

УДК 616.411–006.32

## БОЛЕЗНЬ ГОШЕ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Рассохина Е.А., Сидакова Л.А., Кизатова С.Т.**

*НАО МУК, Караганда, e-mail: Rassohina@kgmu.kz, Sidakova@kgmu.kz*

В статье представлен клинический случай болезни Гоше 3–го типа у ребенка в возрасте 13 лет, проживающего в г.Караганда. Это достаточно редкое наследственное заболевание, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Основное звено патогенеза данного заболевания: недостаточное количество в организме фермента р-D-глюкозидазы; приводит к тому, что в лизосомах клеток накапливается глюкоцереброзид. Клинические проявления заболевания – поражение костей и центральной нервной системы, гепатоспленомегалия, анемия, нейтропения и тромбоцитопения. Показано, что единственным эффективным методом лечения болезни Гоше служит патогенетическая ферментозаместительная терапия, которая купирует основные клинические проявления болезни, улучшая качество жизни больных и не оказывая выраженных побочных эффектов. Для такого лечения используют имиглюцеразу, под действием которой происходит гидролиз гликолипида глюкоцереброзида до глюкозы и церамида по обычному пути метаболизма мембранных липидов. Имиглюцераза показана для длительной заместительной ферментотерапии у больных с подтвержденной болезнью Гоше 1-го и 3-го типа. Особенностью лечения данного пациента является то, что в связи с поздним установлением клинического диагноза и несвоевременно начатой ферментозаместительной терапией состояние ребенка ухудшилось, и дальнейшая терапия усугубилась появившимися осложнениями.

**Ключевые слова:** орфанные заболевания, болезнь Гоше, р-D-глюкозидаза, имиглюцераза дети.

## GOCHE'S DISEASE: MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

**Rassokhina E.A., Sidakova L.A., Kizatova S.T.**

*NAO MUK, Karaganda, e-mail: Rassohina@kgmu.kz, Sidakova@kgmu.kz*

The article presents a clinical case of type 3 Gaucher disease in a child at the age of 13 years old, living in Karaganda. This is a fairly rare inherited disease that is inherited in an autosomal recessive manner. The main component of the pathogenesis of this disease: an insufficient amount of the enzyme pD-glucosidase in the body; leads to the fact that glucocerebrozidiv accumulates in the cell lysosomes. The clinical manifestations of the disease are damage to the bones and the central nervous system, hepatosplenomegaly, anemia, neutropenia and thrombocytopenia. It has been shown that the only effective treatment for Gaucher disease is pathogenetic enzyme replacement therapy, which suppresses the main clinical manifestations of the disease, improving the quality of life of patients and not having pronounced side effects. For such treatment, imiglycerase is used, under the action of which the glycolipid of glucocerebrozide is hydrolyzed to glucose and ceramide along the normal metabolic pathway of membrane lipids. Imiglycerase is indicated for long-term replacement enzyme therapy in patients with type 1 and type 3 confirmed Gaucher disease. The peculiarity of the treatment of this patient is that due to the late establishment of a clinical diagnosis and untimely initiated enzyme replacement therapy, the child's condition worsened, and further therapy was aggravated by the complications that appeared.

**Keywords:** orphan diseases, Gaucher disease, pD-glucosidase, imiglycerase, children

На сегодняшний день глобальной социальной проблемой общества являются орфанные (редкие) заболевания у детей, к числу которых относится болезнь Гоше. Это генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента р-D-глюкозидазы и характеризующееся: накоплением клеток Гоше: в костном мозге, печени; селезенке, головном мозге и других органах [1, 2, 3].

Частота болезни Гоше в общей популяции 1:40000–1:75000. Среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота встречаемости этого заболевания является самой высокой: до 1 на 450 человек. Болезнь Гоше наследуется по аутосомно-рецессивному типу. БГ поражает лиц как мужского, так и женского пола. Оба родителя являются носителями и передают дефектный ген своему ребенку. Ген В-глюкоцереброзидазы

картирован на хромосоме (1q21). Описано около 200 различных мутаций, приводящих к дефекту фермента, из которых 4 являются наиболее частыми и составляют около 90 % всех мутаций в популяции пациентов с болезнью Гоше [4,5,6].

