

Мамонов Василий Евгеньевич

**КОСТНО-СУСТАВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГОШЕ У ВЗРОСЛЫХ:
СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

3.1.8. Травматология и ортопедия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Лукина Елена Алексеевна – профессор, доктор медицинских наук

Очкуренко Александр Алексеевич – профессор, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Митина Татьяна Алексеевна - доктор медицинских наук, доктор медицинских наук, заведующий отделением клинической гематологии и иммунотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.В. Владимирского», г. Москва

Луговская Светлана Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, ведущий научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина»

Бут-Гусаим Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», г. Москва

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д 208.135.01), при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.blood.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Сысоева Елена Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Болезнь Гоше (БГ) – это ферментопатия, обусловленная дефицитом активности кислой β -глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), наследуемая по аутосомно-рецессивному типу. Впервые заболевание было описано в 1882 году французским студентом-медиком Филиппом Шарлем-Эрнестом Гоше. Это одна из наиболее распространенных форм наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления (P. Meikle, 1999; К. Д. Красносельская, 2005; Е. А. Лукина, 2021).

Необходимость переосмысления подходов к ортопедическому лечению костно-суставной патологии, развивающейся у пациентов с БГ, напрямую связана с началом широкого применения и доступности патогенетического лечения этого заболевания – заместительной ферментной терапии (ЗФТ). На сегодняшний день мировой опыт ЗФТ при БГ насчитывает 30 лет. В России патогенетическое лечение этим пациентам проводится с 2007 года в рамках государственного обеспечения. За первые 25 лет клинического применения ЗФТ в мире количество публикаций, посвященных БГ, выросло в 6,6 раза в сравнении с предшествующим 80-летним периодом. В них сообщается, в том числе, о новых взглядах на лечение костных проявлений заболевания в т. н. «эру заместительной ферментной терапии». Высокая социальная значимость ортопедической патологии при БГ связана с тем, что пациенты, получающие ЗФТ, полноценно интегрированы в общественную жизнь, но костно-суставные проблемы, зачастую, становятся единственной и ведущей причиной, приводящей к инвалидизации и требующей хирургической коррекции.

Болезнь Гоше относится к группе орфанных заболеваний. Согласно результатам неонатального скрининга, патология 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 гена кислой глюкоцереброзидазы (ГЦБ) составляет 1 : 17 человек (Р. В. Пономарев, 2020). Встречаемость БГ в России у взрослых пациентов составляет 1 случай на 300 000, что 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 года).

Основные клинические проявления БГ связаны с увеличением количества тканевых макрофагов в местах их физиологического дома – селезенке, печени, костном мозге – и включают спленомегалию, гепатомегалию, цитопению и поражение костей (Е. А. Лукина, 2021). Несмотря на множество мутаций в гене ГЦБ, и выявление некоторых корреляций с фенотипическими проявлениями заболевания, в настоящее время общепринята клиническая классификация БГ, согласно которой выделяют три типа в соответствии с наличием и особенностями вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) (D. Hughes, 2019):

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

Болезнь Гоше I типа – наиболее частый клинический вариант заболевания, встречается как у детей, так и взрослых. Средний возраст больных ко времени манифестации заболевания варьирует от 30 до 40 лет. Трудности при раннем выявлении БГ обусловлены вариабельностью

клинических проявлений на ранних стадиях, а также их малой специфичностью, при отсутствии достоверной корреляции тяжести поражения костно-суставной системы как с типом мутации гена ГЦБ, так и с остаточной активностью фермента у пациентов с БГ I типа (А. Futerman, А. Zimran, 2007; К. А. Лукина, 2013).

Костные проявления БГ наблюдаются практически у 100 % больных. Это одна из главных причин инвалидизации при доступности ЗФТ (L. Dussen et al., 2014). При этом отмечается исключительная гетерогенность характера и степени выраженности изменений костно-суставной системы, распространенность которых в Российской Федерации до настоящего времени остается неясной.

Современное представление о патогенезе БГ как заболевании макрофагальной системы, позволяет лучше понять механизмы вовлечения в патологический процесс костно-суставной системы (Р. В. Пономарев, 2020). Результаты воздействия тканевых макрофагов на костную ткань при БГ связаны с нарушением регуляции костного метаболизма со стороны этих клеток (P. Voven et al., 2004). Клеточные и молекулярные механизмы поражения костей при БГ, изученные в эксперименте, подробно описаны в зарубежной литературе (P. Mistry et al., 2010, 2014; L. Panicker, 2014). Вместе с тем в доступной литературе отсутствует информация, касающаяся влияния препаратов ЗФТ на клетки-предшественники остеобластов. Интерес к данной теме возник в связи с выявлением у пациентов, длительно получающих патогенетическое лечение, новых очагов остеонекрозов, т. е. осложнений, характерных для нелеченой БГ. Решение этой проблемы невозможно без проведения экспериментального исследования.

Скелетные проявления БГ встречаются в любом возрасте и в «эру ЗФТ» являются основной причиной болей, инвалидности и снижения качества жизни (L. Masi, M. Brandi, 2015). Из 2 004 пациентов, зарегистрированных в Регистре Международной рабочей группы Гоше с 1991 по 2000 год, от 76 % до 94 % пациентов с БГ I типа имели рентгенологические проявления заболевания костей, включая инфильтрацию костного мозга, деформацию по типу колб Эрленмейера или остеонекроз (D. Hughes, 2019). В нашей стране, по данным Соловьевой А. А., частота костных проявлений в группе из 86 пациентов с БГ I типа составила 97 % (А. А. Соловьева, 2019).

Принято выделять следующие группы костных проявлений БГ (D. Hughes et al, 2019):

- 1) инфильтрация костного мозга.
- 2) аномальное ремоделирование костей, приводящих к задержке развития и потере минеральной плотности кости (остеопения/остеопороз), истончению кортикального слоя, остеолитическим поражениям и низкоэнергетическим переломам.
- 3) остеонекроз и связанные с ним явления (медуллярные инфаркты, остеосклероз, кортикальные инфаркты, разрушение и деформации суставов).

Если вовлечение костной ткани при БГ наблюдается у всех пациентов, то к ортопедическим проблемам, требующим хирургического лечения, приводят проявления второго порядка – костно-суставные осложнения, такие, как патологические переломы, вторичные артрозы в исходе остеонекроза эпифизов, костно-суставная инфекция.

Асептический некроз головки бедренной кости – одно из типичных проявлений БГ. Коллапс эпифиза с развитием вторичного коксартроза приводит к необходимости тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. В современной литературе не выработаны однозначные подходы к выбору типа компонентов эндопротеза и способов их фиксации. Для решения этого вопроса необходимы дополнительные исследования специфических изменений в

проксимальном отделе бедренной кости при БГ, в том числе гистологических препаратов, полученных из удаленных при эндопротезировании фрагментов костей. Имеющиеся литературные данные не раскрывают полностью эту проблему (E. Lebel et al., 2013).

Для отработки подходов к лечению переломов костей в популяции пациентов с БГ важно установить корреляцию между нарушением костного ремоделирования, как проявления БГ, и риском возникновения перелома. Кроме того, важным остаётся вопрос выбора способа фиксации перелома в условиях структурно-анатомических изменений костей, характерных для БГ.

К возникновению инфекционных осложнений, а именно остеомиелита, у пациентов с БГ нередко приводят хирургические вмешательства, которые выполняются при лечении костных кризов – острого течения медуллярных остеонекрозов. Требуется информирование врачей травматологов-ортопедов о рисках костно-суставной инфекции (КСИ) при БГ. Кроме того, необходимо отработать подходы к лечению уже имеющихся инфекционных осложнений, включая перипротезную инфекцию. Анализ выявленных возбудителей КСИ при БГ необходим для своевременной диагностики и назначения адекватной антибактериальной профилактики и терапии.

К настоящему времени более 360 взрослых пациентов включены в национальный регистр БГ и прошли обследование в отделении редких болезней ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. До последнего времени оценочные характеристики этого регистра не в полной мере отражали ортопедический статус пациентов, что определило необходимость включения дополнительных параметров с последующей статистической обработкой полученных данных.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России накоплен уникальный 20-летний опыт оперативного лечения костно-суставных осложнений БГ у взрослых. Ретроспективный анализ позволит провести оценку результатов ортопедических операций как у пациентов, не получавших ранее ЗФТ, так и у пациентов на различных сроках патогенетического лечения.

Болезнь Гоше I типа помимо костных имеет также висцеральные и гематологические проявления. Органомегалия и нарушение функции печени, цитопенический синдром, нарушение регуляторной функции макрофагов, проявляющееся в патологической воспалительной реакции, включая аутоиммунные проявления, определяют объективные трудности, которые длительное время препятствовали широкому распространению плановых ортопедических вмешательств у этих пациентов. Высокий риск геморрагических осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде связаны не только с тромбоцитопенией, но и со снижением функции печени, нередко, наличием антифосфолипидного синдрома в виде циркулирующего волчаночного антикоагулянта. Всё это требует подробного анализа для разработки алгоритма предоперационного обследования, подготовки и ведения периоперационного периода с целью снижения риска осложнений при плановых ортопедических вмешательствах.

Таким образом, уникальная возможность концентрации пациентов с БГ I типа в одном учреждении, позволяет провести всесторонний анализ костных проявлений и костно-суставных осложнений заболевания, разработать стратегии ортопедического лечения в современных условиях доступности ЗФТ.

Степень разработанности темы диссертации. Настоящее диссертационное исследование является частью работы, проводимой мультидисциплинарной командой ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, и включает раздел, посвященный диагностике и ортопедическому лечению необратимых поражений костно-суставной системы у взрослых пациентов с БГ.

Проанализированы клинические проявления и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при БГ, исследована динамика лабораторных показателей, отражающих функциональную активность макрофагальной системы на фоне патогенетической терапии, изучены лучевые характеристики изменений костно-суставной системы у взрослых пациентов.

Проведенные исследования не отражают распространённость и степень тяжести основной ортопедической патологии в популяции российских пациентов с БГ.

Не отработаны и, что важнее, научно не обоснованы подходы к выбору тактики лечения ортопедической патологии, проведения предоперационного планирования и обеспечения безопасного выполнения оперативных вмешательств при костно-суставных осложнениях у взрослых пациентов с БГ в условиях доступности современной заместительной ферментной терапии.

Цель исследования. На основании анализа клинических, лучевых и морфологических характеристик поражения костно-суставной системы, а также результатов хирургических вмешательств разработать стратегию ортопедического лечения костно-суставных осложнений болезни Гоше.

Задачи исследования

1. Изучить распространённость и структуру костных проявлений и костно-суставных осложнений болезни Гоше у взрослых.

2. Изучить лучевую и морфологическую картины поражения проксимального отдела бедренной кости, как наиболее частой причины тяжёлых костно-суставных осложнений у взрослых пациентов с болезнью Гоше, требующих оперативного лечения.

3. Изучить в эксперименте влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы, применяемой для заместительной ферментной терапии болезни Гоше, на пролиферацию и дифференцировку мезенхимных стромальных клеток костного мозга человека.

4. Провести анализ результатов ортопедического лечения взрослых пациентов с болезнью Гоше с различными вариантами поражения костно-суставной системы.

5. Оценить среднесрочные и отдаленные результаты тотального эндопротезирования тазобедренного сустава при болезни Гоше.

6. Провести анализ случаев костно-суставной инфекции при болезни Гоше, включая послеоперационные осложнения.

7. Выявить риски, связанные с выполнением оперативных вмешательств на костно-суставной системе, и определить их зависимость от продолжительности патогенетического лечения болезни Гоше.

8. Определить необходимые условия для эффективного и безопасного выполнения плановых ортопедических операций у взрослых пациентов с болезнью Гоше.

Научная новизна. Впервые дано определение костно-суставных осложнений БГ, выявлены их характеристики и распространённость среди взрослых пациентов в Российской Федерации.

Проведён гистологический анализ образцов костной ткани проксимального отдела бедра, выявлена его корреляция с лучевыми методами диагностики, в том числе после многолетней ЗФТ.

В эксперименте изучено влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы на пролиферацию и дифференцировку мезенхимных стромальных клеток костного мозга человека.

Впервые проведён анализ среднесрочных и отдаленных результатов тотального

эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с БГ.

Впервые проведен анализ периоперационного обеспечения хирургических вмешательств на костно-суставной системе у взрослых пациентов с БГ с различной длительностью ЗФТ.

Разработан способ определения степени выраженности патологической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше, защищенный патентом Российской Федерации.

Теоретическая и практическая значимость работы. В Российский национальный регистр больных Гоше внесены дополнительные параметры, оценивающие состояние костно-суставной системы у пациентов с БГ.

Предложена собственная классификация костно-суставных осложнений у взрослых пациентов с БГ.

Подведена теоретическая основа под выбор тактики ортопедического лечения асептического некроза головки бедренной кости у взрослых пациентов с БГ, включая выбор типа эндопротеза тазобедренного сустава.

Результаты экспериментального исследования влияния рекомбинантной глюкоцереброзидазы на пролиферацию и дифференцировку мезенхимных стромальных клеток позволят объяснить некоторые изменения в костях, которые наблюдаются у пациентов, длительно получающих ЗФТ.

Определены подходы к периоперационному обеспечению операций на костно-суставной системе у взрослых пациентов с БГ в зависимости от длительности ЗФТ.

Методология и методы диссертационного исследования. Диссертационную работу условно можно разделить на 3 части, включающие в себя отдельные исследования.

1. Наблюдательное, одноцентровое, проспективное, неконтролируемое исследование, направленное на анализ клинических и лучевых данных, полученных во время стационарного лечения пациентов в клинических отделениях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, а также данных из Российского национального регистра болезни Гоше за период с 2004 по 2024 год.

Критерии включения: установленный и подтвержденный энзимодиагностикой диагноз БГ I типа, возраст старше 18 лет, наличие данных МРТ и рентгенографии бедренных и большеберцовых костей по «протоколу Гоше», данных рентгенографии и МРТ поражённых костей и суставов, не включенных в исследование по «протоколу Гоше», наличие заполненной истории болезни для пациентов, перенесших хирургическое вмешательство.

Исследование проведено в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России: отделении редких болезней, отделении травматологии и ортопедии, рентгенологическом отделении, клинико-диагностической лаборатории.

Включены 267 взрослых пациентов с БГ из 360, зарегистрированных в Российском национальном регистре. Прооперированы 42 пациента, выполнено 75 оперативных вмешательств травматолого-ортопедического профиля.

При анализе данных Российского национального регистра болезни Гоше учитывали наличие и длительность ЗФТ, рентгенологические индексы, очаги остеонекрозов, остеолитические очаги, переломы костей, проявления нарушения костного ремоделирования, перенесенные операции, ортопедическую патологию и способы её коррекции, инвалидизацию пациентов и её причины.

При выполнении оперативных вмешательств учитывали следующие параметры: показатель шкалы Харриса для тазобедренного сустава до и после операции, кровопотерю (интраоперационно и по дренажу), время операции, тип анестезии, хирургический доступ, длительность ЗФТ, длительность госпитализации, ИМТ, коагулограмму (АЧТВ, ПТИ,

тромбиновое время, фибриноген, волчаночный антикоагулянт), общий анализ крови, предоперационную подготовку, спленэктомия в анамнезе, степень достижения терапевтических целей лечения, антибактериальную терапию, наличие местной инфекции (при наличии – возбудителя), профилактику тромботических осложнений, наличие осложнений во время операции и в послеоперационном периоде.

Начало сбора данных – 2004 год, окончание – январь 2024 года.

2. Экспериментальное, проспективное, контролируемое исследование влияния препаратов ЗФТ на пролиферацию и дифференцировку мезенхимных стромальных клеток костного мозга.

