (БГ) — это ферментопатия, обусловленная дефицитом активности кислой β -глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), наследуемая по аутосомно-рецессивному типу. Впервые заболевание было описано в 1882 г. французским студентом-медиком Филиппом Шарлем-Эрнестом Гоше. Это одна из наиболее распространенных форм наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления, и первая, для которой разработана высокоэффективная заместительная ферментная терапия (ЗФТ) [1–3].

К настоящему времени мировой опыт ЗФТ при БГ насчитывает 30 лет. В России патогенетическое лечение этой болезни проводится с 2007 г. в рамках полного бесплатного государственного обеспечения.

Пациенты, получающие ЗФТ, полноценно интегрированы в общественную жизнь, однако ортопедические проблемы зачастую становятся единственной и ведущей причиной, приводящей к инвалидизации и требующей хирургической коррекции [4, 5].

Согласно результатам неонатального скрининга, БГ встречается с частотой 1:50 000–1:100 000 человек в общей популяции, в то время как в популяции евреев ашкенази частота гетерозиготного носительства мутаций в гене кислой глюкоцереброзидазы составляет 1:17 человек [6, 7]. Заболеваемость БГ в России у взрослых пациентов составляет 1 случай на 440 000 населения [8]. Этот показатель соответствует российским требованиям к определению редких болезней — не более 10 случаев на 100 000 населения (ст. 44 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» № 323 от 21 ноября 2011 г.).

Клинические проявления БГ связаны с увеличением количества тканевых макрофагов в местах их физиологического «дома»: селезенке, печени, костном мозге. Спленомегалия, гепатомегалия, цитопения и поражение костей относятся к основным клиническим признакам болезни [1, 9]. В настоящее время общепринятой считается клиническая классификация БГ, согласно которой выделяют три типа в соответствии с наличием или отсутствием поражения ЦНС и особенностями заболевания:

- тип I — характеризуется отсутствием неврологических проявлений;
- тип II (острый нейропатический) — встречается у детей раннего возраста, отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением ЦНС, ведущим к летальному исходу (больные редко доживают до возраста 2 лет);
- тип III (хронический нейропатический) — объединяет более разнородную группу пациентов, у которых неврологические осложнения могут проявляться как в раннем детском, так и в подростковом возрасте [1, 5, 8, 10].

БГ I типа — наиболее частый клинический вариант заболевания, встречается как у детей, так и у взрослых. Средний возраст больных ко времени манифестации заболевания варьирует от 30 до 40 лет [1].

Принято выделять следующие группы костных проявлений БГ [7]:

- инфильтрация костного мозга;
- аномальное ремоделирование костей, приводящее к задержке развития и потере минеральной плотности костной ткани (остеопения/остеопороз), истончению кортикального слоя, остеолитическим поражениям и низкоэнергетическим переломам;
- остеонекроз и связанные с ним осложнения (медуллярные инфаркты, остеосклероз, кортикальные инфаркты, разрушение и деформации суставов).

Костные проявления наблюдаются практически у 100 % больных БГ. Это одна из главных причин инвалидизации при доступности ЗФТ. При этом отмечается исключительная гетерогенность характера и степени выраженности изменений в костно-суставной системе [4, 11].

Цель настоящего исследования — оценить распространенность и клиническое значение поражений костно-суставной системы, осложняющих течение БГ I типа, протекающей с вовлечением костей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основу настоящего исследования составили данные 267 взрослых пациентов из Российского регистра болезни Гоше. Регистр поддерживается с 2014 г. на базе отделения орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (главный куратор — д-р мед. наук, проф. Е.А. Лукина). Больные были в возрасте 17–85 лет (медиана 38 лет), мужчин — 109 (41 %), женщин — 158 (59 %). Из 267 пациентов, включенных в настоящее исследование, патогенетическую терапию получал 261. Только ЗФТ проводилась 225

(84,27 %) больным, только субстратредуцирующая терапия (СРТ) — 14 (5,24 %). Различные варианты сочетания ЗФТ и СРТ с точки зрения их последовательности имели место у 22 пациентов: ЗФТ/СРТ — у 7 (2,62 %), ЗФТ/СРТ/ЗФТ — у 9 (3,37 %), СРТ/ЗФТ — у 6 (2,25 %). 6 больных по разным причинам не получали патогенетического лечения. Назначение патогенетической терапии определялось группой экспертов-гематологов после оценки статуса пациента ко времени начала лечения. Длительность терапии составляла в среднем 15 лет (диапазон 2–29 лет).

Для оценки состояния костно-суставной системы в Российский регистр БГ были введены дополнительные параметры, которые заполнялись на основании данных анамнеза, медицинской документации и лучевых методов исследования. К ним относятся:

- кортикальный индекс Барнетт—Нордина (КИБН) — процентное соотношение суммы толщины обоих кортикальных слоев к наружному диаметру диафиза измеряли на уровне верхней трети диафиза бедра на фронтальных рентгенограммах тазобедренных суставов. Нормальные значения индекса превышают 45 %, показатель КИБН < 45 % свидетельствует о наличии остеопении/остеопороза;
- остеолитические очаги — наличие, локализация, патологический перелом в месте остеолитического очага;
- остеонекрозы разделяли на медуллярные и эпифизарные — наличие, локализация, связь с ЗФТ (до начала терапии или на ее фоне). Для эпифизарных остеонекрозов указывались наличие или отсутствие коллапса суставного отдела кости, деформация соха magna, наличие или отсутствие вторичного коксартроза и способ его лечения (консервативный/хирургический);
- инвалидизирующие ортопедические дефекты — наличие, описание, способ лечения (консервативный/хирургический), результат (улучшение/без перемен/ухудшение);
- ортопедические операции — наличие, описание, результаты.

Формула для расчета КИБН представлена на рис. 1.

Общий статус пациента определяли по шкале Карновского. К инвалидизирующим факторам со стороны костно-суставной системы, стойко ограничивающим жизнедеятельность пациента, относили затруднение передвижения вследствие ограничения опороспособности нижних конечностей: пациент самостоятельно не передвигается либо передвигается с опорой на костыли; укорочение конечности на 2 см и более; несросшийся перелом длинной трубчатой кости; тяжелое нарушение функции крупных суставов.