С расширением методов диагностики выявляется все большее количество детей, страдающих данным заболеванием. Если раньше носителями болезни были единицы, то на 2018 год в Республике Казахстан диагноз «Болезнь Гоше» официально зарегистрирован у 20 человек. По Карагандинской области общее количество детей с диагнозом болезнь Гоше составляет 3 человека, из них у одного ребенка диагностирован 1–ый тип, а у двоих детей – 3–ий тип заболевания. Выбор клинического случая для подробного изучения обусловлен редкостью патологии в клинической практике.

Целью нашего исследования является изучение клинико-лабораторных особенностей болезни Гоше.

#### Материалы и методы исследования

Описан клинический случай болезни Гоше, ребенок В., в возрасте 13 лет, находившегося на лечении в гематологическом отделении КГП «ОДКБ» с диагнозом Болезнь Гоше, тип 3. РОП ЦНС. Астеноневротический синдром. Портальная гипертензия. Возраст на момент установления диагноза - 5 лет. Данному ребенку были проведены комплексное обследование, консультация узких специалистов, консервативная, симптоматическая терапия и реабилитация.

**Жалобы на момент осмотра (2018 г.):** бледность кожных покровов и слизистых, увеличение живота в объеме, периодически боли в нижних конечностях, лабильность настроения, частые простудные заболевания, общую слабость, увеличение температуры тела до субфебрильных цифр.

**Anamnesis morbi:** ребенок болен с августа 2009 года, в дебюте отмечались носовые кровотечения, увеличение размеров печени, селезенки. Получал симптоматическое лечение в ОДКБ. По квоте направлен в НЦП и ДХ, но родители отказались от госпитализации. В течение 6 мес. ребенок не наблюдался в поликлинике по месту жительства. В конце января 2010г появились боли в коленном суставе, обратились в частную клинику, по результатам обследования выставлен диагноз: Описторхоз. Лечение не проводилось. В связи с нарастанием симптомов интоксикации, болевому синдрому в коленных суставах, прогрессирующим увеличением объема живота, был госпитализирован в гематологическое отделение ОДКБ г. Караганда. Получал антибактериальную, мембранстабилизирующую, АКК, пробиотики.

Первая госпитализация: в НЦП и ДХ с 15.02.10. по 01.03.10г. Когда при обследовании: ОАК от 25.02.10г.: эр 2,8х10<sup>12</sup>/л, Нб 56 г/л, тромбоциты 80тыс., лейкоциты 2,2х10<sup>9</sup>/л, с/я 16%, лимфоциты 79%, моноциты 6%, СОЭ 33мм/ч. Миелограмма привезенные – В п.к.м. в большом кол-ве клетки Гоше: с широкой голубоватой цитоплазмой, слоистого строения, с центральным но чаще с эксцентральным расположением ядра. Встречаются клетки с 2–3 мелкими ядрами, плотной структуры, несколько сморщенной формы. Гранулоцитарный росток сужен, идет задержка созревания нейтрофилов. Эритроидный росток расширен, созревание не нарушено. МКЦ в умеренном кол-ве. Закл.: клетки Гоше. УЗИ брюшной полости от 16.02.10г. Выраженная гепатоспленомегалия. Диффузные изменения паренхимы

печени. Вторичные изменения поджелудочной железы. Доплерография сосудов печени, селезенки от 16.02.10г. Признаки портальной гипертензии. Рентгенография бедренных костей от 16.02.10г определяет расширение дистальных отделов диафиза, метафиза с обеих сторон. Закл: Болезнь Гоше? ЭЭГ от 16.02.10г регистрируются признаки снижения порока пароксизмальной готовности в виде бисинхронизированной активности острых волн с короткими периодами, с акцентом в правой лобно-височной области. Невропатолог: Резидуально-органическая поражение головного мозга. Астеноневротический синдром. Сданы анализы на ферментные исследования: глюкоцереброзидазы, галактозидазы, хитортиозидазы, глюкозилциримидазы. Ортопед: Болезнь Гоше. По результатам проведенного обследования, был выставлен клинический диагноз: б.Гоше III тип. Консультирован генетиком 28.05.10. Заключение: б.Гоше, аутомно-рецессивный путь наследования. Была рекомендована пожизненная ферментозаместительная терапия препаратом глюкоцереброзидазы «Церезим» из расчета 60 Ед/кг 2 раза в месяц в/в кап 2 часа, но лечение не проводилось.