Исследование проведено в лаборатории физиологии кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Продолжительность исследования – 2022–2024 гг.

3. Наблюдательное, одноцентровое, ретроспективное, контролируемое исследование, направленное на анализ гистологических препаратов костной ткани проксимального отдела бедренной кости при развитии асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК) у пациентов с болезнью Гоше.

Объектом исследования служили костные фрагменты, удаленные во время операции тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с АНГБК. Основная группа – образцы, полученные у пациентов с БГ; контроль – образцы, полученные у пациентов без БГ.

Исследование проведено в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Были изучены микропрепараты из 22 образцов кости проксимального отдела бедра, полученные у 20 пациентов с БГ на разных сроках ЗФТ, которым была выполнена операция тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Контрольная группа – 9 головок бедренных костей, полученных от пациентов без БГ, оперированных по поводу АНГБК.

Сроки выполнения исследования – 2022–2024 гг.

Положения, выносимые на защиту

1. Костно-суставные осложнения – вторичные изменения костно-суставной системы, развивающиеся вследствие необратимых костных проявлений болезни Гоше, определяют тяжесть клинического течения заболевания после достижения целей заместительной ферментной терапии, встречаются у 65 % взрослых пациентов и в 22 % случаев являются причиной инвалидизации больных.

2. Выявленные характерные для болезни Гоше структурно-анатомические изменения в костях скелета определяют выбор тактики и технические трудности при хирургическом лечении костно-суставных осложнений заболевания.

3. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при болезни Гоше позволяет в 93 % случаев добиться хороших и отличных результатов, в 61 % случаев – 12-летней выживаемости эндопротеза, которая находится в прямой зависимости от типа фиксации компонентов и характеристик пары трения.

4. Разработанные подходы к выбору хирургической тактики и к периоперационному обеспечению ортопедических вмешательств при болезни Гоше в 92,5 % позволяют восстановить физическую активность пациентов с исходной инвалидизирующей ортопедической патологией, включающей костно-суставную и периимплантную инфекцию.

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты внедрены в практику клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Область применения. Данные исследования могут быть использованы

специализированными отделениями гематологического и ортопедотравматологического профиля республиканских, краевых и областных больниц, кафедрами усовершенствования врачей, кафедрами гематологии и травматологии и ортопедии медицинских высших учебных заведений.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью выборки – в исследование включено 267 из 360 зарегистрированных в Российской Федерации взрослых пациентов с болезнью Гоше, а также адекватным статистическим анализом. Научные положения и выводы диссертационной работы подтверждаются фактическим материалом.

Апробация диссертационной работы. Основные положения, промежуточные и окончательные результаты, выводы диссертации были обсуждены и доложены на Российских и международных конференциях, в том числе на 9-м конгрессе «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии» (Москва, 2024), 10-й Всероссийской научно-практической конференции Приоровские чтения (Москва, 2023), 12-м Всероссийском съезде травматологов-ортопедов (Москва, 2022), Европейском ортопедическом форуме (Москва, 2017), 2-м Конгрессе гематологов России (Москва, 2014), 4-м Конгрессе гематологов России (Москва, 2018), 6-м Конгрессе гематологов России (Москва, 2023), 7-м Конгрессе гематологов России (Москва, 2024), ежегодных конференциях «Полисистемные орфанные заболевания у взрослых, как междисциплинарная проблема» (ПОМП) (Москва, 2019–2024), ежегодных конференциях «Школа Гоше» (Москва, 2006–2019), конференциях European Working Group on Gaucher Disease (Амстердам, 2005; Кёльн, 2009), на 18-м и 19-м конгрессах Европейской гематологической ассоциации (ЕНА) (Стокгольм, 2013; Милан, 2014) в виде постерных докладов.

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (протокол № 12 от 18.11.2024).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по теме «Оптимизация диагностики, лечения и мониторинга неопухолевых заболеваний крови у взрослых на основе молекулярно-генетических, иммунофенотипических, биологических параметров», № 122012700239-9.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 34 печатные работы, включая 1 монографию, 2 главы в книгах, 3 клинических рекомендации, 14 научных статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus) и включенных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук, 14 тезисов.

Зарегистрирован 1 патент в Евразийском патентном ведомстве.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 247 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, в том числе обзора литературы, описания материала и методов исследования, распространенности и характеристики костно-суставной патологии у пациентов с болезнью Гоше в России, лучевой и морфологической картины поражения проксимального отдела бедренной кости при болезни Гоше, экспериментального исследования влияния рекомбинантной глюкоцереброзидазы на функцию и дифференцировку мезенхимных стромальных клеток костного мозга, хирургического лечения и организации ортопедической помощи пациентам с болезнью Гоше, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы представлен 294 источниками, из которых 262 – в зарубежных

изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 19 таблиц и 89 рисунков.

Личный вклад автора. Диссертационное исследование, систематизация и обработка полученных результатов, планирование и анализ результатов экспериментальной части исследования, определение тактики лечения и выполнение оперативных вмешательств произведены лично автором. Автор определял задачи работы, план и дизайн исследования. Автор лично проанализировал отечественные и зарубежные литературные источники. Автор принимал непосредственное участие в разработке дополнений к Национальному регистру Гоше, обследовании и оперативном лечении стационарных пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии Минздрава России». Автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общие сведения об исследовании и включенных пациентах. В исследование были включены 267 взрослых пациентов с подтверждённым диагнозом БГ I типа в возрасте от 18 до 85 лет (средний возраст 38 лет). Мужчины составили – 109 (40,82 %), женщины – 158 (59,18 %) больных.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Проспективное, наблюдательное популяционное, контролируемое,
одноцентровое исследование (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)

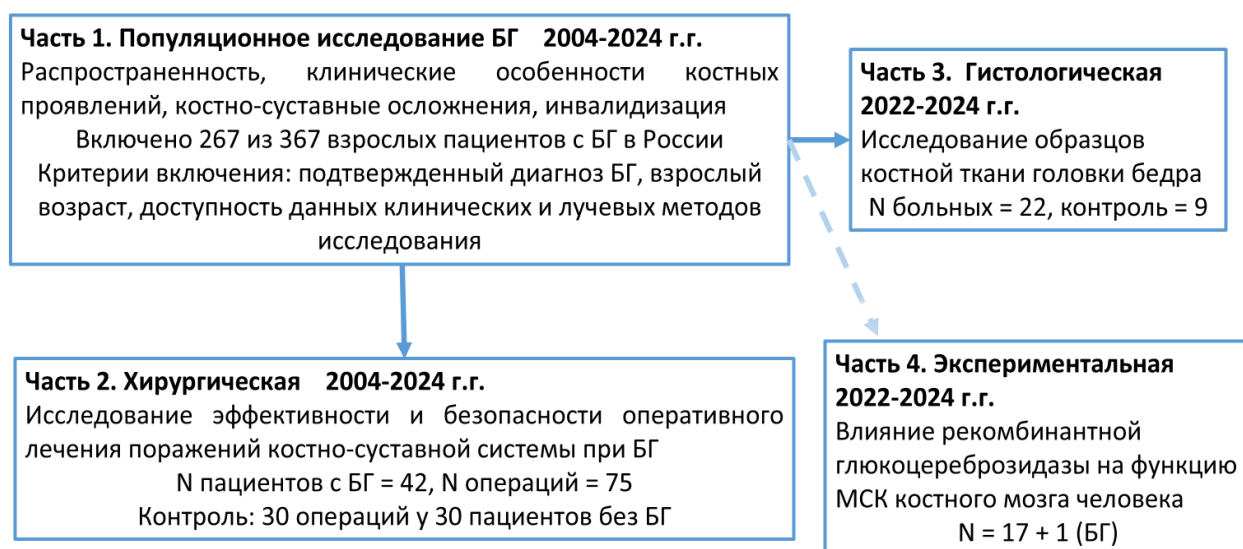


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для оценки состояния костно-суставной системы в e-CRF Российского регистра болезни Гоше были введены дополнительные параметры, которые заполняли на основании данных анамнеза, медицинской документации и лучевых методов исследования:

- кортикальный индекс Барнетт – Норден (КИБН);
- остеолитические очаги (наличие, локализация, патологический перелом на месте остеолитического очага);
- остеонекрозы (медуллярные остеонекрозы, остеонекрозы эпифизов: наличие, локализация, связь с ЗФТ, наличие/отсутствие коллапса суставного отдела кости, наличие/отсутствие вторичного коксартроза и способ его лечения);

- инвалидизирующая ортопедическая патология – наличие, описание, способ лечения (консервативный/хирургический), результат (улучшение/без перемен/ухудшение);
- ортопедические операции – наличие, описание, результат

Методы лабораторных и инструментальных исследований. Пациентам выполняли комплекс клинического, лабораторного и инструментального обследования, включавший консультации специалистов (гематолог, травматолог ортопед и др.), клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, рентгенографию поражённых костей и суставов, МРТ в соответствии со специально разработанным протоколом исследования («протокол Гоше», патент ЕА 040579 от 28.06.2022 г.). При наличии показаний дополнительно выполняли мультиспиральную компьютерную томографию поражённого отдела скелета, микробиологические (культуральные) исследования раневого отделяемого и биоптатов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с окраской мазков по Граму и Циллю – Нильсену (лаборатория микробиологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России), диаскин-тест, микробиологические исследования отделяемого в лаборатории микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ» на наличие микобактерий туберкулеза (люминесцентная микроскопия, ПЦР диагностика, посев биоматериала на жидкие и плотные питательные среды).

Гистологическому исследованию подвергали операционный материал, полученный при выполнении тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Полуколичественным методом оценивали признаки перестройки костных балок (резорбция балок/признаки остеонеогенеза), остеобластическую реакцию (отсутствует/единичные фокусы на отдельных костных балках/выраженная, вовлекающая несколько балок), наличие остеокластов (да/нет), площадь костномозговых полостей в исследованном материале, занимаемая инфильтратом из клеток Гоше.

Экспериментальное исследование. Использовали МСК 17 здоровых доноров и 1 пациента с болезнью Гоше. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки выделяли из 3-5 мл костного мозга и культивировали в среде α MEM (Hyclone, USA) с 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (Hyclone, USA), 2 мМ глутамин (Hyclone, USA), 100 ед/мл пенициллина (ОАО «Синтез», Россия) и 50 мг/мл стрептомицина (ООО «БиоФармГарант», Россия) при 37 °С и 5 % CO₂. По достижении конfluenceности клетки промывали 2 раза раствором Версена и снимали 0,25 % трипсином (ПанЭко, Россия). Клетки рассаживали по 4 000 на 1 см² дна флакона.

Для анализа действия глюкоцереброзидазы на МСК клетки второго пассажа помещали в 5 мл полной питательной среды по 100 000 на флакон с площадью дна 25 см² (Corning, USA) и добавляли глюкоцереброзидазу 1 раз в неделю во время смены среды или пассирования культуры.

Рекомбинантную глюкоцереброзидазу (препараты: Велаглюцераза альфа 10 мг /400 ЕД/, Shire, USA и Глуразим 400 ЕД, Generium, Россия) растворяли в воде 10 ЕД/мкл. Фермент добавляли из расчёта 1 ЕД, 2 ЕД, 3 ЕД, 4 ЕД, 5 ЕД, 7 ЕД, и 9 ЕД на 1 мл среды.

Для изучения пролиферации МСК клетки рассаживали по 1 000 на ячейку 96-луночного планшета (SARSTEDT, USA) и культивировали 7 дней в присутствии различных концентраций глюкоцереброзидазы. Тест проводили с помощью CellTiter 96 AQ MTS (Promega, USA) по инструкции производителя. Оптическую плотность (OD) измеряли через 3 часа на приборе Multiscan (ThermoFisher, USA), длина волны 492 нм.

Количество клеток в лунке вычисляли с помощью калибровочной кривой по формуле:

$$X = 7768,5 \times OD - 342,08,$$

где X – число клеток в лунке.

Остеогенную дифференцировку индуцировали добавлением в стандартную культуральную среду 0,1 мкМ дексаметазона (Sigma), 0,15 мМ 2-фосфата аскорбиновой кислоты тринатриевой соли (Sigma) и 3 мМ NaH_2PO_4 (Sigma). Адипогенную дифференцировку – 1 мкМ дексаметазона (Sigma), 60 мкМ индометацина (Sigma) и 5 мкг/мл инсулина (Sigma). Смену соответствующей среды осуществляли каждые 3-4 дня, инкубацию проводили при 37 °С и 5 % CO_2 в течение 14 дней для остеогенной дифференцировке и 21 день для адипогенной. По истечении времени инкубации из части клеток выделяли тотальную РНК, а часть клеток окрашивали Ализариновым красным (ДиАМ, Россия) для детекции методом элюции остеогенной дифференцировки или OilRed O (Sigma) для адипогенной. Из части образцов краситель элюировали в растворе: 20 % метанола (v/v) 10 % уксусной кислоты (v/v) в дистиллированной воде. Планшеты встряхивали на шейкере в течение 15 минут, а затем измеряли адсорбцию при длине волны 492 нм.

Определение уровня экспрессии генов в МСК осуществляли на всех пассажах методом обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени (модификация Taq-Man) на приборе CFX96 (Bio-Rad). РНК выделяли с помощью реагента Trizol (Life Technologies, USA), используя стандартный протокол с небольшими модификациями. Обратную транскриптазу (M-MLV, Promega) использовали для построения первых цепей ДНК после гибридизации мРНК со смесью поли-Т праймеров и случайных гексамеров. Гены «домашнего хозяйства» GAPDH (глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа) и BACT (бета-актин) использовали для нормализации образцов; методом $\Delta\Delta\text{Ct}$ рассчитывали относительный уровень экспрессии (ОУЭ) генов.

Методы статистического анализа. Для анализа полученных данных использовали стандартные методы описательной статистики, частотного и событийного анализа. Для проверки гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовался 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 использовали также методы дисперсионного анализа.

В качестве конечной точки для анализа эффективности функционирования эндопротеза использовали время до ревизионной операции. Время до целевого события рассчитывалось как длительность временного промежутка от даты установки эндопротеза до даты ревизионной операции, пациенты, у которых не возникло необходимости в проведении ревизионной операции, были цензурированы на дату последнего контакта. Для оценки распределений использовали оценки Каплана – Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест.

Статистический анализ был выполнен с помощью процедур пакета SAS 9.4. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Статистический анализ экспериментальных данных был выполнен с помощью программы GraphPad Prism версии 8-1 (GraphPad Software Inc). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ХАРАКТЕРИСТИКА КОСТНО-СУСТАВНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Накопление при БГ сверхактивированных макрофагов (клеток Гоше) в костном мозге предполагает поражение исключительно костных структур, содержащих кроветворный костный мозг, что определяет наличие у подавляющего числа пациентов *костных проявлений* заболевания, которые объединены в 3 группы: инфильтрация костного мозга; нарушение костного ремоделирования и связанная с ним патология; остеонекрозы. Типичная локализация – осевой скелет и длинные трубчатые кости.

Некоторые костные проявления БГ могут регрессировать в ответ на ЗФТ. Это происходит несколько медленнее, чем ответ висцеральных и гематологических проявлений заболевания на патогенетическую терапию, но позволяет разделить костные проявления БГ на обратимые и необратимые.

Однако, тяжесть клинической картины при БГ, как правило, определяют вторичные изменения, связанные с деформацией суставных поверхностей, развитием патологических переломов и инфекции, что позволяет говорить о *костно-суставных осложнениях* заболевания. Костно-суставные осложнения, как вторичные по отношению к костным проявлениям БГ, не отвечают на ЗФТ.