Пациентам с костно-суставной инфекцией и при подозрении на нее выполняли микробиологические (культуральные) исследования раневого отделяемого и биоптатов тканей на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с окраской мазков по Граму и Цилю—Нильсену (лаборатория микробиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России). При выявлении роста микроорганизмов

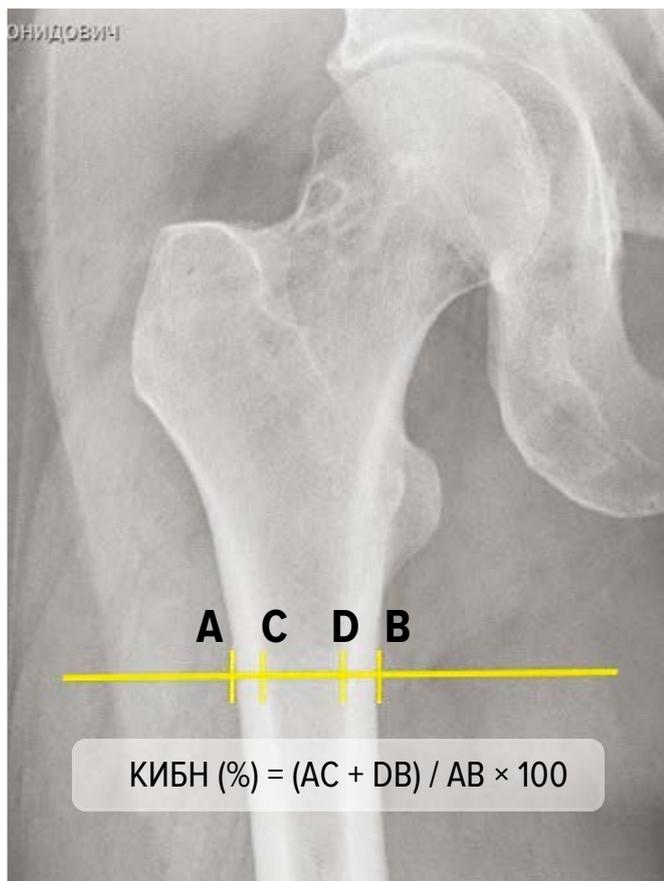


Рис. 1. Стандартная рентгенограмма тазобедренного сустава и проксимального отдела бедренной кости. Кортикальный индекс Барнетт—Нордина (КИБН). Формула для расчета индекса представлена на рентгеновском снимке (AC, DB, AB обозначают измеряемые в миллиметрах отрезки)

Fig. 1. Standard hip and proximal femur X-ray. Barnett-Nordin cortical index (КИБН). The index formula is shown on the X-ray image (AC, DB, AB indicate segments measured in millimeters)

на твердых питательных средах и в средах обогащения (сердечно-мозговом бульоне) проводили тесты на чувствительность к антибактериальным препаратам. При подозрении на туберкулезную инфекцию выполняли дополнительные исследования: Диаскинтест, микробиологические исследования отделяемого в лаборатории микробиологии ФГБНУ ЦНИИТ на наличие микобактерий туберкулеза (люминесцентная микроскопия, ПЦР-диагностика, посев биоматериала на жидкие и плотные питательные среды), морфологическое исследование биоптатов и костных секвестров при их удалении во время операции (ФГБНУ ЦНИИТ).

Лучевые исследования проводили в отделении лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Рентгенографию бедренных костей с захватом тазобедренных и коленных суставов в прямой проекции выполняли всем пациентам. Рентгенографию других отделов скелета проводили при наличии ортопедических нарушений и патологии, выявленной при осмотре пациента.

МРТ бедренных костей, тазобедренных и коленных суставов выполняли по разработанному в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ протоколу, адаптированному для скрининга и мониторинга костных

проявлений БГ (протокол Гоше), который включал в себя следующие параметры:

- плоскость сканирования — корональная;
- толщина сканируемого слоя — 4 мм;
- импульсные последовательности — T1-ВИ, T2-ВИ, STIR.

Для характеристики степени выраженности специфической инфильтрации костного мозга (ИКМ) использовались различные значения шкалы «нагрузки» костного мозга и жировой фракции по методу Диксона.

МРТ других отделов скелета по стандартным протоколам выполняли по показаниям, выявленным при осмотре.

Статистический анализ

Для оценки полученных данных использовались стандартные методы описательной статистики, частотного и событийного анализа. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения проводился анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применяли двусторонний критерий Фишера. Для проверки гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей в группах сравнения использовали непараметрический ранговый критерий Манна—Уитни. В ряде случаев после проверки гипотезы о нормальности распределений количественных показателей и после проведения нормализующих преобразований применяли также методы дисперсионного анализа. Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ SAS 9.4. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе изменений в костно-суставной системе выделяли костные проявления и костно-суставные осложнения болезни. Костные проявления БГ, такие как специфическая ИКМ, нарушение костного ремоделирования и остеонекрозы, развиваются у пациентов при естественном течении болезни и могут быть различной степени тяжести [4, 5, 11]. Некоторые из костных проявлений, например ИКМ, являются обратимыми и регрессируют на фоне ЗФТ [12]. Другие, такие как нарушение костного ремоделирования, хотя и не регрессируют на фоне лечения, но и не развиваются и не прогрессируют после назначения ЗФТ. Остеонекрозы — это тоже необратимое костное проявление БГ, однако иногда они развиваются у пациентов, получающих ЗФТ.

Костные проявления БГ обусловлены накоплением сверхактивированных макрофагов (клеток Гоше) в костном мозге. Это предполагает поражение исключительно костных структур, содержащих кроветворный костный мозг. Типичная локализация — осевой скелет и длинные трубчатые кости. Вместе с тем тяжесть клинической картины при БГ, как правило, определяют изменения, связанные с деформацией суставных поверхностей, развитием артрозов, патологических переломов и инфекции в

пораженных участках кости, что позволяет говорить о костно-суставных осложнениях заболевания. Закономерно, что костно-суставные осложнения, будучи вторичными по отношению к костным проявлениям БГ, не отвечают на ЗФТ.

Инфильтрация костного мозга при болезни Гоше

Специфическая ИКМ у взрослых пациентов с БГ носила как очаговый, так и диффузный характер. По данным МРТ она проявлялась изменением интенсивности сигнала с повышенного на гипоинтенсивный в T1- и T2-взвешенных изображениях (ВИ) [11].

Степень распространенности, выраженность и характер ИКМ значительно варьировали в исследуемой группе больных. На фоне проводимой ЗФТ отмечалось увеличение содержания жира в костном мозге, что служило доказательством обратимости данного костного проявления заболевания [12].

Ко времени включения в исследование ИКМ была выявлена у 213/267 пациентов (79,8 %). Степень ее выраженности по данным МРТ была различной: легкая — 34 %, умеренная — 26 %, выраженная — 40 %.

У остальных 54 пациентов МРТ-признаки ИКМ отсутствовали, только у 3 из них ранее ЗФТ не проводилась. На этом основании достоверно говорить об отсутствии ИКМ в популяции пациентов с БГ, включенных в настоящее исследование, можно только в 1,1 % наблюдений.

Среди пациентов с ИКМ доля пациентов с инвалидизацией составила 25 % (53/213). При отсутствии ИКМ этот показатель оказался значительно ниже — лишь 9 % (5/54) (отношение шансов [ОШ] 3,2; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,23–8,57; $p = 0,0153$). Следует отметить также, что практически все патологические переломы, которые были диагностированы за период наблюдения с 2004 по 2024 г., встречались у пациентов с ИКМ. Так, переломы костей были диагностированы у 17 (8 %) из 213 пациентов с ИКМ и только у 1 (2 %) из 54 — без таковой (ОШ 4,60; 95% ДИ 0,60–35,34; $p = 0,14$).

Значимой связи ИКМ с другими костными проявлениями БГ (остеолитическими очагами, медуллярными/эпифизарными остеонекрозами) не обнаружено.

Нарушение костного ремоделирования

Нарушение костного ремоделирования при БГ обусловлено различными клеточно-молекулярными механизмами воздействия сверхактивированных макрофагов (клеток Гоше) на костную ткань и определяет такие костные проявления, как расширение/вздутие костей, остеолитические очаги, гошеромы, остеопороз [4, 13]. Патологические переломы — типичное осложнение аномального костного ремоделирования при БГ.

Расширение/вздутие дистального метаэпифиза бедренной кости по типу колбы Эрленмейера как проявление БГ в той или иной степени выраженности были обнаружены у 254 (95 %) из 267 пациентов. Эта деформация, как и другие нарушения костного ремоделирования, относится к необратимым костным

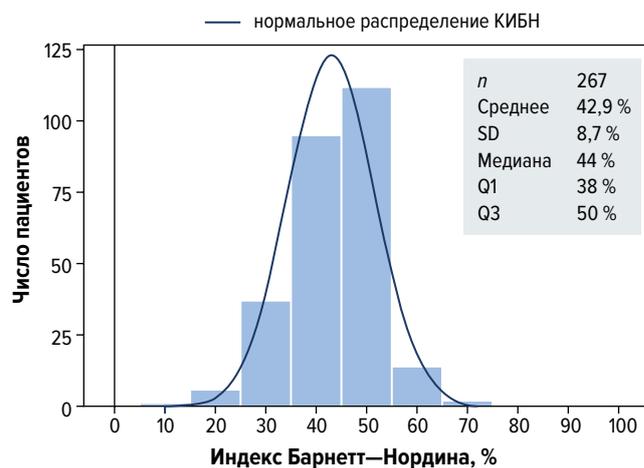


Рис. 2. Распределение показателя кортикального индекса Барнетт—Нордина у пациентов с болезнью Гоше I типа ($n = 267$)
Q1/Q3 — 1-й/3-й квартили; SD — стандартное отклонение; КИБН — кортикальный индекс Барнетт—Нордина.

Fig. 2. Distribution of the Barnett-Nordin cortical index in GD type I patients ($n = 267$)
Q1/Q3 — quartiles 1/3; SD — standard deviation; КИБН — Barnett-Nordin cortical index.

проявлениям БГ, т. е. не регрессирует у пациентов, получающих ЗФТ [12].

Остеолитические очаги выявлены у 30 (11,2 %) из 267 пациентов преимущественно в бедренной и большеберцовой костях, что, вероятно, было связано с особенностями скринингового обследования по протоколу Гоше. Появления новых остеолитических очагов у пациентов, получавших ЗФТ и СРТ, не отмечено.

Остеолитические очаги только в бедренных костях обнаружены у 17/30 пациентов (57 %), сочетание очагов остеолита в бедренной и большеберцовой костях — у 6/30 (20 %). У 1 (3 %) больного наблюдалось сочетание очагов в бедренной и плечевой костях, у 1 (3 %) — в большеберцовой и плечевой, у 1 (3 %) — в большеберцовой, бедренной и плечевой.

КИБН был определен у всех 267 пациентов, включенных в исследование. Этот простой интегральный рентгенологический признак в рутинной практике применяется при диагностике остеопороза. Мы использовали этот показатель в проксимальном отделе диафиза бедренной кости как наиболее доступной локализации при скрининговом обследовании по протоколу Гоше.

Показатели КИБН распределялись по нормальному закону (рис. 2). Среднее значение индекса оказалось равным 42,9 %, а стандартное отклонение — 8,7 %. Следует отметить, что значения индекса у женщин были статистически значимо ниже, чем у мужчин. Так, среднее значение КИБН у женщин составило 41,7 %, стандартное отклонение — 8,2 %. Эти же показатели у мужчин составили 44,6 и 9,01 % соответственно ($p = 0,0041$).

Во взрослой популяции медиана КИБН в измеряемом отделе бедренной кости была несколько ниже нормальных значений и составила 44 % (при норме ≥ 45 %). Следует отметить, что средний возраст пациентов, у которых определяли данный показатель,

составил 40 лет, что нехарактерно для системного остеопороза, связанного с менопаузой или возрастными инволютивными изменениями.

КИБН у 128 пациентов был более 45 %, у 139 — менее 45 %. Группы пациентов с нормальными (≥ 45 %) и низкими (< 45 %) значениями КИБН не различались существенно по возрасту ко времени постановки диагноза БГ и времени определения индекса. Соотношение мужчин/женщин составило 49/90 и 60/68 в группах с низкими и нормальными показателями КИБН соответственно ($p = 0,062$).

Проведен анализ связи костных проявлений БГ с КИБН. Остеолитические очаги встречались чаще в группе с низкими значениями индекса, чем в группе с нормальными значениями: у 17 (24/139) и 5 % (6/128) пациентов соответственно (ОШ 4,24; 95% ДИ 1,64–10,76; $p = 0,0007$). Тяжелые ортопедические дефекты, приведшие к инвалидизации, чаще обнаруживались в группе пациентов с низкими показателями КИБН: у 27 (38/139) и 16 % (20/128) соответственно (ОШ 2,03; 95% ДИ 1,11–3,72; $p = 0,0081$). ИКМ также чаще отмечалась в группе пациентов с низкими значениями КИБН: у 86 (120/139) и 73 % (93/128) соответственно (ОШ 2,38; 95% ДИ 1,23–4,42; $p = 0,0026$). Значимой связи снижения КИБН с остеонекрозами не выявлено.

Внутрикостные гошеромы — опухолевидные образования, представляющие собой скопления клеток Гоше. В своем развитии гошеромы, вероятно, имеют паракринный остеолитический механизм воздействия на костную ткань и могут быть отнесены в группу костных проявлений БГ, связанных с нарушением костного ремоделирования.

Внутрикостные гошеромы приводили к деструкции, вздутию и веретенообразной деформации костей с истончением кортикального слоя, что ассоциировалось с риском возникновения патологических переломов. Дифференциальную диагностику между гошеромой и остеолитическим очагом другой природы проводили с помощью МРТ, по результатам которой выявляли неомогенное содержимое с изоинтенсивным сигналом в T1-ВИ и изогиперинтенсивным сигналом в T2-ВИ [11].

Гигантские костные гошеромы были выявлены у 2 пациентов с БГ из Российского регистра. Гошеромы небольшого размера оценивались как остеолитические очаги, специальной дифференциальной диагностики не проводилось.

Все костные проявления БГ, связанные с нарушением костного ремоделирования, были выявлены до назначения ЗФТ. После ее начала лучевая картина изменений в костях сохранялась, но не прогрессировала. На фоне ЗФТ появления новых остеолитических очагов, расширения/вздутия костей, формирования новых гошером не отмечалось. Однако структурные изменения, сформировавшиеся к началу терапии, нередко приводили к патологическим переломам — типичным при БГ костно-суставным осложнениям.

Многолетнее наблюдение за пациентами с тяжелым поражением костей, связанным с нарушением костного ремоделирования, показало, что на фоне длительной ЗФТ сохраняется измененная структура костей. Однако отмечается увеличение толщины и рентгеновской плотности сохранившихся трабекул и кортикальной кости (рис. 3).