Инфильтрация костного мозга при болезни Гоше. При оценке распространенности костных проявлений БГ у взрослых пациентов специфическая инфильтрация костного мозга рассматривалась как МРТ признак, связанный с уменьшением жировой фракции: изменение интенсивности сигнала с повышенного на гипоинтенсивный в T1-ВИ и T2-ВИ.

После нескольких лет ЗФТ наблюдали увеличение жировой фракции костного мозга, что показывало обратимость данного костного проявления БГ.

На момент включения в исследование МРТ-признак инфильтрации костного мозга различной степени выраженности был выявлен у 213 пациентов (79,8 %).

Из оставшихся 54 пациентов, у которых отсутствовала инфильтрация костного мозга, только троим ранее не проводилась ЗФТ. Таким образом, достоверно говорить об отсутствии инфильтрации костного мозга в популяции пациентов с БГ Российской Федерации можно только в 1,1 % случаев.

Статистический анализ показал, что среди пациентов с инфильтрацией костного мозга выше доля пациентов с инвалидизацией (25 %) по сравнению с пациентами без инфильтрации костного мозга (9 %). Кроме того, среди пациентов с инфильтрацией костного мозга в 8 раз чаще встречались переломы костей.

Значимой ассоциации инфильтрации костного мозга с другими костными проявлениями БГ не было обнаружено.

Гистологическое исследование костной ткани показало отсутствие корреляции между длительностью ЗФТ и наличием клеток Гоше в костном мозге, в том числе, у пациентов, у которых инфильтрация костного мозга на МРТ-изображениях не было выявлено (Рисунок 2). Таким образом, оценивая МРТ-признак инфильтрации костного мозга при БГ и его ответ на ЗФТ не следует считать, что при отсутствии инфильтрации костного мозга на изображениях МРТ в нём отсутствуют клетки Гоше.

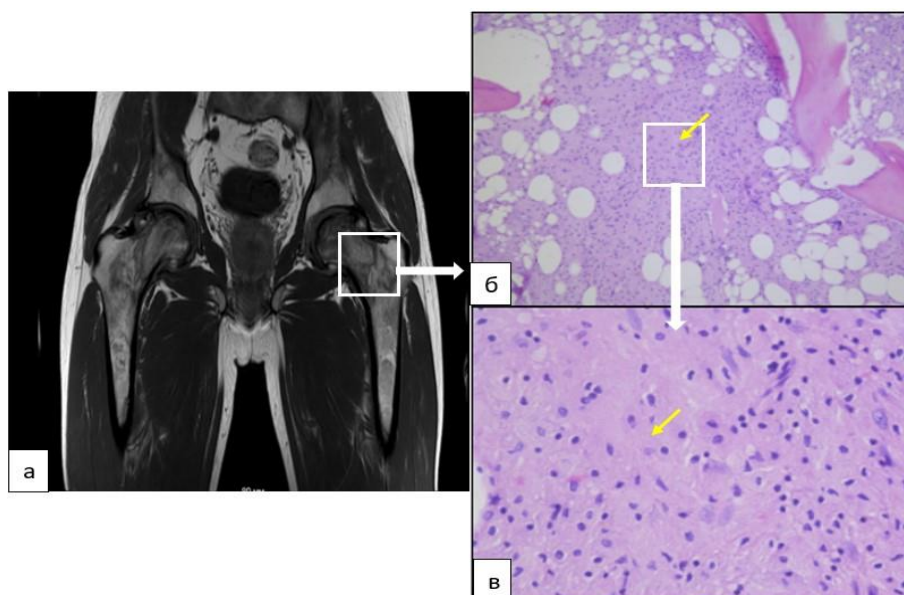


Рисунок 2 – МРТ бедренных костей пациента с БГ в корональной проекции (Т1-ВИ) через 14 лет ЗФТ, отсутствует ранее выявляемая инфильтрация костного мозга (а). Интерстициально-очаговая инфильтрация костного мозга клетками Гоше в гистологических препаратах – окраска Г-Э, увеличение $\times 50$ (б) и $\times 200$ (в)

Нарушение костного ремоделирования и связанная с ним патология. С нарушением костного ремоделирования связаны такие костные проявления БГ, как расширение-вздутие костей, остеолитические очаги, гошеромы, остеопороз. 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 95 % ($n = 254$) пациентов. Эта деформация, как и другие нарушения костного ремоделирования, относится к необратимым костным проявлениям БГ, т. е. не регрессирует у пациентов, получающих ЗФТ. Практически повсеместная распространенность данного рентгенологического признака в Российской популяции пациентов не позволяла анализировать его корреляцию с другими костными проявлениями и костно-суставными осложнениями БГ.

Остеолитические очаги выявили у 11,2 % ($n = 30$) пациентов, преимущественно в бедренной и большеберцовой костях, что, вероятно, было связано с особенностями скринингового обследования пациентов по протоколу Гоше. Не было отмечено появления новых остеолитических очагов у пациентов, получающих патогенетическую терапию.

Кортикальный индекс Барнетт – Норден (КИБН) был определен у всех 267 пациентов, включенных в исследование (Рисунок 3). Значения КИБН распределились по нормальному закону. Среднее значение индекса оказалось равным 42,9 %. Следует отметить, что значения индекса у женщин были статистически значимо ниже, чем у мужчин. Так, среднее значение КИБН у женщин составило 41,7 %. Эти же показатели у мужчин составили 44,6 %, $p = 0,0041$. Группы пациентов с нормальными значениями КИБН (≥ 45 %) ($n = 128$) и низкими значениями КИБН (< 45 %) ($n = 139$) не имели существенных отличий по возрасту на момент установки диагноза и возрасту на момент определения индекса (средний возраст установки диагноза составил 23 года в обеих группах, средний возраст на момент определения индекса составил

40,8 лет, в группе со сниженными значениями индекса и 39,5 в группе с нормальными значениями индекса). Соотношение М/Ж составило 49/90 и 60/68 в группах с низкими и нормальными значениями индекса соответственно ($p = 0,062$).

Был проведён анализ ассоциации костных проявления болезни Гоше с КИБН. Остеолитические очаги в группе с низкими значениями индекса встречались в 3,4 раза чаще, чем в группе с нормальными значениями индекса. Также тяжёлая ортопедическая патология, приведшая к инвалидизации, в 1,7 раза чаще обнаруживалась в группе пациентов с низкими значениями КИБН. Значимой ассоциации снижения КИБН с остеонекрозами не было выявлено.

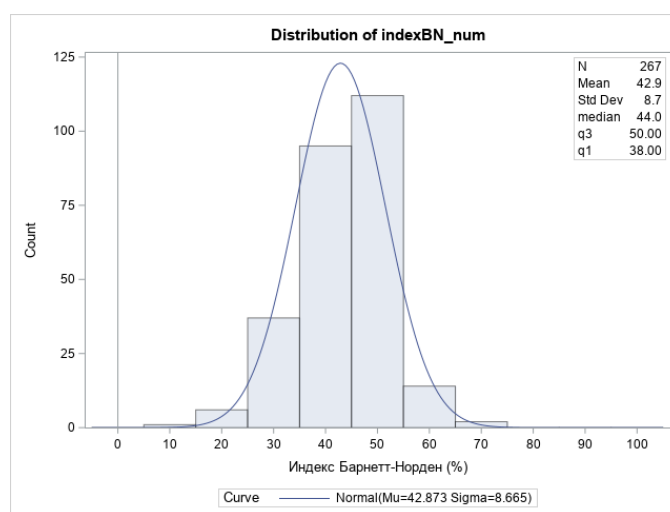


Рисунок 3 – Распределение показателя КИБН в популяции взрослых пациентов с БГ

Внутрикостные гошеромы – опухолевидные образования, представляющие собой скопление клеток Гоше, – приводили к деструкции, вздутию и веретенообразной деформации костей с истончением кортикального слоя, что ассоциировалось с риском возникновения патологического перелома. Провести дифференциальную диагностику между гошеромой и остеолитическим очагом другой природы позволяла МРТ, при которой выявляли неомогенное содержимое с изоинтенсивным сигналом в T1-ВИ и изогиперинтенсивным сигналом в T2-ВИ.

Все костные проявления БГ, связанные с аномалией костного ремоделирования были выявлены до назначения ЗФТ. После начала терапии лучевая картина изменений костей сохранялась, но не прогрессировала. На фоне ЗФТ не было отмечено образования новых остеолитических очагов, не возникало расширения-вздутия костей, не появлялись новые гошеромы. Однако, структурные изменения, сформировавшиеся к моменту начала терапии нередко приводили к патологическим переломам – типичным костно-суставным осложнениям.

Многолетнее наблюдение за пациентами с нарушением костного ремоделирования, показало, что на фоне длительной ЗФТ сохранялась изменённая анатомия костей, но увеличивалась толщина и рентгеновская плотность сохранившихся трабекул и кортикальной кости.

Остеонекрозы. При анализе остеонекрозов у взрослых пациентов с БГ было выделено 2 группы, клиническая и лучевая картины которых, а также подходы к лечению значительно различались. Это медуллярные остеонекрозы и остеонекрозы эпифизов.

Медуллярные остеонекрозы. Медуллярные некрозы при БГ локализовались в метафизах и диафизах длинных трубчатых костей, телах позвонков, боковых массах крестца и костях таза. При асептическом течении отсутствовали коллапс и секвестрация очага остеонекроза. Лучевые методы исследования выявляли характерную картину географического рисунка. При скрининговом обследовании пациентов медуллярные остеонекрозы бедренных и большеберцовых костей присутствовали у 206 больных (77,15 %). Как правило, имели место множественные очаги, более чем в 1 кости – 92,25 %.

Остеонекрозы, как медуллярные, так и остеонекрозы эпифизов, относили к необратимым костным проявлениям БГ. После своего формирования очаг медуллярного остеонекроза не изменялся в размерах вне зависимости от ЗФТ. Напротив, новые очаги медуллярных остеонекрозов с клинической картиной костного криза были отмечены у 2 пациентов после многих лет ЗФТ.

Медуллярные остеонекрозы сами по себе в отдаленной перспективе не приводили к инвалидизации больных и часто были случайной находкой при скрининговом обследовании по протоколу Гоше. Однако, хирургические вмешательства, выполненные в острый период костного криза БГ, привели к инфицированию и формированию остеомиелита у 2 % (n = 5) наших пациентов.

Секвестрацию очагов медуллярных остеонекрозов при БГ наблюдали у пациентов при инфекционной природе поражения костей, в частности при костно-суставном туберкулезе.

Остеонекрозы эпифизов. В отличие от медуллярного остеонекроза, репаративные процессы в нагружаемой зоне субхондральной кости эпифиза нередко приводили к секвестрации очага, коллапсу суставной поверхности и инвалидизации пациента.

Остеонекрозы эпифизов были выявлены у 27,72 % (n = 74) взрослых пациентов, включенных в исследование. В большинстве случаев их выявляли у пациентов до начала ЗФТ. Тем не менее, известно о 6 случаях развития асептического некроза головки бедренной кости у пациентов, длительно получавших ЗФТ.

Эпифизарные остеонекрозы у 95 % (n = 70) пациентов были диагностированы совместно с медуллярными остеонекрозами.

Коллапс эпифиза в результате субхондрального остеонекроза наблюдали у 42 пациентов с БГ. Хирургическое лечение потребовалось 28 больным.

Переломы костей при болезни Гоше. Переломы костей были диагностированы у 6,7 % (n = 18) пациентов с БГ.

Анализ данных Российского регистра Гоше выявил, что все переломы при БГ имели место у пациентов с медуллярными остеонекрозами. У пациентов без медуллярных остеонекрозов переломов диагностировано не было.

У пациентов с остеолитическими очагами переломы диагностировались в 7,5 раза чаще, чем у пациентов без остеолитических очагов.

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

По частоте встречаемости и локализации переломы распределились следующим образом: бедренная кость – 17; плечевая кость – 13; большеберцовая кость (кроме лодыжек) – 11 (в

3 случаях из них отмечен перелом обеих костей голени); тела позвонков – 6; кости предплечья на уровне диафиза – 4; дистальный метаэпифиз лучевой кости – 3; локтевой отросток – 2; пястные кости – 2; ключица – 1; лодыжки – 1; плюсневые кости – 1.

Открытые переломы встречались в 3 случаях: перелом костей голени на уровне диафиза – 2; перелом костей предплечья – 1.

Большинство переломов – 70 % – были выявлены у пациентов, не получавших ранее ЗФТ.

Оперативное лечение переломов было применено в 18 случаях.

Консолидацию переломов у пациентов с БГ наблюдали в стандартные сроки для каждого поврежденного сегмента, как при консервативном, так и при хирургическом лечении.

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

Таблица 1 – Костные проявления болезни Гоше и соответствующие им костно-суставные осложнения

Костные проявления болезни Гоше	Костно-суставные осложнения
Инфильтрация костного мозга (обратимое костное проявление)	Не приводит к развитию костно-суставных осложнений
Аномальное костное ремоделирование: - остеолитические очаги; - остеопороз	Патологические переломы
Остеонекроз медуллярный	Инфекция после хирургических вмешательств. Компрессионные переломы позвонков.
Остеонекроз эпифизов	Коллапс суставной поверхности, вторичный артроз

На основании многолетнего опыта специализированного Центра Гоше была разработана оригинальная клиническая классификацию костно-суставных осложнений БГ.

Классификация костно-суставных осложнений при болезни Гоше (Таблица 2)

1) *Костно-суставные осложнения отсутствуют.* Вовлечение костной системы отсутствует или представлено бессимптомной лучевой картиной инфильтрации костного мозга 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 усталостные костные боли, зарегистрированы единичные костные кризы; лучевая картина представлена инфильтрацией костного мозга бедренных костей, деформацией по типу колб Эрленмейера, медуллярными остеонекрозами.

3) *Костно-суставные осложнения средней степени тяжести:* имеются хронические усталостные костные боли, костные кризы; лучевая картина представлена инфильтрацией костного мозга 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 или неконсолидированные переломы; лучевая картина отличается наличием остеонекроза эпифизов с коллапсом, патологических переломов и/или угрозой патологического перелома в зонах остеолитических очагов или на фоне тяжёлого остеопороза, наличием костных гошером и/или костно-суставной инфекции.

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

Клинические и лучевые проявления	КСО отсутствуют	Лёгкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Усталостные костные боли	–	+/-	+/-	+/-
Костные кризы в анамнезе	–	+	+/-	+/-
Компенсированный артроз в исходе ЭОН	–	–	+	+/-
Декомпенсированный артроз в исходе ЭОН	–	–	–	+
Костно-суставная инфекция	–	–	–	+
Инфильтрация КМ	+/-	+/-	+/-	+/-
«Колба 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)
Примечание: КСО – костно-суставные осложнения; ЭОН – эпифизарный остеонекроз; МОН – медуллярный остеонекроз; КМ – костный мозг.				

Среди взрослых пациентов с БГ костно-суставные осложнения отсутствовали у 35 % пациентов (n = 93). Костно-суставные осложнения легкой степени имели место у 30 % пациентов (n = 80), средней степени тяжести – у 10 % (n = 27), тяжелой степени – у 25 % (n = 67).

Костно-суставная патология и инвалидизация пациентов с болезнью Гоше. Для оценки инвалидизирующей костно-суставной патологии использовали индекс активности по шкале Карновского. Стойкое ограничение физической активности пациента, связанное с поражением опорно-двигательного аппарата и индексом по шкале Карновского менее 70, отмечали как состояние инвалидности. Подобное состояние наблюдалось, как минимум, на одном из визитов у 21,72 % (n = 58) больных.

У 42 пациентов инвалидизация была связана с патологией проксимального отдела бедренной кости: АНГБК – 38; соха magna с укорочением конечности более 2 см – 2; застарелый перелом проксимального отдела бедренной кости – 2.