Остеонекрозы

Остеонекрозы при БГ имеют значительные клинические различия в зависимости от их локализации в костях.

Выделены две большие группы остеонекрозов, клиническая и лучевая картина которых, а также подходы к лечению значительно различались. Это медуллярные остеонекрозы и остеонекрозы эпифизов.

Медуллярные остеонекрозы

Главное отличие медуллярных остеонекрозов — их локализация в метафизах и диафизах длинных трубчатых костей, телах позвонков, боковых массах крестца и костях таза, а также отсутствие коллапса и секвестрации некротизированного участка костной ткани. При скрининговом обследовании пациентов медуллярные остеонекрозы бедренных и большеберцовых костей присутствовали у 206 (77,15 %) из 267 больных. Как правило, имели место множественные очаги остеонекроза, более чем в 1 кости — 92,25 %.

Медуллярный остеонекроз в своем развитии проходит две стадии: обратимую и необратимую. Обратимая — это стадия трабекулярного отека костного мозга, который при своевременном лечении может полностью регрессировать. В противном случае стадия отека переходит в необратимую стадию инфаркта костного мозга с формированием тонкой полоски остеосклероза, ограничивающей очаг остеонекроза от здоровой кости. Полоска остеосклероза возникает вследствие репаративных процессов, когда новообразованные костные балки обрастают некротизированными и, тем самым, механически фиксируют и изолируют девитализированный фрагмент кости.

Асептическое течение медуллярных остеонекрозов при БГ не сопровождалось секвестрацией очага, не отмечалось формирования соединительнотканной прослойки между жизнеспособной и девитализированной частью кости. При МРТ, КТ и рентгенографии эта репаративная реакция организма проявлялась характерной картиной «географического рисунка». После формирования склеротического ободка очаг медуллярного остеонекроза не изменялся в размере и изображение его при использовании лучевых методов исследования не менялось со временем вне зависимости от ЗФТ. Это относит остеонекрозы к необратимым костным проявлениям БГ.

Стадия отека костного мозга при развитии медуллярных остеонекрозов у пациентов с БГ нередко сопровождалась клинической картиной костного криза. У наших пациентов при развитии костного криза не наблюдалось обратного развития отека костного мозга без формирования очага остеонекроза даже при самом раннем начале лечения. Следует отметить, что трабекулярный отек костного мозга нередко выявляли перифокально в очагах сформировавшихся медуллярных остеонекрозов. Необратимые последствия медуллярных остеонекрозов, визуализируемые при плановом обследовании пациентов, не отвечали на проводимую ЗФТ или СРТ. Напротив, новые очаги медуллярных остеонекрозов с клинической картиной костного криза отмечались у пациентов после многих лет ЗФТ.

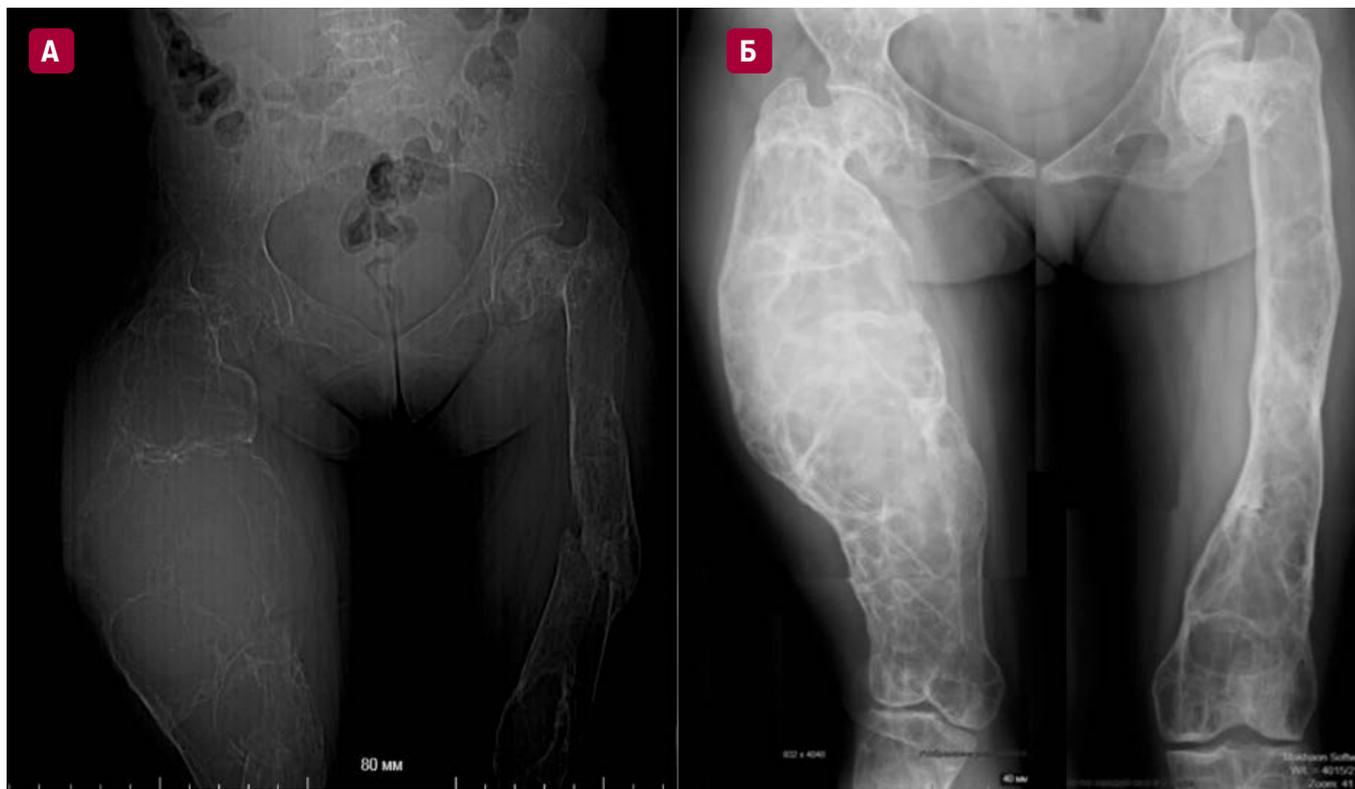


Рис. 3. Рентгенограммы пациентки с болезнью Гоше I типа с тяжелыми костными проявлениями (такими, как расширение/вздутие диафизов бедренных костей, массивные внутрикостные гошеромы правой бедренной кости, резкое истончение кортикального слоя, патологический перелом левой бедренной кости) (А) до начала и (Б) через 9 лет ЗФТ. Выявленная положительная динамика с полным восстановлением функциональной активности пациентки (увеличение толщины и рентгеновской плотности костных трабекул, а также кортикального слоя видимых отделов костей, консолидация патологического перелома)

Fig. 3. X-ray images of a female Gaucher disease type 1 patient with severe bone lesions (femoral diaphysis expansion/swelling; bulky intrasosseous Gaucheromas in the right femur; excessive cortical thinning; pathologic fracture of the left femur) prior to (A) and after 9 years of enzyme replacement therapy (B). Strong positive dynamics with complete functional recovery of the patient (increase in thickness and X-ray density of bone trabecula and cortical layer of the visible bones; pathologic fracture consolidation)

Для иллюстрации вышесказанного приводим описание клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение

Пациент Л., 30 лет, диагноз БГ поставлен в возрасте 5 лет по результатам гистологического исследования удаленной селезенки, подтвержден энзимодиагностикой. С 19 лет постоянно получал ЗФТ. Через 3 года были достигнуты цели ЗФТ: уменьшение размеров печени, восстановление показателей крови и снижение ИКМ при контрольной МРТ. Через 10 лет ЗФТ на фоне провоцирующих факторов (таких, как длительный перелет, стресс, дегидратация) развилась клиническая картина костного криза (выраженный болевой синдром, повышение температуры тела до фебрильных цифр, резкое ограничение функции коленного сустава). При МРТ были выявлены обширные участки отека костного мозга в дистальном суставном конце бедренной кости и проксимальном суставном конце большеберцовой кости слева. Проведена терапия, включавшая ортопедический режим (исключение физических нагрузок, ходьба на костылях с нагрузкой не более 30 % массы тела на левую ногу), обезболивающие средства, антибактериальные препараты, антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины). В результате лечения костный криз купирован. Однако при контрольной МРТ отмечено формирование очагов медуллярного остеонекроза с характерной

картиной «географического рисунка». Спустя год при аналогичных обстоятельствах у пациента повторно развился костный криз. Отмечался выраженный болевой синдром с ограничением движений в правом коленном суставе. Консервативное лечение позволило купировать костный криз. Однако при МРТ в динамике отек костного мозга в суставных концах бедренной и большеберцовой костей с обеих сторон трансформировался в очаги остеонекрозов (рис. 4).

Медуллярные остеонекрозы сами по себе в отдаленной перспективе не приводят к инвалидизации больных и часто бывают случайной находкой при скрининговом обследовании по протоколу Гоше. Напротив, хирургические вмешательства, выполненные в острый период костного криза БГ, стали причиной инфицирования и формирования остеомиелита у 5 (1,9 %) наших пациентов. У 1 больного тактика радикального удаления очага медуллярного остеонекроза привела к формированию обширного костно-мягкотканного дефекта, потребовавшего в дальнейшем выполнения реконструктивной пластической операции.

Секвестрацию очагов медуллярных остеонекрозов при БГ наблюдали у пациентов с инфекционной природой поражения костей, в частности при костно-суставном туберкулезе (рис. 5).

В исследуемой группе медуллярные остеонекрозы были связаны с наличием остеолитических очагов.



Рис. 4. Пациент Л., 30 лет, БГ I типа. (А) МРТ коленных суставов в режиме T1-ВИ через 9 лет эффективной ЗФТ (отсутствие инфильтрации костного мозга и очагов остеонекрозов). (Б) МРТ коленных суставов в режиме STIR после 2 эпизодов костного криза на фоне ЗФТ (обширные очаги медуллярных остеонекрозов)

Fig. 4. Patient L. with GD type 1, aged 30 years. (A) Knee T1-WI MRI after 9 years of ERT (no bone marrow infiltration and no osteonecrosis). (B) Knee STIR MRI after 2 episodes of bone crisis on ERT (gross lesions of medullary osteonecroses)

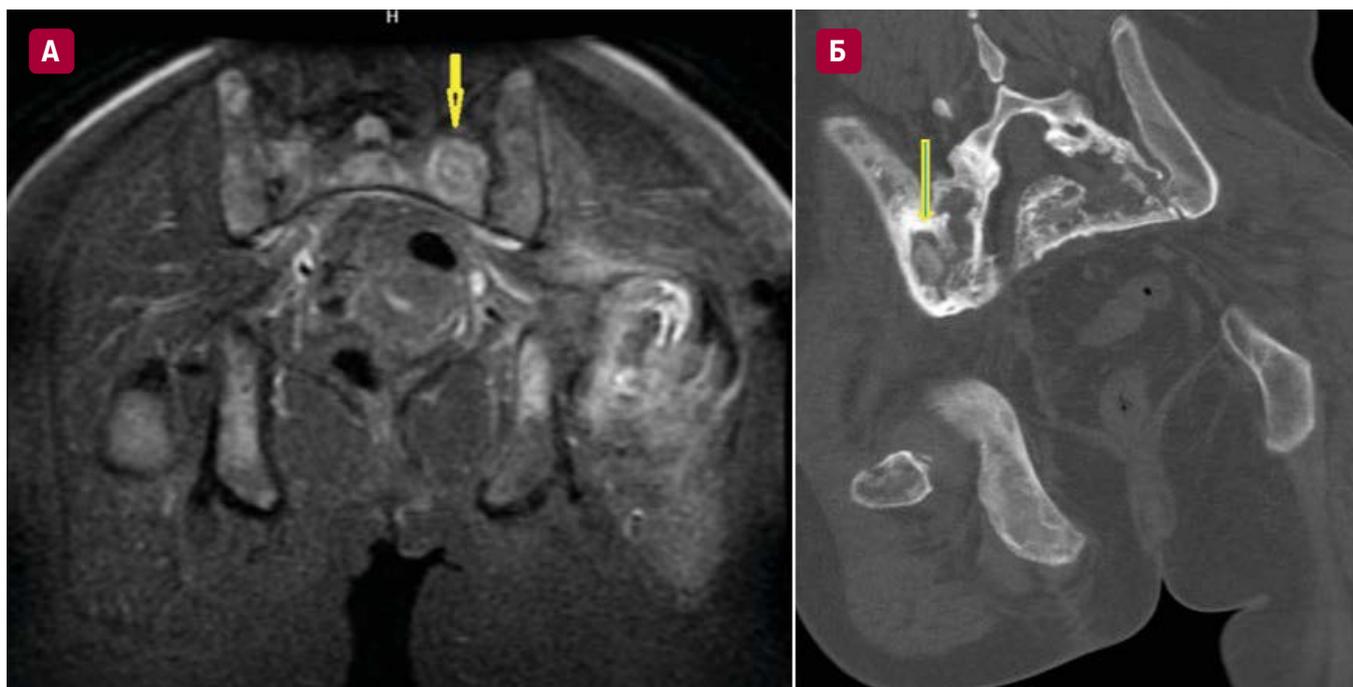


Рис. 5. (А) МРТ в режиме STIR пациентки Х., 31 год, с БГ I типа (левосторонний туберкулезный коксит и сакроилеит). (Б) КТ пациента К., 27 лет, с БГ I типа (двусторонний туберкулезный сакроилеит). Стрелками указаны костные секвестры очагов медуллярных остеонекрозов

Fig. 5. (A) STIR MRI of female patient H. with GD type 1, aged 31 years (left-sided tuberculous coxitis and sacroiliitis). (B) CT of patient K. with GD type 1, aged 27 years (double tuberculous sacroiliitis). Arrows indicate the bone sequestra of medullary osteonecrosis lesions

У всех 30 пациентов с остеолитическими очагами присутствовали медуллярные остеонекрозы. В то же время у пациентов без остеолитических очагов медуллярный остеонекроз был диагностирован в 75 % случаев ($p = 0,0004$).