У 9 пациентов инвалидизирующими факторами служили переломы, в том числе в зоне остеолитического очага – у 2 больных.

Инфекция костно-суставной системы у 6 больных была фактором, определяющим стойкую утрату физической активности, и только у 3 пациентов причиной инвалидизации был дегенеративный гонартроз, не связанный напрямую с костными проявлениями БГ.

У пациентов с тяжёлым поражением костно-суставной системы нередко наблюдали наличие нескольких инвалидизирующих факторов.

Оперативные вмешательства по поводу инвалидизирующей костно-суставной патологии были выполнены у 40 больных, остальным 18 пациентам проведена консервативная коррекция ортопедических дефектов. В исходе хирургического лечения у 92,5 % (n = 37) больных была восстановлена их функциональная активность. У троих пациентов сохранились тяжёлые ортопедические дефекты: 2 – последствия костно-суставной инфекции тазобедренных суставов туберкулезной этиологии; 1 – последствия открытого перелома костей голени.

Таким образом, инвалидизацию, связанную с поражением опорно-двигательной системы при БГ, определяют следующие костно-суставные осложнения:

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

ЛУЧЕВАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПОРАЖЕНИЯ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

Как показало популяционное исследование костных проявлений и костно-суставных осложнений БГ у взрослых пациентов, поражение именно этого отдела опорно-двигательной системы наиболее часто приводило к инвалидизации и служило показанием к оперативному лечению.

Асептический некроз головки бедренной кости. Анализ рентгенограмм и МРТ изображений проксимального отдела бедренных костей пациентов в исследуемой группе выявил наличие АНГБК у 75 пациентов (28 %). У 17 из них наблюдали двустороннюю локализацию асептического некроза, т. е. всего было выявлено 92 случая АНГБК. В 93,5 % случаев АНГБК диагностировали у пациентов до начала патогенетического лечения, и только в 6 случаях процесс развивался у пациентов, которым длительно проводили ЗФТ.

Из 92 случаев АНГБК в 35 (38 %) не наблюдали деформации суставной поверхности эпифиза.

У взрослых пациентов, перенесших АНГБК в детском возрасте, в 11 случаях сформировалась деформация по типу соха магна. В 8 случаях сохранялась конгруэнтность суставных поверхностей с компенсированной функцией сустава. У 3 взрослых пациентов с деформацией соха магна отмечали развитие вторичного коксартроза, потребовавшего эндопротезирования.

В 46 случаях возникновения АНГБК у пациентов во взрослом возрасте наблюдали коллапс головки бедра, секвестрации участка остеонекроза или его остеолит с грубыми проявлениями вторичного коксартроза и нарушениями функции тазобедренного сустава. В 4 случаях из 46 мы наблюдали компенсированную клиническую картину и хорошую функцию тазобедренного сустава при наличии грубой деформации головки бедренной кости.

Риск развития коллапса головки бедра при БГ был напрямую связан с объёмом и локализацией очага остеонекроза. Коллапс эпифиза наблюдали при размерах очага остеонекроза более 30 % поверхности головки бедра.

Нередко отмечали сочетание АНГБК с другими костными проявлениями заболевания, например, с нарушением костного ремоделирования в виде цилиндрического расширения (или вздутия) проксимального отдела диафиза бедренной кости.

Остеосклероз губчатой кости проксимального метафиза бедра (шейки и межвертельной зоны) был выявлен в 63 % случаев АНГБК. В 15 % случаев остеосклероз проксимального метафиза, сопряжённый с АНГБК, сочетался с расширением/вздутием костномозговой полости проксимального отдела диафиза бедра (Рисунок 4).

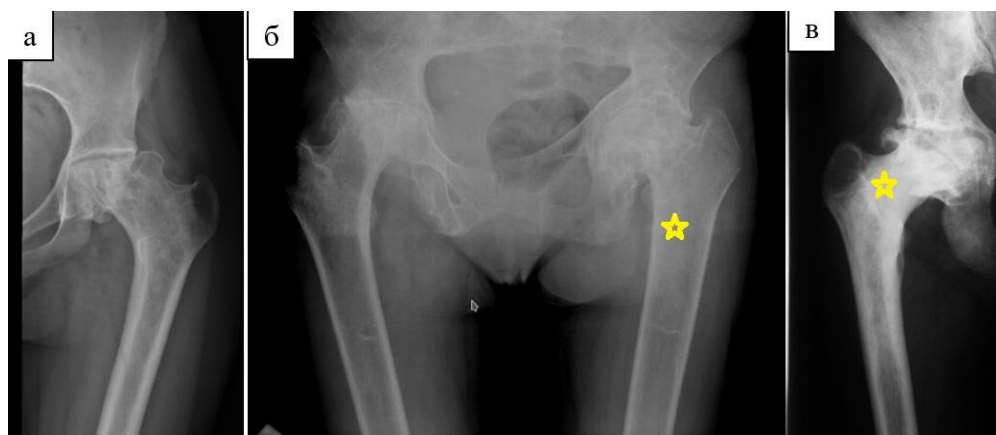


Рисунок 4 – Рентгенограммы тазобедренных суставов пациентов с БГ со вторичными изменениями после АНГБК: а) коллапс эпифиза; б) двустороннее поражение (звёздочкой отмечено расширение проксимального отдела диафиза бедра); в) остеосклероз проксимального метафиза бедра (отмечен звёздочкой)

Результаты гистологического исследования. При гистологическом исследовании костной ткани проксимального метаэпифиза бедренной кости клетки Гоше занимали от 10 % до 90 % (медиана 30 %) площади костномозговых полостей. Очаговые некробиотические изменения клеток Гоше на разных участках инфильтрата встречали во всех исследуемых образцах. В 13 % определяли поля отека «опустошенной» стромы костного мозга, расположенные перифокально по отношению к участкам некроза. Повсеместно в исследуемой группе БГ определяли мозаичный грубоволокнистый фиброз стромы костного мозга, преимущественно с вовлечением периваскулярных областей.

В 87 % случаев определяли признаки реактивной перестройки костных балок с участками активации надкостницы и фокусами остеокластической резорбции. При «слепом» методе исследования не прослеживалось зависимости сочетания и степени выраженности обнаруженных особенностей морфологической картины, равно как и площади костномозговых полостей, занимаемой клетками Гоше, от наличия и длительности проводимой ЗФТ.

В контрольной группе пациентов без БГ были выявлены очаги и обширные поля некроза костного мозга на разных этапах организации с формированием полей грубоволокнистого фиброза и выпадением солей кальция (петрификаты). Перифокально был выражен отек стромы, встречались геморрагии и фокусы гиалиноза стромы и периваскулярного склероза, что отличалось от картины мозаичного фиброза, обнаруженного в опытной группе пациентов с БГ. Отмечены отсутствие или слабая выраженность признаков реактивной перестройки костных балок, единичные фокусы активации надкостницы.

В результате гистологического исследования выявлены различия с контрольной группой АНГБК у пациентов без БГ. Мозаичность областей некроза и фиброза, равномерно распределенных в группе БГ, по сравнению с крупноочаговым характером изменений в контрольной группе позволяет предположить различия патогенеза ишемических повреждений.

Крупноочаговый характер ишемии в контрольной группе характерен для повреждения/обструкции (например, путем эмболии) сосудов крупного и среднего калибра. В свою очередь мозаичность распределения признаков ишемии, встречающихся среди неизменной ткани, предполагает участие в патогенезе сосудов мелкого калибра и микроциркуляторного русла. Учитывая наличие диффузно-очаговой инфильтрации костного мозга клетками Гоше в гистологических препаратах, можно предложить гипотезу о внутрикостной внесосудистой компрессии, как вероятной причины развития АНГБК при БГ. Согласно ей, происходит сдавление внутрикостного микроциркуляторного русла гипертрофированными клетками, заполняющими костномозговую полость (клетки Гоше, адипоциты), вследствие чего развивается ишемия, которая потенцирует фиброгенез и дальнейшее ухудшение кровообращения в вовлеченной области, что в свою очередь, приводит к формированию участка некроза. Большая выраженность признаков реактивной перестройки костных балок в группе БГ, по сравнению с контрольной группой, также позволяет предположить более продолжительный период развития ишемических изменений, по сравнению с острым развитием ишемии при повреждении/эмболии крупного сосуда.

Длительная ишемия губчатой кости проксимального метаэпифиза бедра при АНГБК подтверждается выявлением распространённых участков остеосклероза при рентгенографии и МРТ.

Гистологическое исследование не выявило в группе пациентов с БГ снижения репаративного потенциала костной ткани в участках мозаичного фиброза стромы костного мозга, в очагах инфильтрации костного мозга клетками Гоше и в участках с нормальным кроветворным костным мозгом. Это делает возможным использование при БГ имплантов, предполагающих их остеоинтеграцию.

Изменения в проксимальном отделе бедренной кости, связанные с нарушением костного ремоделирования. Возникновение феномена «вздутия» костей, как правило, длинных трубчатых костей, связано с нарушением процесса костного ремоделирования в условиях инфильтрации костного мозга сверхактивированными макрофагами – клетками Гоше (Рисунок 5). Некоторые участки «вздутых» костей представлены костными гошеромами, другие – очагами медуллярного остеонекроза, либо заполнены жировым костным мозгом, что хорошо дифференцируется при МРТ исследовании. Это одно из типичных костных проявлений БГ. Наиболее часто наблюдается в дистальных отделах бедренных костей в виде деформации по типу колб Эрленмейера. В проксимальном отделе бедренной кости, в отличие от «колб Эрленмейера» расширение/вздутие костных структур не распространялось на проксимальный метаэпифиз даже в тяжёлых случаях.

Деформацию наблюдали в 25 % случаев, из них в 82 % было двустороннее поражение. Не было отмечено обратного развития деформации кости даже через много лет заместительной ферментной терапии. У пациентов, которым проводили ЗФТ и противорезорбтивную терапию золедроновой кислотой, отмечали только утолщение и повышение минеральной плотности сохранившихся костных балок.



Рисунок 5 – Структурно-анатомические изменения проксимального отдела бедренных костей при БГ (расширение/вздутие бедра)

Ятрогенная патология проксимального отдела бедренной кости. К факторам, отягощающим естественное течение АНГБК у пациентов с БГ, можно отнести ятрогенные изменения после хирургических вмешательств. Они были замечены в 4 случаях у 4 пациентов (Рисунок 6). В 3 случаях ятрогенных осложнений оперативные вмешательства были выполнены в медицинских учреждениях, не имевших опыта лечения пациентов с БГ.

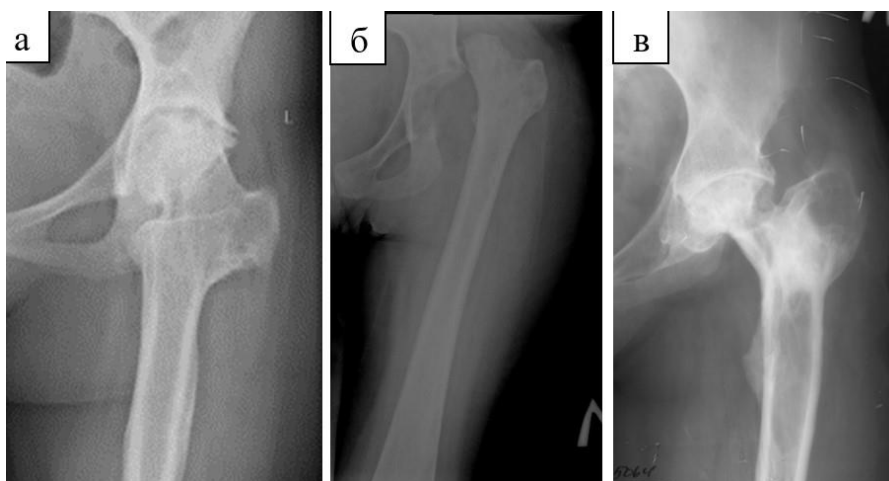


Рисунок 6 – Рентгенограммы пациентов с БГ и ятрогенными изменениями: а) вторичный коксартроз после проксимальной остеотомии бедра; б) вывих бедра после резекции головки бедренной кости; в) последствия остеомиелита в межvertebral области

Переломы проксимального отдела бедра. Переломы проксимального отдела бедра при БГ встречались не так часто, как этого можно было ожидать, принимая во внимание грубые нарушения костного ремоделирования, встречающиеся у этих пациентов (Рисунок 7).

Всего у 7 больных мы наблюдали 7 переломов проксимального отдела бедра, причём в 3 случаях это были субкапитальные переломы на фоне грубых вторичных артрозов после перенесенного АНГБК и контрактуры тазобедренного сустава. Остальные 4 случая были представлены подvertebralными переломами: в остеолитическом очаге – 1; на фоне «вздутия» кости – 1; в очаге медуллярного остеонекроза – 1; ятрогенный перелом при удалении

металлоконструкции – 1. В 2 случаях мы наблюдали перелом в очаге вздутия кости, несмотря на распространенность этого костного проявления БГ.



Рисунок 7 – Рентгенограммы пациентов с БГ с различными типами переломов проксимального отдела бедренной кости (а-г).

В таблице 3 представлены характеристики изменений в проксимальном отделе бедра при БГ, выявленные в исследуемой группе. Из таблицы видно, что более 22 % пациентов с БГ имели патологию проксимального отдела бедренной кости, которая могла потенциально служить показанием к оперативному лечению: вторичный коксартроз, переломы, инфекционные осложнения. При этом у половины пациентов имели место такие структурно-анатомические особенности, как остеосклероз проксимального метафиза и расширение/вздутие проксимального отдела диафиза бедренной кости, которые необходимо учитывать при планировании оперативных вмешательств.

Таблица 3 – Характеристика патологических изменений проксимального отдела бедренной кости при болезни Гоше (n = 267)

Остеонекроз проксимального эпифиза (АНГБК)				Остеосклероз губчатой кости	«Вздутие» кости диафиза	Переломы	Коксит/остеомиелит	Ятрогении
Соха magna		АНГБК у взрослых						
без артроза	вторичный артроз	коллапс головки бедра	без коллапса головки бедра					
8 3 %	3 1 %	46 17 %	35 13 %	64 24 %	66 25 %	7 2,6 %	6 2,2 %	4 1,5 %
Примечание. В некоторых случаях наблюдали сочетания двух и более изменений проксимального отдела бедренной кости.								

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: ВЛИЯНИЯ РЕКОМБИНАНТНОЙ ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДАЗЫ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА

Влияние глюкоцереброзидазы на пролиферативную активность МСК. При добавлении различных концентраций глюкоцереброзидазы (ГЦБ) оказалось, что дозы до 1,25 ЕД/мл практически не влияли на клеточную продукцию МСК, однако добавление от 2 до 5 ЕД/мл достоверно снижали клеточную пролиферацию за 2-3 пассажа в зависимости от культивирования от 1,7 до 2,0 раз. Добавление дозы 7–10 ЕД/мл приводило к гибели 50–100 % клеток.

При анализе действия фермента на МСК пациента с БГ была выявлена другая зависимость пролиферации этих клеток от концентрации фермента в культуральной среде: 1-2 ЕД/мл увеличивали клеточную продукцию, тогда как более высокие концентрации её снижали (Рисунок 8).

Большие дозы фермента сильно влияли на пролиферацию МСК и поддержание культур более 2 недель было невозможно. В связи с этим эксперименты, связанные с длительным воздействием глюкоцереброзидазы были проведены только для низких концентраций фермента от 0,25 до 1,5 ЕД/мл, которые не влияли на пролиферацию МСК.