Остеонекрозы эпифизов

Остеонекрозы эпифизов в лучевой семиотике неинфекционных остеонекрозов включены в группу

кортикомедуллярных, захватывающих помимо трабекулярной кости кортикальную пластинку суставной поверхности [11]. Исходя из этого, к кортикомедуллярным следует относить остеонекрозы тазовых костей, связанные с суставной поверхностью вертлужной впадины или крестцово-подвздошным сочленением, а также тел позвонков и боковых масс крестца. Рассматривая костные проявления БГ как ортопедическую проблему, остеонекрозы указанных локализаций были

отнесены к группе медуллярных, т. к. их клиническое течение и изменения лучевой картины больше соответствовали именно медуллярным остеонекрозам, характеризующимся отсутствием секвестрации, коллапса и вторичного артроза смежного сустава.

Как и при медуллярном, при остеонекрозе эпифизов выделяют стадию отека костного мозга и стадию инфаркта с формированием патологического очага. В отличие от медуллярных остеонекрозов эпифизов нередко приводили к секвестрации очагов, коллапсу суставной поверхности кости, стойкому ограничению функции сустава и инвалидизации пациента.

При ранней диагностике остеонекрозов эпифизов иногда наблюдалось обратное развитие трабекулярного отека без формирования очага остеонекроза при своевременном назначении лечения у пациентов, получавших ЗФТ. Аналогичные ситуации отмечались при травмах средней степени тяжести либо избыточных спортивных нагрузках.

Остеонекрозы эпифизов были выявлены у 74 (27,72 %) из 267 пациентов, включенных в исследование. В большинстве наблюдений эпифизарные остеонекрозы возникали до начала ЗФТ. Тем не менее известно о развитии асептического некроза головки бедренной кости у 6 пациентов, длительно получавших ЗФТ. В 2 наблюдениях большая площадь поражения и последующая секвестрация очага остеонекроза послужили показанием к тотальному эндопротезированию тазобедренных суставов. У 4 из 6 пациентов небольшие по размеру очаги остеонекрозов и своевременно начатая терапия (на стадии отека костного мозга), включавшая ортопедический охранительный режим (костыли с ограничением нагрузки не более 30 % массы тела), антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины в стационаре и пероральные антикоагулянты в амбулаторных условиях), препараты кальция, холекальциферол и бисфосфонаты (золедроновая кислота 5 мг однократно), позволили избежать коллапса головки бедренной кости.

Эпифизарные остеонекрозы у 70 (95 %) из 74 пациентов были диагностированы одновременно с медуллярными остеонекрозами. У пациентов с медуллярными остеонекрозами значительно чаще диагностировали остеонекрозы эпифизов по сравнению с группой без медуллярных остеонекрозов. В группе с медуллярными остеонекрозами эпифизарные остеонекрозы были диагностированы у 40 % (70/206) больных, в группе без медуллярных остеонекрозов — у 7 % (4/57) (ОШ 7,33; 95% ДИ 2,55–21,04; $p < 0,0001$).

Остеонекроз эпифизов встречался у 43,3 % (13/30) пациентов с остеолитическими очагами. У 56,6 % (17/30) больных с остеолитическими очагами эпифизарных остеонекрозов не зафиксировано ($p = 0,0519$).

Коллапс эпифизов костей наблюдался у 42/267 пациентов с БГ.

Переломы костей при болезни Гоше

Переломы костей были диагностированы у 18 (6,7 %) из 267 пациентов с БГ.

Согласно анализу данных из Российского регистра БГ, все переломы при БГ имели место у пациентов с медуллярными остеонекрозами — у 18/206 (9 %).

У пациентов без медуллярных остеонекрозов переломов не наблюдалось ($p = 0,0162$).

При наличии остеолитических очагов переломы были диагностированы у 30 % (9/30) больных, в группе без остеолитических очагов — только у 4 % (9/237) (ОШ 10,86; 95% ДИ 3,89–30,30; $p < 0,0001$).

Всего у 18 из 267 пациентов было выявлено 64 перелома, в среднем 3,5 перелома на 1 пациента, что свидетельствует об их патологическом характере в условиях нарушенного костного ремоделирования, связанного с остеолитическими очагами и очагами медуллярного остеонекроза. В группу переломов не относили случаи дислокации секвестрированного эпифиза, расценивая их как вторичные проявления остеонекроза.

По частоте и локализации переломы распределялись следующим образом: бедренная кость — 17, плечевая кость — 13, большеберцовая кость (кроме лодыжек) — 11 (в 3 наблюдениях отмечен перелом обеих костей голени), тела позвонков — 6, кости предплечья на уровне диафизов — 4, дистальный метаэпифиз лучевой кости — 3, локтевой отросток — 2, пястные кости — 2, ключица — 1, лодыжки — 1, плюсневые кости — 1.

Открытые переломы имели место у 3 больных: перелом костей голени на уровне диафиза — у 2 и перелом костей предплечья — у 1.

Большинство переломов (70 %) возникало у пациентов, не получавших ранее ЗФТ.

Хирургическое лечение переломов было применено при 18/64 переломах различной локализации.

Консолидацию переломов у пациентов с БГ наблюдали в стандартные сроки для каждого поврежденного сегмента как при консервативном, так и при хирургическом лечении. В 1 наблюдении формирование псевдоартроза на уровне нижней трети диафиза бедренной кости после выполнения остеосинтеза потребовало повторной операции. В другом случае с использованием транспедикулярного фиксатора при переломе тела позвонка Th_{viii} отмечалось прогрессирование кифотической деформации с миграцией стержней в тела соседних позвонков, что потребовало удаления металлоконструкции после консолидации перелома (рис. 6).

Развитие хронического остеомиелита наблюдали в 1 случае открытого перелома костей голени на уровне нижней трети. В другом случае имел место спицевой остеомиелит бедренной кости. Несращение перелома с формированием псевдоартроза зафиксировано у 1 больного с остеосинтезом перелома на уровне диафиза лучевой кости.

Наиболее частые сочетания костных проявлений и костно-суставных осложнений БГ представлены в табл. 1.

На основании многолетнего опыта специализированного Центра Гоше авторы разработали оригинальную клиническую классификацию костно-суставных осложнений данного заболевания.