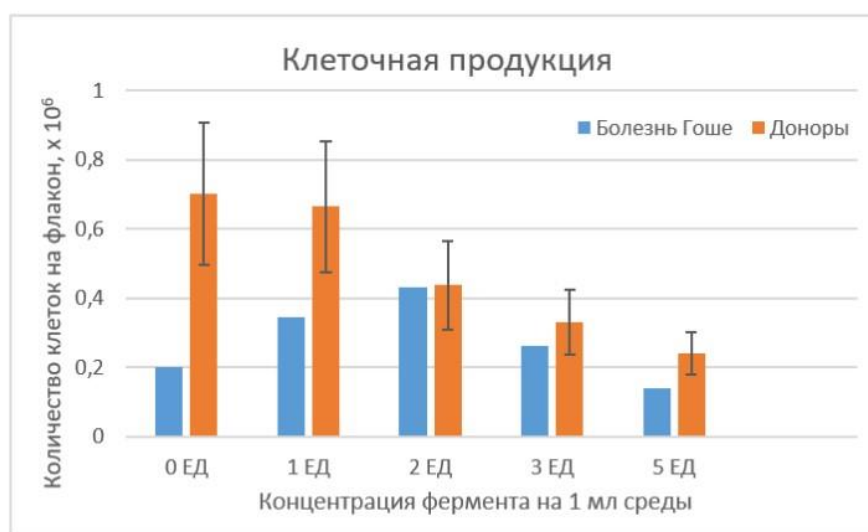


Рисунок 8 – Клеточная продукция МСК здоровых доноров и пациента с болезнью Гоше за 1 пассаж в присутствии глюкоцереброзидазы

Влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы на дифференцировку МСК при длительном культивировании. При длительном культивировании МСК в присутствии низкой концентрации фермента отмечали изменения экспрессии генов, участвующих в жировой и остеогенной дифференцировке. Через 48 дней экспрессия генов-маркеров жировой дифференцировки – *PPARG* и *FABP4* – увеличивалась в 2 раза при культивировании в среде с добавлением 1,5 ЕД/мл глюкоцереброзидазы (Рисунок 9 а). Экспрессия гена-маркера остеогенной дифференцировки *ALPL*, напротив, снижалась в 2 раза через 48 дней при добавлении 1,5 ЕД/мл фермента (Рисунок 9 б).

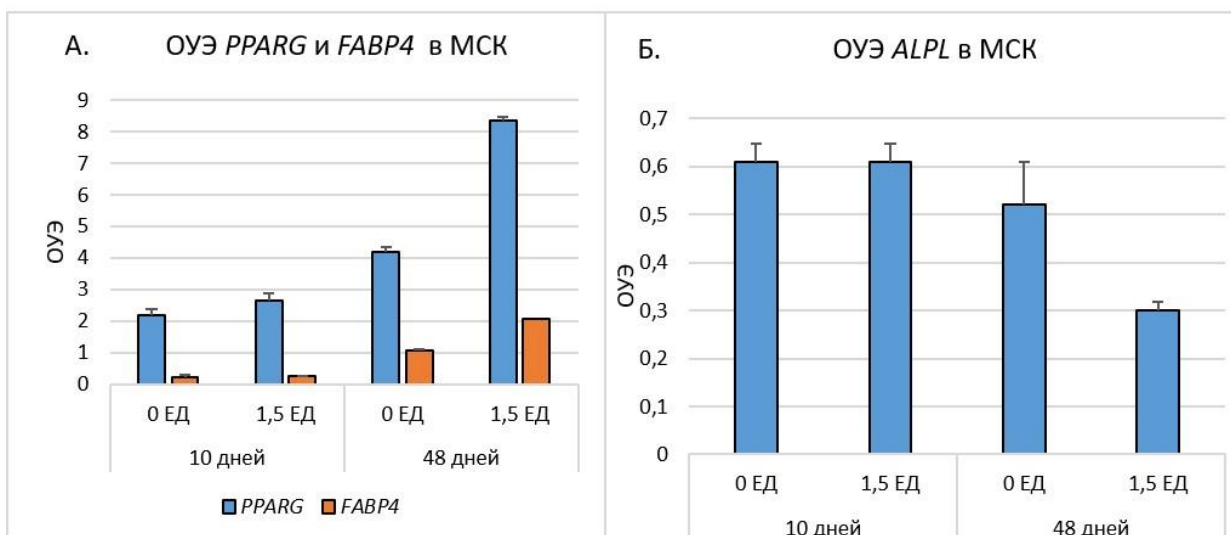


Рисунок 9 – Влияние экзогенной глюкоцереброзидазы на жировую и остеогенную дифференцировку неиндуцированных МСК: а) относительный уровень экспрессии генов жировой дифференцировки в МСК, культивируемых в присутствии 1,5 ЕД/мл глюкоцереброзидазы; б) относительный уровень экспрессии *ALPL*, гена-маркера остеогенной дифференцировки, в МСК, культивируемых в присутствии 1,5 ЕД/мл глюкоцереброзидазы

При исследовании ОУЭ генов *PPARG* и *FABP4* в индуцированных к жировой и остеогенной дифференцировкам МСК доноров, культивируемых в присутствии ГЦБ, уровень экспрессии снижался в клетках, индуцированных к обеим дифференцировкам, тогда как в контрольных клетках, также обработанных ферментом, но не индуцированных к дифференцировке, он значительно повышался.

Относительный уровень экспрессии гена маркера остеогенной дифференцировки *ALPL* после индукции повышался в МСК доноров, культивируемых в присутствии ГЦБ. В отсутствие фермента индукция жировой дифференцировки повышала экспрессию *ALPL* через 10 дней и 48 дней культивирования. Однако при длительном культивировании в присутствии фермента это повышение было достоверно ниже.

После длительного культивирования в присутствии различных доз ГЦБ и индукции дифференцировки относительный уровень экспрессии генов *PPARG* и *FABP4* коррелировал с дозой фермента.

Корреляция при индукции остеогенной дифференцировки отсутствовала.

Таким образом, длительное воздействие ГЦБ изменяло ответ МСК на индукцию адипогенной и остеогенной дифференцировки. Этот результат указывает на высокую чувствительность МСК к экзогенному ферменту.

Все проведенные измерения указывали на существенные нарушения в пролиферации и дифференцировке МСК после культивирования в присутствии рекомбинантной глюкоцереброзидазы:

- небольшие концентрации фермента стимулировали клеточную пролиферацию МСК пациента с БГ;

- высокие концентрации фермента угнетали пролиферацию МСК, как доноров, так и пациента с БГ;
- длительное культивирование МСК в присутствии фермента увеличивало в 2 раза экспрессию генов жировой дифференцировки и снижало в 2 раза экспрессию генов костной дифференцировки;
- длительное культивирование в присутствии фермента, как и высокие дозы ГЦБ, угнетали адипогенную и остеогенную дифференцировку в культуре индуцированных МСК.

Использованная модель имела ряд ограничений. Известно, что *in vivo* экзогенная ГЦБ определяется в крови в течение нескольких минут после введения. Период полувыведения свободного фермента из крови больного в среднем составляет от 5 до 12 минут. Высокий клиренс фермента (6,7–7,6 мл/мин/кг) определяется быстрым поглощением фермента макрофагами. Сколько времени активный фермент сохраняется в среде культивирования неизвестно. В МСК пациентов с БГ, как и во всех клетках организма, снижена активность ГЦБ. Успевают ли фермент после введения попасть в МСК костного мозга пациентов – неизвестно. Еще одно ограничение модели связано с небольшим числом пассажей, которые могут пройти МСК.

Тем не менее, результаты проведенных исследований указывают на существенные нарушения в пролиферации и дифференцировке МСК здоровых доноров и МСК пациента с БГ при культивировании в присутствии рекомбинантной глюкоцереброзидазы.

Повышенная экспрессия генов жировой дифференцировки при длительном культивировании МСК в присутствии глюкоцереброзидазы может объяснить некоторые клинические эффекты длительной ЗФТ у пациентов с БГ, например, увеличение жировой фракции костного мозга и возникновение новых очагов остеонекрозов в соответствии с механизмом внутрикостной внесосудистой компрессии.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОСТНО-СУСТАВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ БОЛЕЗНИ ГОШЕ

За период с 2004 по 2024 год в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России было выполнено 75 ортопедических операций у 42 пациентов. В том числе: мужчин – 16 больных (32 операции), женщин – 26 (43 операции). Возраст пациентов на момент операции колебался от 16 до 65 лет (средний возраст – 38 лет). Все пациенты были нормального телосложения, больше склонны к недостаточному питанию, чем к ожирению. Индекс массы тела составил от 15,6 до 30 (медиана – 21,1). Характеристика ортопедических операций у пациентов с БГ представлена на рисунке 10.



Рисунок 10 – Характеристика ортопедических операций у пациентов с БГ, выполненных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 2004–2024 гг.

62,7 % (n = 47) операций, выполненных у пациентов с БГ, тем или иным образом были связаны с эндопротезированием суставов; 24 % (n = 18) – операции, связанные с костно-суставной, в т.ч. перипротезной инфекцией; операции, выполненные по поводу переломов длинных трубчатых костей, – 16 % (n = 12). Из общего количества оперативных вмешательств только 5,3 % (n = 4) не были связаны с костными проявлениями БГ, костно-суставной инфекцией или с перенесенной ранее операцией.

У пациентов с БГ в 64 % (n = 30) случаев, связанных с эндопротезированием суставов, выполняли первичное ТЭТБС, показанием к которому служили АНГБК, осложненный вторичным коксартрозом, и патологические субкапитальные переломы шейки бедра. Реже эндопротезирование суставов было показано при остеонекрозах эпифизов другой локализации и остеоартрозе (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Эндопротезирование суставов при БГ (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)

Эндопротезирование тазобедренного сустава. Первичное тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава было выполнено в 30 случаях у 25 больных (5 больных были прооперированы с двух сторон). Распределение по полу: женщины – 14, мужчины – 11 пациентов. Все пациенты оперированы в период 2005–2023 гг. Средний срок наблюдения после первичного ТЭТБС составил 9 лет (от 1 до 19 лет). Показанием для первичного эндопротезирования тазобедренного сустава служили последствия АНГБК в 25 случаях и переломы шейки бедра в 5 случаях. Следует отметить, что переломы шейки бедра во всех случаях происходили на фоне изменений, характерных для IV стадии АНГБК по ARCO. Т. е. во всех случаях первичного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с БГ имел место АНГБК III-IV стадии.

Из 30 операций 24 были выполнены из стандартного переднебокового доступа с частичным отсечением передней порции средней ягодичной мышцы (модифицированный доступ Хардинга) и в 6 случаях использовали малоинвазивный переднебоковой доступ (MIS AL доступ по Рюттингеру).

При выполнении операций обращали на себя внимание выраженные вторичные изменения, связанные с последствиями асептического некроза головки бедренной кости в виде тугоподвижности сустава, массивных костно-хрящевых остеофитов. Технические особенности ТЭТБС при БГ были обусловлены структурно-анатомическими изменениями проксимального отдела бедра: остеосклероз межвертельной зоны, колбовидное расширение верхней трети диафиза бедра, перенесенные ранее оперативными вмешательства (Рисунок 12). Вскрытие костномозгового канала бедренной кости проводилось при помощи острых долот, силового оборудования и, нередко, требовало интраоперационного рентгеновского контроля, что удлиняло время операции, которое в среднем составило 128 минут (от 60 до 275 мин), что на 35 минут превышало среднюю продолжительность данной операции у той же бригады хирургов. Интраоперационные осложнения, связанные с остеосклерозом губчатой кости проксимального

метафиза бедра, наблюдали в 4 случаях первичного ТЭТБС. Даже при тщательном формировании посадочного места под бедренный компонент эндопротеза в условиях остеосклероза происходил продольный раскол бедренной кости во время установки бесцементного бедренного компонента. Это требовало дополнительной фиксации проволочными серкляжами. Отрыв верхушки большого вертела произошёл в 1 случае у пациента с тугоподвижностью и грубыми вторичными артрозными изменениями в тазобедренном суставе при использовании малоинвазивного доступа по Рюттингеру.

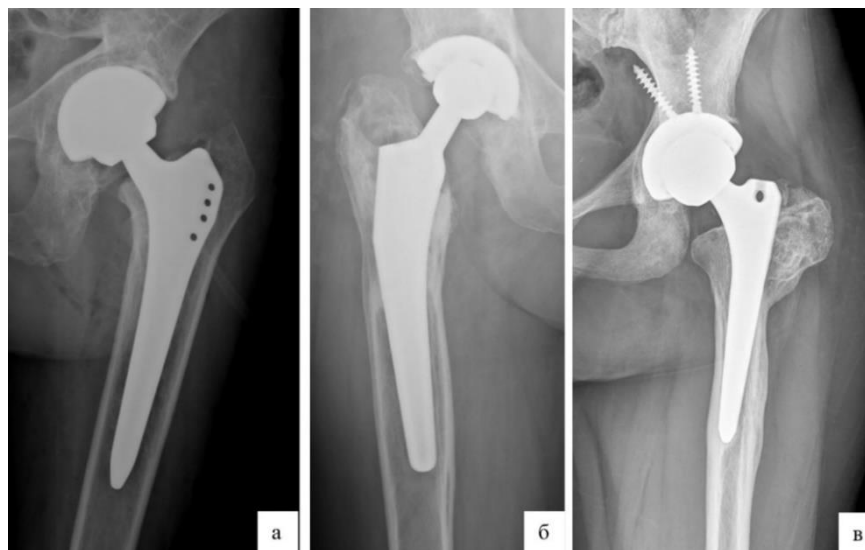


Рисунок 12 – Бесцементная фиксация компонентов эндопротеза при измененном проксимальном отделе бедра: а) расширение/вздутие верхней трети диафиза; б) остеосклероз метафиза с колбовидным расширением диафиза); в) предшествующая проксимальная остеотомия бедренной кости

Кровопотеря у пациентов с БГ была ассоциирована с длительностью предшествующей ЗФТ. У пациентов, которым ЗФТ проводилась менее 5 лет ($n = 14$), средняя интраоперационная кровопотеря составила 1 250 мл (от 200 до 3 300 мл). Пациенты, получавшие ЗФТ 5 лет и более ($n = 14$) имели значительно более низкие цифры кровопотери – от 300 до 1 800 мл (средняя – 475 мл), сравнимые с кровопотерей при ТЭТБС у пациентов без БГ, а также сравнимые с нормальными лабораторными показателями гомеостаза. В случае длительности ЗФТ менее 5 лет доля операций с кровопотерей более 1 000 мл составила 57 %, при длительности ЗФТ 5–10 лет доля операций с кровопотерей более 1 000 составила 22 %, при длительности более 10 лет 0 % ($p = 0,047$) (Рисунок 13).

Избыточная кровопотеря при выполнении ортопедических операций у пациентов с БГ, получавших ЗФТ менее 5 лет была обусловлена тромбоцитопенией (менее 100 тыс. в мкл) и гипокоагуляцией, ассоциированной с анифосфолипидным синдромом, который проявлялся удлинением АЧТВ на фоне циркуляции волчаночного антикоагулянта. У пациентов, длительно (более 10 лет) получающих ЗФТ волчаночный антикоагулянт не определялся, даже если он присутствовал ранее в начале терапии.