Классификация костно-суставных осложнений при болезни Гоше

1. Костно-суставные осложнения отсутствуют: вовлечение костной системы от-



Рис. 6. Пациент Ш., 34 года, с БГ I типа на уровне патологического перелома тела позвонка Th_{viii} (последствия миграции транспедикулярных винтов с формированием кифотической деформации). (А) Рентгенограммы в прямой и боковой проекциях. (Б) КТ после удаления транспедикулярной системы (сохраняется стабильная кифотическая деформация)

Fig. 6. Patient Sh. with GD type 1, aged 34 years, showing pathologic Th8 fracture (consequences of transpedicular screw migration with kyphotic deformation). (A) X-ray front and lateral views. (B) CT after removal of the transpedicular system (persisting stable kyphotic deformation)

Таблица 1. Костные проявления и соответствующие им костно-суставные осложнения у пациентов с болезнью Гоше I типа ($n = 267$)

Костные проявления	Костно-суставные осложнения
Инфильтрация костного мозга (обратимое костное проявление)	Отсутствуют
Нарушение костного ремоделирования: ● остеолитические очаги ● остеопороз	Патологические переломы
Медуллярный остеонекроз	Инфекция после хирургических вмешательств. Компрессионные переломы позвонков
Остеонекроз эпифизов	Коллапс суставной поверхности, вторичный артроз

существует или представлено бессимптомной лучевой картиной ИКМ бедренных костей, деформацией бедренных костей по типу колб Эрленмейера, возможно наличие единичных медуллярных остеонекрозов.

- 2. Костно-суставные осложнения легкой степени:** клинически — бессимптомное течение или имеются усталостная костная боль, единичные костные кризы; лучевая картина представлена ИКМ бедренных костей, деформацией по типу колб Эрленмейера, медуллярными остеонекрозами.
- 3. Костно-суставные осложнения средней степени тяжести:** имеются хроническая усталостная костная боль, костные кризы; лучевая картина представлена ИКМ бедренных костей, деформацией по типу колб Эрленмейера, медуллярными остеонекрозами, а также остеонекрозами эпифизов без коллапса, и/или консолидированным патологическим переломом, и/или клинически компенсированным остеоартрозом.
- 4. Тяжелые костно-суставные осложнения, приводящие к инвалидизации:** клинически — декомпенсированный артроз в исходе остеонекроза эпифиза и/или множественные переломы либо неконсолидированные переломы; лучевая картина отличается наличием остеонекроза эпифизов с коллапсом, патологических переломов и/или угрозой патологического перелома в зонах остеолитических очагов либо на фоне тяжелого остеопороза, наличием костных гошером и/или костно-суставной инфекции.

Следует отметить, что ИКМ бедренных костей относится к обратимым лучевым проявлениям вовлечения костей при БГ и, как правило, регрессирует на фоне ЗФТ, тогда как тяжесть костно-суставных осложнений определяется исключительно необратимыми проявлениями: остеонекрозами эпифизов, патологическими переломами, присоединением костно-суставной инфекции.

Ко времени анализа данных костно-суставные осложнения отсутствовали у 35 % пациентов ($n = 93$). Костно-суставные осложнения легкой степени имели место у 30 % больных ($n = 80$), средней степени тя-

Таблица 2. Тяжесть клинических и лучевых проявлений костно-суставных осложнений при болезни Гоше ($n = 267$)

Клинические и лучевые проявления	КСО отсутствуют	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Усталостная костная боль	–	+/-	+/-	+/-
Костные кризы в анамнезе	–	+	+/-	+/-
Компенсированный артроз в исходе ЭОН	–	–	+	+/-
Декомпенсированный артроз в исходе ЭОН	–	–	–	+
Костно-суставная инфекция	–	–	–	+
Инфильтрация КМ	+/-	+/-	+/-	+/-
По типу колб Эрленмейера	+/-	+	+	+
МОН	+/-	+	+	+
ЭОН без коллапса	–	–	+	+/-
Консолидированный перелом	–	–	+	+
ЭОН с коллапсом	–	–	–	+
Остеолитический очаг с угрозой перелома	–	–	–	+
Крупная гошерома	–	–	–	+/-
Частота, % (n)	35 (93)	30 (80)	10 (27)	25 (67)

КМ — костный мозг; КСО — костно-суставные осложнения; МОН — медуллярный остеонекроз; ЭОН — эпифизарный остеонекроз.

жести — у 10 % ($n = 27$), тяжелой степени — у 25 % ($n = 67$) (табл. 2).

Костно-суставные осложнения и инвалидизация пациентов с болезнью Гоше

При оценке ортопедического статуса пациентов с БГ, а именно при определении наличия инвалидизирующих костно-суставных осложнений, мы использовали индекс активности по шкале Карновского. Стойкое ограничение физической активности, связанное с поражением опорно-двигательного аппарата и индексом по шкале Карновского менее 70, определяли как признак инвалидности. Подобное состояние наблюдалось как минимум при одном из визитов у 58 (21,72 %) из 267 больных БГ.

У 42 из 58 пациентов инвалидизация была связана с изменениями в проксимальном отделе бедренной кости. У 9/58 пациентов инвалидизирующими факторами служили переломы, в т. ч. в зоне остеолитического очага ($n = 2$).

Инфекция костно-суставной системы у 6 больных была фактором, определяющим стойкую утрату физической активности. Только у 3/267 пациентов имел место дегенеративный гонартроз, не связанный напрямую с костными проявлениями БГ.

В группе с тяжелым поражением костно-суставной системы нередко отмечали наличие нескольких инвалидизирующих факторов, например вторичного коксартроза и патологического перелома позвонка.

Оперативные вмешательства по поводу инвалидизирующих костно-суставных осложнений выполнены у 40 больных, остальным 18 пациентам проведена консервативная коррекция ортопедических дефектов. В исходе хирургического лечения у 37/40 пациентов (92,5 %) удалось восстановить функциональную активность в полном объеме. У 3 пациентов сохранялись тяжелые ортопедические дефекты: у 2 — последствия костно-суставной инфекции тазобедренных суставов туберкулезной этиологии, у 1 — последствия открытого перелома костей голени.

Таким образом, клиническую картину поражения костно-суставной системы при БГ определяют следующие осложнения:

- вторичный артроз в исходе остеонекроза эпифиза кости;
- патологические переломы;
- костно-суставная инфекция.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Костно-суставные осложнения развиваются у пациентов с необратимыми по отношению к ЗФТ костными проявлениями БГ, такими как нарушение костного ремоделирования и остеонекрозы.

ИКМ как МРТ-признак — обратимое костное проявление БГ и сама по себе не определяет тяжесть костно-суставных осложнений, однако коррелирует с патологическими переломами и инвалидизацией пациентов.

Проявления нарушений костного ремоделирования отражаются в лучевой картине наличием деформации по типу колб Эрленмейера, расширением/вздутием диафизов длинных трубчатых костей, остеолитическими очагами и остеопорозом. Патологические переломы костей — это прямое следствие нарушения костного ремоделирования при БГ. Внутрикостные гошеромы — крайняя степень его проявления.

Тяжесть нарушения костного ремоделирования отражает КИБН. Этот индекс измерялся на уровне верхней трети диафиза бедренной кости, поскольку указанная локализация всегда отчетливо визуализируется при обследовании по протоколу Гоше. Снижение показателя КИБН у пациентов ассоциировалось с инвалидизацией, остеолитическими очагами и ИКМ. Связи КИБН с остеонекрозами любой локализации не выявлено. Это может свидетельствовать о различных механизмах развития таких костных проявлений БГ, как остеонекрозы и нарушенное костное ремоделирование.