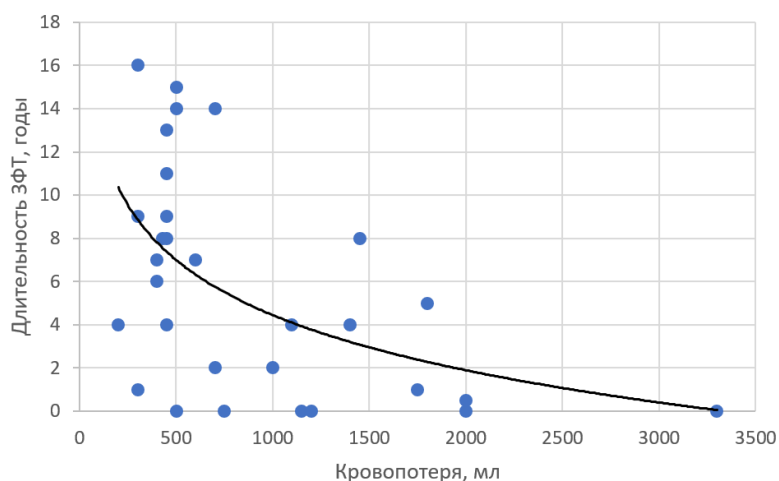


Рисунок 13 – Зависимость кровопотери от длительности ЗФТ при ТЭТБС при БГ

Периоперационное обеспечение первичного ТЭТБС заключалось в контроле гемостаза во время операции, восполнении кровопотери, назначении антибактериальной профилактики и профилактики тромботических осложнений.

Заместительную трансфузионную терапию компонентами крови проводили во время операции и в первые сутки после операции. Потребность в гемотрансфузиях зависела от интраоперационной кровопотери и послеоперационной анемии. Пяти пациентам с БГ при проведении первичного ТЭТБС трансфузионная терапия не проводилась. Интраоперационная кровопотеря у этих пациентов составила (400 ± 200) мл. В одном случае, несмотря на снижение уровня гемоглобина до 61 г/л, гемотрансфузии не проводили по причине развития тяжёлых трансфузионных осложнений в анамнезе.

Аппаратную реинфузию аутологических эритроцитов, собранных во время операции аппаратом Cellsaver 5, использовали у 4 пациентов с тромбоцитопенией и/или гипокоагуляцией при ожидаемой избыточной кровопотере. Данная методика обеспечила получение от 500 до 750 мл, отмытых аутоэритроцитов, трансфузию которых проводили как интраоперационно, так и в раннем послеоперационном периоде. Всем пациентам, у которых применяли аппаратную реинфузию крови дополнительно было перелито от 1 до 2 доз донорских эритроцитов и от 1 100 до 2 300 мл донорской свежезамороженной плазмы. Тем самым, аппаратная реинфузия крови у пациентов с БГ не оправдывала себя, как методика, позволяющая исключить переливание донорских эритроцитов.

Средняя потребность в гемотрансфузиях на одного пациента с БГ при первичном ТЭТБС составила 1,5 дозы эритроцитной массы, 835 мл СЗП, 2 дозы криопреципитата, 0,84 дозы концентрата тромбоцитов.

Антифибринолитики – транексамовую кислоту – не применяли рутинно при первичном ТЭТБС у пациентов с БГ. В дозах от 500 до 1 000 мг транексамовую кислоту вводили в 4 случаях, совместно с трансфузиями СЗП: у двоих пациентов при избыточной кровопотере, и дважды при гипофибриногемии профилактически.

Для обеспечения первичного ТЭТБС при БГ в 20 % случаев использовали спинально-эпидуральную анестезию. В остальных – комбинированный эндотрахеальный наркоз.

С целью профилактики инфекционных осложнений оперативного вмешательства в 29 случаях использовали цефалоспорины 1 и 3 поколений, в 1 случае пациентке с костно-суставным туберкулезом была продолжена противотуберкулезная химиотерапия, включавшая антибиотики двойного назначения. Цефтриаксон от 1 до 2 г/сут внутривенно в зависимости от массы тела пациента вводили в течение от 4 до 14 дней (в среднем – 8 дней), кроме 2 пациентов с остеомиелитом в анамнезе, которым антибактериальная терапия проводилась в течение 19 и 25 дней. В клинике ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России цефтриаксон для проведения антибактериальной профилактики при ТЭТБС применяли до 2015 года. С 2016 года использовали цефазолин, в дозе от 1 до 2 г 2 раза в сутки препарат вводили внутривенно в течение 3–8 дней (в среднем 5 дней).

Профилактику тромботических осложнений при первичном ТЭТБС у пациентов с БГ проводили низкомолекулярными гепаринами – эноксапарин натрия или надропарин кальция – в рекомендованных профилактических дозах для данного типа операций в течение всего послеоперационного пребывания в стационаре с продолжением терапии пероральными антикоагулянтами (ривароксабан 10 мг/сут, апиксабан 5 мг/сут) в течение месяца. Противопоказанием к профилактической антикоагулянтной терапии служила тромбоцитопения менее 100 тыс. в мкл.

Функциональные результаты ТЭТБС оценивали до операции и на плановом визите через 1 год после операции. До операции функция тазобедренного сустава, оцененная по шкале Харриса, составляла в среднем 35,4 балла (от 18 до 49 баллов). Через год после операции у 83 % (n = 25) пациентов отмечено полное восстановление функции при отсутствии болевого синдрома, 94–100 баллов по шкале Харриса. Такой результат операции соответствовал оценке «отлично». У 10 % (n = 3) пациентов результат расценен как хороший – 84–86 баллов. У одного больного с развившейся впоследствии туберкулёзной перипротезной инфекцией функциональный исход операции был удовлетворительным – 75 баллов по шкале Харриса. Достижению хорошего функционального результата могла способствовать высокая социальная активность пациентов, возвращение их к полноценной профессиональной деятельности, хобби и т. п. Специальных реабилитационных мероприятий после выписки из стационара не проводилось.

При выполнении ревизионных операций на тазобедренном суставе у пациентов с БГ всегда использовали широкий переднебоковой доступ по Хардингу, который обеспечивал полноценный обзор и позволял выполнять технически сложные оперативные вмешательства.

Оценку срока службы – долговечности – эндопротезов тазобедренных суставов оценивали как в случаях первичного эндопротезирования, так и случае ревизионного эндопротезирования. Это было вызвано необходимостью формирования репрезентативной группы для проведения статистического анализа. Срок службы эндопротеза оценивали с момента имплантации до ревизионной операции (Рисунок 14). Выживаемость без ревизии на сроках 3, 6 и 12 лет после операции составила 97 %, 93 % и 61 % соответственно.

Дополнительно была проанализирована долговечность имплантов в зависимости от пары трения (Рисунок 15). Группы пациентов с различными типами пар трения были сбалансированы по демографическим (пол, возраст) и клиническим (индекс массы тела) параметрам.

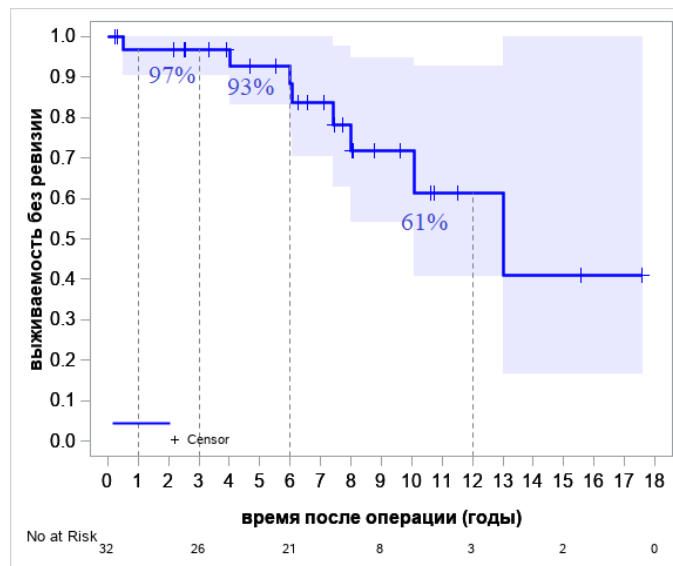


Рисунок 14 – Долговечность службы эндопротезов тазобедренного сустава у пациентов с БГ

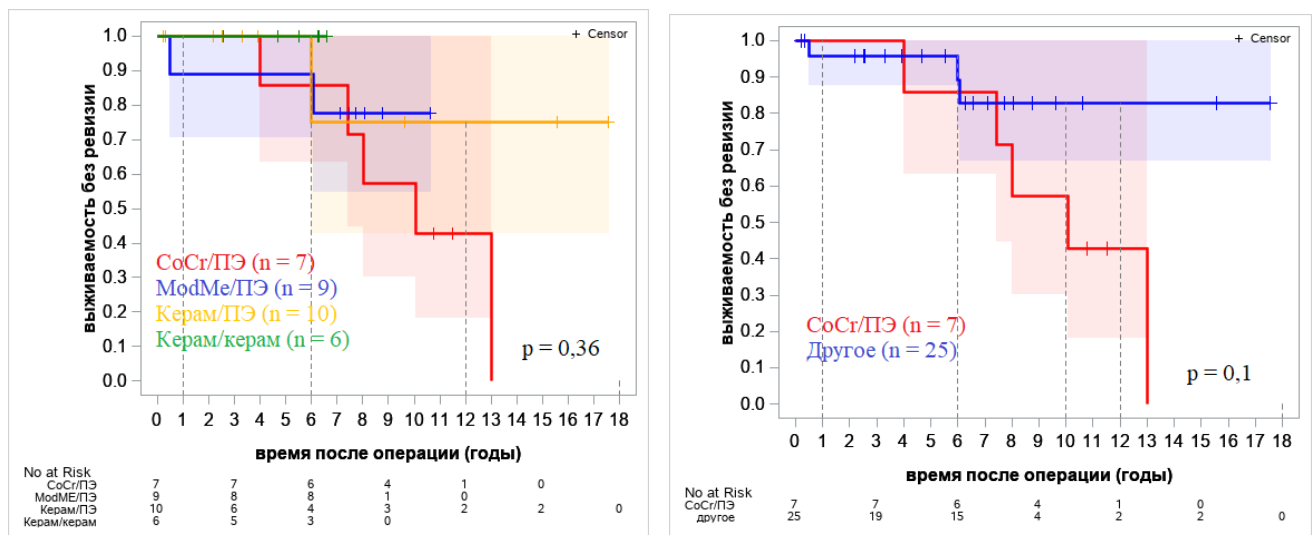


Рисунок 15 – Зависимость долговечности эндопротезов тазобедренного сустава при БГ от пары трения

По результатам анализа можно сделать осторожный вывод о том, что даже при формальном отсутствии статистической значимости (из-за небольшого количества наблюдений) и в рамках нерандомизированного исследования в случае пары трения CoCr/ПЭ долговечность эндопротезов тазобедренного сустава существенно меньше, чем при других типах пар трения. На сроке 12 лет после операции выживаемость без ревизии составила 43 % для пары трения CoCr/ПЭ, и 83 % – в случае остальных пар трения.

Также был выполнен анализ долговечности имплантов в зависимости от типа их фиксации (Рисунок 16). В случае цементной фиксации выживаемость без ревизии на сроке 12 лет составляла 33 %, в случае бесцементной – 67 %. Учитывая, что группа цементной фиксации была очень маленькой (n = 3), и при этом 2 пациента из этой группы имели пару трения CoCr, мы дополнительно проанализировали долговечность имплантов в зависимости от типа пары трения для группы с бесцементной фиксацией (Рисунок 17). По результатам анализа мы можем

подтвердить вывод о том, что выживаемость без ревизии у пары трения CoCr/ПЭ хуже по сравнению с остальными типами парами трения.

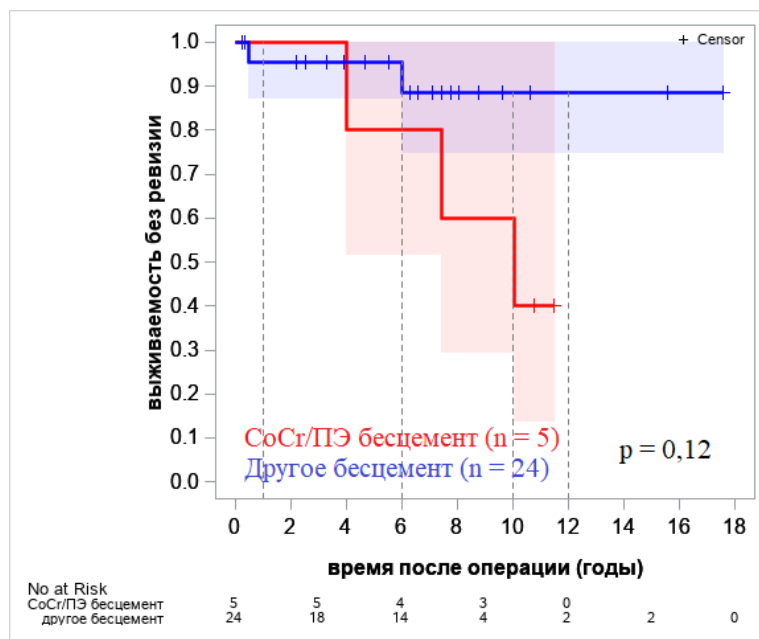


Рисунок 16 – Зависимость долговечности эндопротезов тазобедренного сустава при БГ от типа фиксации

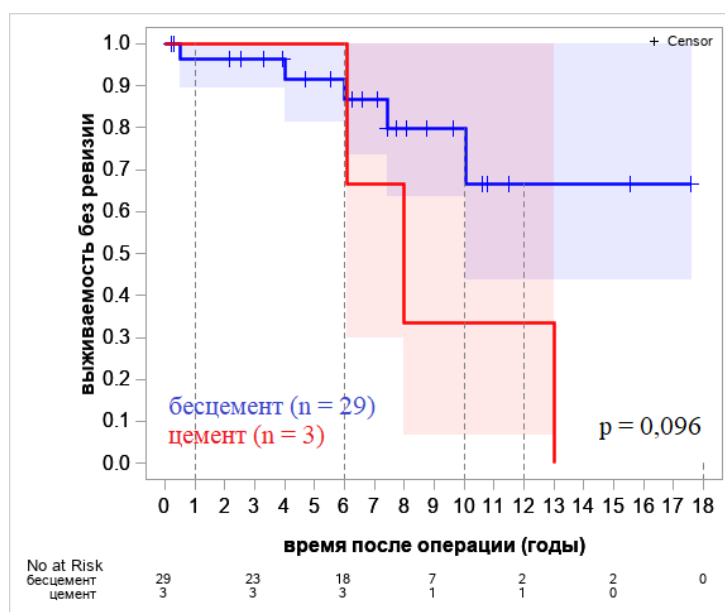


Рисунок 17 – Зависимость долговечности эндопротезов тазобедренного сустава при БГ от пары трения при бесцементной фиксации

Статистический анализ показал, что бесцементные эндопротезы тазобедренного сустава с преимущественно проксимальной остеоинтеграцией бедренного компонента и парой трения с улучшенными трибологическими характеристиками, такими, как Керамика/Керамика, Керамика/ПЭ, МодМе/ПЭ имеют более продолжительный срок эксплуатации без ревизии в

сравнении с цементной фиксацией компонентов эндопротеза и парой трения CoCr/ПЭ. Продукты износа полиэтилена на фоне повышенной активности тканевых макрофагов при БГ приводили к образованию обширных остеолитических гранулём и асептическому расшатыванию компонентов эндопротеза.

Эндопротезирование коленного и плечевого сустава. Остеоартрозы других локализаций у пациентов с БГ встречались значительно реже, чем патология тазобедренного сустава. Это объясняет малое число наблюдений эндопротезирования других суставов. Клиника ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где концентрируются пациенты с БГ располагает единичными наблюдениями: 2 операции первичного тотального эндопротезирования коленного сустава, одна операция первичного реверсивного эндопротезирования плечевого сустава и два случая ревизионного онкологического эндопротезирования коленного сустава у одной пациентки. При выполнении оперативных вмешательств учитывались структурно-анатомические изменения, типичные для БГ. Во всех случаях был достигнут отличный – для эндопротезирования коленного сустава, и хороший – для эндопротезирования плечевого сустава, функциональный результат.

Хирургическое лечение переломов при болезни Гоше. В большинстве случаев при БГ использовали консервативные методы лечения переломов. Показаниями к оперативному лечению были переломы бедренной кости с потерей возможности осевой нагрузки на ногу, оскольчатые, околосуставные переломы, переломы диафиза длинной трубчатой кости со смещением, отрывные переломы.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с 2004 по 2022 год выполнено 10 операций, связанных с переломами длинных трубчатых костей у пациентов с БГ.

При переломах на уровне диафизов длинных трубчатых костей во всех случаях использовали блокируемый интрамедуллярный остеосинтез (БИОС). При наличии технической возможности репозицию костных фрагментов проводили без открытия зоны перелома под контролем рентгеновского электронно-оптического преобразователя.

В случаях околосуставных переломов после открытой репозиции костных фрагментов применяли накостный остеосинтез и остеосинтез динамической проволоочной петлёй по Веберу.

Результаты остеосинтеза переломов при БГ были следующие:

- консолидация перелома наблюдалась в 10 костях из 11 (1 пациент имел перелом обеих костей предплечья);
- отсутствие консолидации перелома локтевой кости с формированием псевдартроза на фоне усталостного разрушения металлического штифта отмечено у 1 пациента с оскольчатым переломом средней трети костей предплечья после интрамедуллярного остеосинтеза;
- ограничение функции смежного локтевого сустава отмечено в 1 случае остеосинтеза внутрисуставного перелома дистального отдела плечевой кости.

Все операции остеосинтеза выполняли под комбинированным эндотрахеальным наркозом. У пациентов, длительно получающих ЗФТ, достигших терапевтических целей лечения, с нормальными показателями плазменного и тромбоцитарного гемостаза отмечена минимальная кровопотеря, не потребовавшая трансфузий компонентов крови

Оперативные вмешательства по удалению металлоконструкций при консолидированных переломах длинных трубчатых костей пациентам с БГ не выполняли.

Хирургическое лечение костно-суставной и перипротезной инфекции. К развитию костно-суставной инфекции (КСИ) при БГ предрасполагал ряд факторов:

- особенности иммунного ответа в условиях системной активации тканевых макрофагов;
- спленэктомия;
- остеонекрозы и оперативные вмешательства, проведенные по ложному диагнозу остеомиелита у пациентов с остеонекрозами, проявляющимися картиной костного криза.

Всего за период с 2004 по 2022 год в ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России по поводу КСИ и перипротезной инфекции (ППИ) выполнено 18 хирургических вмешательств: 5 больных перенесли по 1 операции, 2 больных оперированы дважды, 1 – трижды и один пациент был оперирован 6 раз.

Из 9 пациентов у 7 КСИ или ППИ развилась после перенесенного ранее хирургического вмешательства: декомпрессионная остеоперфорация очага остеонекроза при костном кризе – 3 пациента, эндопротезирование – 3 пациента, остеосинтез – 1 больной.

Всего у 9 пациентов было выявлено 14 возбудителей КСИ. Моновариант микрофлоры присутствовал у 5/9 больных, смешанная микрофлора – у 4/9.

Микрофлора была представлена следующими микроорганизмами:

- *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) встречалась в 4 случаях из 14 выявленных микроорганизмов у 4/9 (44 %) пациентов с КСИ. Из них в моноварианте – у 2 больных, в сочетании со *St. Aureus* – у одного пациента и в сочетании с грамотрицательной палочкой *Enterobacter cloacae* – ещё у одного пациента;
- *Staphylococcus aureus* также выявлен в 4/14 случаев выявленных возбудителей у 4/9 больных. В моноварианте – у одного пациента, в сочетании с МБТ – у 1/9, и в сочетании с грамотрицательной флорой – у 2/9 пациентов;
- *Staphylococcus epidermidis* в моноварианте был выявлен в 2/14 случаев у 2 пациентов, перенесших оперативные вмешательства на костно-суставной системе;
- Грамотрицательная микрофлора (*Stenotrophomonas maltophilia* – 1/14, *Pseudomonas stutzeri* – 1/14, *Klebsiella oxytoca* – 1/14, *Enterobacter cloacae* – 1/14) выявлена только в сочетании с золотистым стафилококком у 2/9 больных, или МБТ – у 1/9, и только у пациентов, перенесших ранее хирургические вмешательства на костно-суставной системе.

Микобактерия туберкулеза была выявлена у 4/9 взрослых пациентов с БГ и, очевидно, присутствовала исходно, до выполнения операций на костно-суставной системе. Остальные микроорганизмы, как в моноварианте, так и в сочетании, выявлены у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство и КСИ, вызванная ими, может рассматриваться, как инфекционное осложнение в области хирургического вмешательства.

Начальный этап хирургического лечения подтвержденной КСИ и ППИ заключался в радикальном дебридменте – иссечении старых послеоперационных рубцов на коже, фистулэктомии, удалении всех некротизированных мягких тканей и некротизированной кости, агрессивном кюретаже с иссечением пиогенных грануляций суставной капсулы, удалении всех металлоконструкций, всех компонентов эндопротеза. Далее проводили санацию полости раны растворами антисептиков (0,2 %–0,5 % водный раствор хлоргексидина биглюконата, 0,1 %–0,2 % раствор Лавасепта, 4 % раствор повидон-иода в физиологическом растворе хлорида натрия) с использованием систем пульс-лаважа. Расход антисептиков составлял от 2 до 6 литров за операцию в зависимости от площади раневой поверхности.

В 10 (55 %) случаях операцию при КСИ у пациентов с БГ заканчивали после проведения этапа дебридмента. Причем 8 операций из десяти были выполнены у 2 пациентов, когда рецидив

гнойной инфекции наблюдали до установления диагноза костно-суставного туберкулёза и назначения полноценной противотуберкулезной химиотерапии. В двух оставшихся случаях радикальный дебридмент с удалением металлических имплантов, совместно с антибактериальной терапией привёл к купированию инфекционного процесса.

Ещё у 3 пациентов с КСИ костную полость, образовавшуюся после проведения радикального дебридмента заполняли перемещённым кровоснабжаемым мышечным лоскутом. Дважды использовали медиальную головку икроножной мышцы, в одном случае – порцию наружной головки четырехглавой мышцы бедра. У одного пациента перемещенную головку икроножной мышцы покрыли расщеплённым аутологичным свободным кожным лоскутом. Во всех случаях применения мышечной пластики остаточной костной полости после радикального дебридмента очага инфекции и назначения антибактериальной терапии рецидива КСИ не наблюдали. Срок наблюдения составил 8, 15 и 16 лет.

Радикальный дебридмент при инфекции в области тазобедренного сустава или ППИ завершался одно или двухэтапным эндопротезированием.

Пациенты с костно-суставным туберкулезом не представляли опасности для окружающих в связи с отсутствием выявления МБТ в раневом отделяемом при выполнении рутинных микробиологических исследований. Тем не менее, лечение проводили в условиях боксированной палаты гематологического отделения. Противотуберкулезную терапию согласовывали с физиатром.

Антибактериальную терапию, за исключением противотуберкулезной химиотерапии, проводили с учетом чувствительности микрофлоры цефалоспоридами I (цефазолин) и III (цефтриаксон) поколений, ванкомицином (наличие резистентности к оксацилину) при лечении КСИ, вызванной золотистым и эпидермальным стафилококками. При сочетанной флоре к терапии добавляли ципрофлоксацин 400 мг/сут (*Stenotrophomonas maltophilia* + *Pseudomonas stutzeri*), амикацин 1 г/сут (*Klebsiella oxytoca*). В случае с ППИ, вызванной *Enterobacter Cloacae*, применяли схему: тиенам 2 г/сут + амикацин 1 г/сут. Использовали терапевтические дозы препаратов с учётом скорости клубочковой фильтрации. Все препараты вводили внутривенно. Длительность антибактериальной терапии составляла от 14 до 27 дней. Назначение антибиотиков согласовывали с клиническим фармакологом.

У всех 9 пациентов активная хирургическая тактика в сочетании с антибактериальной терапией привели к купированию инфекционного процесса. В одном случае ППИ для купирования инфекции, вызванной микобактерией туберкулеза, потребовалось удалить компоненты эндопротеза и сформировать опороспособный неоартроз тазобедренного сустава. Сочетание радикального дебридмента с мышечной пластикой позволило во всех трех случаях быстро купировать очаг КСИ при отсутствии рецидивов на длительных сроках наблюдения.

Организация ортопедической помощи пациентам с болезнью Гоше

С 2008 года все пациенты с болезнью Гоше в Российской Федерации обеспечиваются дорогостоящими препаратами для проведения ЗФТ в рамках государственной программы «7 высокозатратных нозологий» (Федеральный Закон «О внесении изменений в федеральный закон О федеральном бюджете на 2007 год» от 17.07.2007 № 132-ФЗ).

Основанием для назначения пациенту дорогостоящего лечения служит подтвержденный диагноз БГ, который должен быть верифицирован результатами энзимодиагностики. В настоящее время диагностика БГ и назначение патогенетической терапии, как правило, осуществляется в детском возрасте. К возрасту 18 лет, когда пациенты переходят под наблюдение «взрослых»

специалистов, они в большинстве случаев уже имеют многолетний опыт ЗФТ и достигнутые цели терапевтического лечения. Однако, такой «оптимальный» вариант организации медицинской помощи пациентам с БГ осуществим не всегда. Это связано с разнообразием клинических проявлений заболевания, редкой встречаемостью патологии и, в связи с этим, недостаточной настороженностью врачей на местах.

Из 42 оперированных в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по поводу костно-суставных осложнений пациентов с БГ семеро (каждый шестой) не получали ЗФТ после многих лет повсеместного внедрения программы «7 высокочувствительных нозологий». Из них у шестерых не был установлен диагноз болезни Гоше, а у одного пациента с установленным в детстве диагнозом тяжёлые костно-суставные осложнения не связывали с БГ и не направляли пациента к специалистам гематологам. Т. е. 16 % взрослых пациентов с тяжёлыми костными проявлениями БГ не получали патогенетическое лечение по причине неустановленного диагноза, либо по иным причинам.

Кроме того, из 42 оперированных нами пациентов, у 11 (26 %) имели место костно-суставные осложнения, связанные с оказанием медицинской помощи травматологами-ортопедами по месту жительства. Большинство из них тем или иным образом связаны с КСИ или ППИ – 8 пациентов.

Для комплексного решения медицинских проблем пациентов с БГ в 2004 году в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России была сформирована мультидисциплинарная команда, включавшая на постоянной основе гематолога, рентгенолога, травматолога-ортопеда, кардиолога, невропатолога.

Специалисты мультидисциплинарной команды в обязательном порядке проводили осмотр первичных пациентов, поступавших в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, включая молодых пациентов, переведенных из педиатрических учреждений, а также участвовали в плановом диспансерном осмотре, который проводили с интервалом в 1-2 года. При необходимости в мультидисциплинарную команду включали других специалистов – хирурга, фтизиатра, онколога, пульмонолога, окулиста, уролога, гинеколога.

Такой подход к лечению пациентов с редкой патологией, нуждающихся в назначении дорогостоящего патогенетического лечения, позволил эффективно и безопасно выполнять оперативные вмешательства при костно-суставных осложнениях БГ. Из 42 оперированных больных только в одном случае (2 %) мы получили инфекционное осложнение у пациента с недиагностированным ранее костно-суставным туберкулёзом в начале приобретения нашего клинического опыта. Во всех остальных случаях плановых операций, не связанных с костно-суставной инфекцией, удалось избежать инфекционных осложнений. Кроме того, во всех случаях КСИ и ППИ инфекционный процесс был купирован.

Концентрация пациентов с БГ в одном учреждении позволила осуществлять динамическое наблюдение силами мультидисциплинарной команды и своевременно оказывать необходимую, в том числе травматолого-ортопедическую, помощь пациентам с БГ. Подобная организация постоянного, пожизненного наблюдения – как в амбулаторных условиях, так и во время периодических госпитализаций – позволила создать и эффективно поддерживать Национальный регистр больных Гоше, определяющий потребность пациентов в препаратах для патогенетического лечения, плановой гематологической и ортопедической помощи.

В условиях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России пациенты с БГ получали полноценное трансфузионное обеспечение ортопедических операций, включавшее,

низкообъёмные плазмаферезы в предоперационном периоде у пациентов с проявлениями антифосфолипидного синдрома, полный спектр компонентов крови (эритроциты, свежезамороженная плазма, тромбоконцентрат, криопреципитат) и высокоактивные препараты для коррекции плазменного гемостаза (концентрат факторов протромбинового комплекса, рекомбинантный активированный фактор VII а). Это позволило во всех случаях, связанных с избыточной кровопотерей, выполнить запланированное ортопедическое вмешательство без последствий геморрагических осложнений.

Операции на костно-суставной системе у пациентов с БГ являются высокотехнологичными методами лечения. Обеспечение плановых и срочных оперативных вмешательств пациентам с костно-суставными осложнениями БГ осуществляется в рамках «Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи», которая обновляется ежегодно Постановлением Правительства Российской Федерации и включает раздел с перечнем видов высокотехнологичной медицинской помощи.

ВЫВОДЫ

1. В результате популяционного исследования когорты взрослых пациентов с болезнью Гоше дано определение костно-суставным осложнениям, как необратимым вторичным изменениям, развивающимся на фоне тяжёлых костных проявлений данного заболевания, определяющим тяжесть клинического течения болезни. Разработана классификация, согласно которой костно-суставные осложнения болезни Гоше диагностированы у 65 % пациентов, из них у 30 % – лёгкой степени, у 10 % – средней, у 25 % – тяжёлой степени. У 22 % пациентов костно-суставные осложнения болезни Гоше явились причиной инвалидизации.

2. Характерные для взрослых пациентов с болезнью Гоше структурно-анатомические изменения проксимального отдела бедренной кости включают остеонекроз эпифиза, развивающийся на фоне хронической ишемии и диффузно-очаговой инфильтрации костного мозга клетками Гоше (у 28 % больных), постишемический остеосклероз спонгиозной кости метафиза (у 18 %), расширение/вздутие диафиза с истончением кортикального слоя (у 25 %). Комбинация этих изменений создаёт основные технические трудности при ортопедических операциях.

3. Функциональные изменения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток костного мозга человека, культивированных в присутствии рекомбинантной глюкоцереброзидазы, включают предрасположенность к адипогенной дифференцировке, нарушение реакции на индукторы жировой и остеогенной дифференцировки, находятся в зависимости от концентрации фермента и длительности культивирования. Указанные изменения могут служить важными звеньями патогенеза ранней конверсии костного мозга и образования новых очагов остеонекроза у пациентов, длительно получающих заместительную ферментную терапию.

4. Оперативное лечение костно-суставных осложнений болезни Гоше в 92,5 % позволяет восстановить физическую активность пациентов с исходной инвалидизирующей ортопедической патологией.

5. Эндопротезирование тазобедренных суставов у пациентов с болезнью Гоше позволяет достичь отличных результатов в 83 % случаев, хороших – в 14 %. Выживаемость эндопротезов тазобедренного сустава в течение 12 лет составляет 61 % и находится в прямой зависимости от способа фиксации компонентов и пары в узле трения. Наибольшую долговечность эксплуатации обеспечивают компоненты с бесцементной фиксацией и парой трения с улучшенными трибологическими характеристиками (керамика–керамика,

керамика–полиэтилен, металл с модифицированной поверхностью Оксиниум или Тиудин–полиэтилен).