Следует отметить, что все структурно-анатомические изменения костей, связанные с нарушенным костным ремоделированием, возникают и прогрессируют до начала ЗФТ. У пациентов, регулярно и длительно получающих ЗФТ, не возникает новых и не про-

грессируют существовавшие на начало ЗФТ костные изменения, обусловленные нарушением костного ремоделирования. Однако это не касается патологических переломов костей, которые возникают вторично, на фоне уже существующих костных изменений, и не зависят от режима и длительности ЗФТ.

В отличие от других костных проявлений БГ остео-некрозы, как медуллярные, так и эпифизарные, могут возникать у пациентов, длительно получающих ЗФТ. Медуллярные остео-некрозы отличаются от остео-некрозов эпифизов отсутствием секвестрации очагов в асептических условиях и отсутствием коллапса очага остео-некроза с деформацией суставной поверхности. Возможно, единственным неинфекционным осложнением медуллярных остео-некрозов являются патологические переломы тел позвонков. Медуллярные остео-некрозы, сопровождающиеся клинической картиной костного криза, нередко служат причиной неоправданных хирургических вмешательств, приводящих к хроническому остеомиелиту. Секвестрацию очагов медуллярного остео-некроза при БГ можно наблюдать в случае присоединения костно-суставной инфекции.

Остеонекроз эпифизов при БГ приводит к формированию вторичных артрозов смежных суставов, что служит основной причиной инвалидизации пациентов. Хирургическое лечение инвалидизирующих костно-суставных осложнений позволяет значительно улучшить функциональную активность большинства пациентов с БГ.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Госзадание. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

FUNDING. This study was conducted as a state assignment. National Research Center for Hematology.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: В.Е. Мамонов, Ю.А. Чабаева, Е.А. Лукина.

Сбор и обработка данных: Р.В. Пономарев, В.Е. Мамонов, Ю.А. Чабаева.

Предоставление материалов исследования: Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев.

Анализ и интерпретация данных: В.Е. Мамонов, Ю.А. Чабаева.

Подготовка рукописи: В.Е. Мамонов.

Окончательное одобрение рукописи: Е.А. Лукина.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Conception and design: V.E. Mamonov, Yu.A. Chabaeva, E.A. Lukina.

Data collection and processing: R.V. Ponomarev, V.E. Mamonov, Yu.A. Chabaeva.

Research materials provision: E.A. Lukina, R.V. Ponomarev.

Data analysis and interpretation: V.E. Mamonov, Yu.A. Chabaeva.

Manuscript writing: V.E. Mamonov.

Final approval of manuscript: E.A. Lukina.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ 30.05.2024 г. (протокол № 180).

ETHICS APPROVAL. This study was approved by the local Ethics Committee of the National Research Center for Hematology 30.05.2024 (protocol #180).

ORCID

В.Е. Мамонов — <https://orcid.org/0000-0001-7795-4564>

Ю.А. Чабаева — <https://orcid.org/0000-0001-8044-598X>

Р.В. Пономарев — <https://orcid.org/0000-0002-1218-0796>

Е.А. Лукина — <https://orcid.org/0000-0002-8774-850X>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лукина Е.А. Болезнь Гоше. 10 лет спустя. М.: Практическая медицина, 2021. 56 с. [Lukina E.A. Bolezn' Goshe. 10 let spustya. (Gaucher disease. 10 years later.) Moscow: Prakticheskaya Meditsina Publ.; 2021. 56 p. (In Russ)]
2. Пономарев Р.В., Лукина К.А., Сысоева Е.П. и др. Поддерживающий режим заместительной ферментной терапии у взрослых больных болезнью Гоше I типа: предварительные результаты. Гематология и трансфузиология. 2019;64(3):331–41. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-331-341. [Ponomarev R.V., Lukina K.A., Sysoeva E.P., et al. Reduced dosing regimen of enzyme replacement therapy in adult patients with type I Gaucher disease: preliminary results. Russian journal of hematology and transfusiology. 2019;64(3):331–41. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-331-341. (In Russ)]
3. Futerman AH, Zimran A. Gaucher disease. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group; 2007.
4. Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. Medicine (Baltimore). 2011;90(1):52–60. doi: 10.1097/MD.0b013e3182057be4.
5. Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. J Bone Miner Res. 2019;34(6):996–1013. doi: 10.1002/jbmr.3734.
6. Пономарев Р.В. Динамика лабораторных показателей, отражающих функциональную активность макрофагальной системы, у пациентов с болезнью Гоше I типа на фоне патогенетической терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2020. С. 1–24. [Ponomarev R.V. Dinamika laboratornykh pokazatelei, otrazhayushchikh funktsionalnyuyu aktivnost' makrofagalnoi sistemy, u patsientov s boleznyu Goshe I tipa na fone patogeneticheskoi terapii. (Dynamics of laboratory parameters reflecting the activity of the macrophage system in patients with Gaucher type I disease against the background of pathogenetic therapy.) [dissertation] Moscow; 2020. pp. 1–24. (In Russ)]
7. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. Eur J Intern Med. 2006;17(Suppl):S2–S5. doi: 10.1016/j.ejim.2006.07.005.
8. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Лукина К.А. и др. Болезнь Гоше у взрослых: диагностика, лечение и мониторинг. М.: Практика, 2018. С. 411–25. [Lukina E.A., Sysoeva E.P., Lukina K.A., et al. Bolezn' Goshe u vzroslykh: diagnostika, lechenie i monitoring. (Gaucher disease in adults: diagnosis, treatment, and monitoring.) Moscow: Praktika Publ.; 2018. pp. 411–25. (In Russ)]

9. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Мамонов В.Е. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше. М.: Национальное гематологическое общество, 2014. 21 с. [Lukina E.A., Sysoeva E.P., Mamonov V.E., et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Goshe. (Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Gaucher disease.) Moscow: Natsionalnoe Gematologicheskoe Obshchestvo Publ.; 2014. 21 p. (In Russ)]
10. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011;118(6):1463–71. doi: 10.1182/blood-2011-04-308890.
11. Соловьева А.А., Костина И.Э., Пономарев Р.В. и др. Болезнь Гоше: лучевая диагностика костных проявлений. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 104 с. [Soloveva A.A., Kostina I.E., Ponomarev R.V., et al. Bolezn' Goshe: lucheвая diagnostika kostnykh proyavlenii. (Gaucher disease: radiological diagnosis of bone manifestations.) Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2024. 104 p. (In Russ)]
12. Соловьева А.А., Яцык Г.А., Пономарев Р.В. и др. Обратимые и необратимые изменения костно-суставной системы при болезни Гоше I типа. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(1):49–59. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-49-59. [Soloveva A.A., Yatsyk G.A., Ponomarev R.V., et al. Reversible and irreversible radiological signs of bone involvement in type I Gaucher disease. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2019;64(1):49–59. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-1-49-59. (In Russ)]
13. Mikosch P, Hughes D. An overview on bone manifestations in Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(23–24):609–24. doi: 10.1007/s10354-010-0841-y.