6. Костно-суставная инфекция при болезни Гоше наблюдается не менее чем у 3 % пациентов, в большинстве случаев связана с предшествующими хирургическими вмешательствами (перипротезной инфекцией – 33 %, послеоперационным остеомиелитом – 55 %), в 44 % случаев ассоциирована с внелёгочным туберкулёзом.

7. Риски оперативных вмешательств на костно-суставной системе при болезни Гоше связаны со структурно-анатомическими изменениями костей, сформировавшимися до начала патогенетического лечения; геморрагическими осложнениями у пациентов, получающих ЗФТ менее 5 лет; высокой вероятностью развития послеоперационных инфекционных осложнений при недиагностированном костно-суставном туберкулёзе и при костном кризе болезни Гоше.

8. Лучшие результаты плановых ортопедических операций у пациентов с болезнью Гоше, особенно в первые 5 лет заместительной ферментной терапии, могут быть получены в медицинских учреждениях 4-го уровня при наличии мультидисциплинарной команды в составе гематолога, травматолога-ортопеда, анестезиолога-реаниматолога и специалиста-реабилитолога, имеющих опыт лечения пациентов с данным орфанным заболеванием.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Костно-суставные осложнения, как необратимые вторичные изменения, резистентные к патогенетическому лечению болезни Гоше, не должны учитываться при расчёте и коррекции дозы высокоэффективных и дорогостоящих препаратов заместительной ферментной терапии. Тем более, они не могут быть основанием для увеличения дозы рекомбинантного фермента при достигнутых целях лечения болезни Гоше.

2. При выборе тактики ортопедического лечения костно-суставных осложнений болезни Гоше необходимо ориентироваться на клиническую картину и физическую активность пациента. Многие костно-суставные осложнения болезни Гоше формируются длительно, начиная с детского возраста, и у взрослых пациентов могут быть хорошо скомпенсированы и не ограничивать функциональную активность пациента, например, деформация соха magna.

3. Планирование ортопедических операций должно учитывать структурно-анатомические изменения костей, такие как деформация по типу колбы Эрленмейера, расширение/вздутие костей, остеопороз, гошеромы, остеолитические очаги, участки остеосклероза, обширные участки медуллярного остеонекроза, последствия переломов, которые сформировались у взрослых пациентов до начала заместительной ферментной терапии. Указанные структурно-анатомические изменения костей определяют выбор имплантов и метод остеосинтеза переломов, выбор имплантов и способ фиксации компонентов эндопротезов.

4. При эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с болезнью Гоше необходимо отдавать предпочтение имплантам с бесцементной фиксацией и парой трения керамика–полиэтилен, керамика–керамика, металл с модифицированной поверхностью Оксиниум или Тиудин–полиэтилен.

5. При костном кризе медуллярного остеонекроза болезни Гоше противопоказано оперативное вмешательство. Обеспечивается постельный режим, полноценное обезболивание, включая наркотические анальгетики, антибактериальная профилактика, назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах, костная метаболическая терапия, включая бифосфанаты.

6. Выявленная костно-суставная инфекция при болезни Гоше требует идентификации возбудителя, исключения или подтверждения костно-суставного туберкулёза на основании клинико-лучевой картины, данных микробиологического (люминесцентная микроскопия, ПЦР, посевы на жидкие и твердые питательные среды) и гистологического исследования биоматериала, полученного из инфекционного очага. Антибактериальная терапия назначается и корректируется по результатам лабораторных исследований. При подозрении на костно-суставной туберкулёз назначаются антибиотики двойного назначения до получения результатов микробиологического и гистологического анализов.

7. Плановые ортопедические операции пациентам с впервые выявленной болезнью Гоше безопасно выполнять после проведения заместительной ферментной терапии на протяжении не менее 5 лет. При необходимости оперативного вмешательства у пациентов до 5 лет терапии необходимо провести углубленное предоперационное обследование системы гемостаза, а при выявлении волчаночного антикоагулянта провести курс низкообъёмных плазмаферезов.

8. При выполнении оперативных вмешательств по поводу костно-суставных осложнений болезни Гоше нужно быть готовым к развитию геморрагических осложнений во время операции и в раннем послеоперационном периоде. Требуется полноценное обеспечение трансфузионными средами, включая эритроцитную массу, свежезамороженную плазму, концентрат тромбоцитов, криопреципитат. В тяжёлых случаях кровотечения необходимо иметь в наличии концентрат протромбинового комплекса или эптаког альфа (активированный).

9. Для выполнения плановых операций при костно-суставных осложнениях болезни Гоше пациентов целесообразно направлять в учреждения, имеющие опыт лечения таких больных, мультидисциплинарную команду экспертов и необходимое трансфузионное и лекарственное обеспечение.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Образование кости и очагов эктопического кроветворения при совместном применении кальциевых носителей с клетками костного мозга или с культивированными мезенхимными стромальными клетками / И. Н. Шипунова, Д. А. Свиная, Т. В. Петрова [и др., в том числе **В. Е. Мамонов**] // **Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова.** – 2009. – № 2. – С. 85-90.

2. Роль мультипотентных мезенхимных стромальных клеток из костного мозга в восстановлении больших костных дефектов / **В. Е. Мамонов**, Н. В. Сац, И. Н. Шипунова [и др.] // **Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.** – 2010. – № 5 (3). – С. 38–39.

3. Восстановление костной ткани в месте критического дефекта мышечков бедра кролика с помощью биорезорбируемых кальциевых носителей и мультипотентных мезенхимных стромальных клеток / **В. Е. Мамонов**, И. Н. Шипунова, Д. А. Свиная [и др.] // **Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова.** – 2011. – № 1. – С. 10–15.

4. Туберкулезный сакроилеит у пациента с болезнью Гоше / Е. А. Лукина, **В. Е. Мамонов**, К. А. Лукина [и др.] // **Терапевтический архив.** – 2013. – № 85 (7). – С. 87–89.

5. Характеристика генотипов пациентов с болезнью Гоше в Российской Федерации / К. А. Лукина, И. С. Февралева, Е. П. Сысоева, [и др., в том числе **В. Е. Мамонов**] // **Терапевтический архив.** – 2013. – № 85 (7). – С. 72–75.

6. Molecular factors associated with bone involvement in Gaucher patients / K. Lukina, I. Fevraleva, **V. Mamonov** [et al.] // **Haematologica**. – 2013. – Vol. 98 (S1). – P. 679–680.
7. Возможности ортопедического лечения костно-суставной патологии при болезни Гоше / А. А. Каргальцев, К. А. Лукина, **В. Е. Мамонов** [и др.] // **Гематология и трансфузиология**. – 2014. – № 59 (1-S1). – С. 46–47.
8. Оценка тяжести поражения костно-суставной системы при болезни Гоше / Г. А. Яцык, К. А. Лукина, **В. Е. Мамонов** [и др.] // **Гематология и трансфузиология**. – 2014. – Т. 59, № 1-S1. – С. 133
9. Bone involvement in splenectomized and non-splenectomized patients with type I Gaucher disease / K. Lukina, E. Sysoeva, G. Yatsyk [et al., including **V. Mamonov**] // **Haematologica**. – 2014. – Vol. 99 (S1). – P. 764–765.
10. Radiological assessment of the severity of bone involvement in patients with Gaucher disease / K. Lukina, G. Yatsyk, **V. Mamonov** [et al.] // **Insights into Imaging**. – 2014. – Vol. 5 (S1). – P. 369.
11. Биологические характеристики костезамещающей тканеинженерной конструкции на основе кальцийфосфатной керамики, аутологичных мезенхимных стромальных клеток и фибринового гидрогеля / **В. Е. Мамонов**, А. Г. Чемис, В. С. Комлев [и др.] // **Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова**. – 2015. – № 4. – С. 52–59.
12. Опыт диагностики и лечения костно-суставного туберкулёза у пациента с болезнью Гоше I типа / А. А. Соловьева, Г. А. Яцык, Р. В. Пономарев [и др., в том числе **В. Е. Мамонов**] // **Гематология и трансфузиология**. – 2018. – № 63 (S1). – С. 182–183.
13. Дифференциальная диагностика лучевой картины туберкулезного сакроилеита и специфического поражения костной системы при болезни Гоше на примере клинического случая / А. А. Соловьева, Р. В. Пономарев, К. А. Лукина [и др., в том числе **В. Е. Мамонов**] // **Терапевтический архив**. – 2019. – № 91 (1). – С. 84–88.
14. Особенности течения и диагностики различных форм туберкулезного синовита / Л. А. Семенова, В. А. Хоменко, **В. Е. Мамонов** [и др.] // **Вестник центрального научно-исследовательского института туберкулеза**. – 2022. – № 4. – С. 72–81.
15. Патент ЕА 040579 Евразийское патентное ведомство. Способ определения степени выраженности патологической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше: № ЕА 040579: заявл. 27.09.2019: опубл. 28.06.2022 / Соловьева А. А., Яцык Г. А., **Мамонов В. Е.** [и др.] ; заявитель и патентообладатель Национальный медицинский исследовательский центр гематологии.
16. Хирургическое лечение тяжелой кифосколиотической деформации позвоночника у двенадцатилетней пациентки с болезнью Гоше 3-го типа: клиническое наблюдение / В. С. Переверзев, Г. Б. Мовсисян, С. В. Колесов [и др., в том числе **В. Е. Мамонов**] // **Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского**. – 2022. – № 101 (5). – С. 157–163.
17. Хирургическое лечение костно-суставной инфекции при болезни Гоше I типа / **В. Е. Мамонов**, М. М. Писецкий, В. А. Хоменко, Е. А. Лукина // **Гематология и трансфузиология**. – 2023. – № 68 (S2). – С. 61–62.
18. Влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы на пролиферацию и дифференцировку мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека / **В. Е. Мамонов**, А. В. Садовская, Н. А. Петинати [и др.] // **Гематология и трансфузиология**. – 2024. – № 69 (3). – С. 330–343.

19. Лучевые и гистологические особенности асептического некроза головки бедренной кости при болезни Гоше / **В. Е. Мамонов**, Д. И. Чеботарёв, А. А. Соловьёва [и др.] // **Гематология и трансфузиология**. – 2024. – № 69 (2 S1). – С. 270–271.
20. Лучевая и морфологическая картина асептического некроза головки бедренной кости при болезни Гоше I типа / **В. Е. Мамонов**, А. А. Соловьёва, Д. И. Чеботарёв [и др.] // **Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова**. – 2025– № 32 (1). – С. 107–117.
21. Поражение костей у взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа: распространенность, клинические особенности, костно-суставные осложнения, проблемы инвалидизации / **В. Е. Мамонов**, Ю. А. Чабаева, Р. В. Пономарев, Е. А. Лукина // **Клиническая онкогематология**. – 2025. – № 18 (1). – С. 92–104.
22. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше / Е. А. Лукина, Е. П. Сысоева, **В. Е. Мамонов** [и др.]. – Москва, 2014. – 21 с.
23. Participation of cultured mesenchymal multipotent stromal cells in regeneration of a large persisting defect of rabbit radius bone / **V. E. Mamonov**, I. N. Shipunova, N. V. Sats, [et al.] // *Open Tissue Engineering and Regenerative Medicine Journal*. – 2012. – Vol. 5 (1). – P. 1–8.
24. Радиологические критерии тяжести поражения костно-суставной системы при болезни Гоше / Г. А. Яцык, К. А. Лукина, **В. Е. Мамонов** [и др.] // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. – 2015. – № 5 (S2). – С. 325–326.
25. Опыт диагностики костно-суставного туберкулёза у пациентов с болезнью Гоше / А. А. Соловьёва, Г. А. Яцык, К. А. Лукина [и др., в том числе **В. Е. Мамонов**] // *Радиология – 2017: материалы XI Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов*. – Москва, 2017. – С. 121.
26. Болезнь Гоше у взрослых: диагностика, лечение и мониторинг / Е. А. Лукина, Е. П. Сысоева, К. А. Лукина [и др., в том числе **В. Е. Мамонов**] // *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Т. 1 / под ред. В. Г. Савченко*. – Москва: Практика, 2018. – С. 411–425.
27. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше у взрослых / Е. А. Лукина, Е. П. Сысоева, К. А. Лукина [и др., в том числе **В. Е. Мамонов**] // Москва: Национальное гематологическое общество, 2018.
28. Обратимые и необратимые изменения костно-суставной системы при болезни Гоше I типа / А. А. Соловьёва, Г. А. Яцык, Р. В. Пономарев [и др., в том числе **В. Е. Мамонов**] // *Гематология и трансфузиология*. – 2019. – № 64 (1). – С. 49–59.
29. **Мамонов, В. Е.** Среднесрочные и отдаленные результаты эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов с болезнью Гоше I типа / **В. Е. Мамонов**// материалы XII Всероссийского съезда травматологов-ортопедов. Сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 625–626.
30. Рентгенологические и гистологические характеристики асептического некроза головки бедренной кости при болезни Гоше / **В. Е. Мамонов**, Д. И. Чеботарев, А. А. Соловьёва [и др.] // *Приоровские чтения 2023 : сборник работ X Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию академика Волкова М. В., и Конференции молодых учёных*. – Москва, 2023. – С. 124–126.
31. Болезнь Гоше у взрослых: диагностика, лечение, мониторинг / Е. А. Лукина, Р. В. Пономарев, Е. П. Сысоева [и др., в том числе **В. Е. Мамонов**] // *Алгоритмы диагностики и*

протоколы лечения заболеваний системы крови. Т. 1 / под ред. Е. Н. Паровичниковой. – Москва : Практика, 2024. – С. 289–304.

32. Болезнь Гоше. Клинические рекомендации / Е.Н. Паровичникова, Е.А. Лукина, Р.В. Пономарев [и др., в том числе **В. Е. Мамонов**]. – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024.

33. Болезнь Гоше: лучевая диагностика костных проявлений / А. А. Соловьева, И. Э. Костина, Р. В. Пономарев [и др., в том числе **В. Е. Мамонов**] // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 104 с. : ил.

34. Ортопедические аспекты костных проявлений болезни Гоше / **В. Е. Мамонов**, А.А. Соловьева, Р.В. Пономарев, Е.А. Лукина // Акцент на пациента: путь от теории к практике : сборник тезисов IX конгресса, посвященного 100-летию Зацепина Сергея Тимофеевича. Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии. – Воронеж, 2024. – С. 69–71.

35. Эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с болезнью Гоше: особенности, результаты / **В. Е. Мамонов**, Ю. А. Чабаева, В. А. Хоменко [и др.] // **Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова**. – 2025– № 33 (2). - С. 439-451.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНГБК	–	асептический некроз головки бедренной кости
АЧТВ	–	активированное частичное тромбиновое время
БГ	–	болезнь Гоше
ГЦБ	–	глюкоцереб্রозидаза
ЗФТ	–	заместительная ферментная терапия
ИМТ	–	индекс массы тела
КИБН	–	кортикальный индекс Барнетт-Норден
КСИ	–	костно-суставная инфекция
КТ	–	компьютерная томография
МБТ	–	микобактерия туберкулеза
МодМе/ПЭ	–	металл с модифицированной поверхностью/полиэтилен
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
МСК	–	мультипотентные мезенхимные стромальные клетки
ОУЭ	–	относительный уровень экспрессии
СоСг/ПЭ	–	кобальтхромовый сплав/полиэтилен
ППИ	–	перипротезная инфекция
ПТИ	–	протромбиновый индекс
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
СЗП	–	свежезамороженная плазма
T1-ВИ	–	T1 взвешенное изображение МРТ
T2-ВИ	–	T2 взвешенное изображение МРТ
ТЭКС	–	тотальное эндопротезирование коленного сустава
ТЭПС	–	тотальное эндопротезирование плечевого сустава
ТЭТБС	–	тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава
ЦНС	–	центральная нервная система