Вторая госпитализация: с 12.05.11.– 19.05.11. повторно госпитализирован в НЦП и ДХ в сложно-соматическое отделение. Консультирован проф. А.Тильки-Шимански (Мемориальный институт детского здоровья, отд. болезней обмена (метаболических болезней) Варшава (Польша). Рекомендована терапия Церезимом 60Ед/кг 1 раз в 2 недели. Ферментозаместительную терапию получал нерегулярно, в связи с отсутствием контроля со стороны участкового педиатра и не выполнением лечебных назначений родителями.

Третья госпитализация: с 16.07.2015г по 25.07.2015г, плановое на контрольное обследование. Данная госпитализация также на контрольное обследование. Ферментозаместительную терапию начали в 2011г, получает со слов регулярно, без перерывов.

**Anamnesis vitae:** Ребенок от 1 беременности с физиологичным течением, 1х срочных родов. Родился весом 3400гр, ростом 54 см. Грудное вскармливание до 1 года. Привит по календарю, от гепатита «В» 3 хкратно. Наследственность и алергоанамнез не отягощены. Часто болеет ОРВИ, ангина лакунарная. Детскими инфекциями не болел. Контакт по гепатиту, кож.вен., tbc отриц. Состоит на «Д» учете у гематолога с 2010 года. Трансфузионный анамнез: Эр. масса в ОДКБ г. Караганда, в 2010–2011 гг и НППиДХ, последняя гемотрансфузия – 25.07.2015 в НЦП и ДХ. Наследственность – не отягощена.

**Status praesens:** Состояние ребенка средней степени тяжести за счет хронической интоксикации, анемического, суставного и гиперпластического синдромов. Самочувствие умеренно нарушено. Сон и аппетит не нарушены. Ребенок возбужден, психика лабильна, синдром навязчивых движений. Интеллектуальное развитие: отмечается наличие трудностей обучения вследствие плохой сообразительности, памяти, недостаточного внимания, нарушения выработки школьных навыков. Речь ускоренная. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета, чистые от высыпаний, Слизистые бледно – розовые, чистые от сыпи. Зев гиперемирован. Тургор, эластичность тканей сохранены, подкожно-жировой слой распределен равномерно. Костно-суставная система: отмечается хромота за счет ограничения движения в левых коленном и голеностопном суставах. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких жесткое дыхание проводится по всем полям, хрипов нет. Сердечные тоны умеренно приглушены, ритмичные. Живот увеличен в объеме, доступен пальпации, мягкий, безболезненный, перистальтика удовлетворительная. Выраженная венозная сеть на передней поверхности живота. Печень +2,0+3,5см из-под края реберной дуги. Селезенка +12,0, ниже края реберной дуги, плотной консистенции, нижний полюс у входа в малый таз. Стул со склонностью к запорам. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Отеков нет. Наружные половые органы по мужскому типу.

несколько сморщенной формы. Гранулоцитарный росток сужен, идет задержка созревания нейтрофилов. Эритроидный росток расширен, созревание не нарушено. МКЦ в умеренном кол-ве. Заключение: клетки Гоше.

Инструментальные исследования:

УЗИ ОБП 30.11.16. – Гепатомегалия за счет левой доли. Диффузно-очаговые изменения в паренхиме печени. Выраженная пневмотизация кишечника.

МРТ нижних конечностей 06.12.16. Заключение: Множественные мелкоочаговые изменения бедренных костей. Булавовидная деформация н/3 бедренных костей. Болезнь Гоше. Без положительной динамики относительно 21.07.2015г.

УЗИ брюшной полости от 01.06.2017 – УЗ признаки гепатоспленомегалии. Макроспленомегалия. Структурные изменения паренхимы селезенки (клетки Гоше).

ЭКГ от 30.11.2016г – Ритм синусовый, выраженная аритмия. ЧСС – 83–55 в мин, ЭОС – нормальное.

ЭхоКГ: Незначительное снижение сократительной способности миокарда

Рентген ОГК: Очагово-инфильтративных теней нет. Кардиомегалия 1–2 степени.

Патогенетическое лечение препаратом имиглюцеразы «Церезим» 60Ед/кг = 1740ЕД(4фл) x 1 раз в 2 недели в/в кап 2 часа

Результаты и обсуждения. В соответствии с наличием и особенностями вовлечения ЦНС выделяется три типа болезни Гоше. Представленный клинический случай описывает медленное прогрессирующее Бо-

### Проведенное исследование за наблюдаемый период

Лабораторные показатели:

	Нв	Эритро	Лейкоцитов	Тромбоцитов	СОЭ
ОАК от 25.02.10	56 г/л	2,8×10 <sup>12</sup> /л	2,2×10 <sup>9</sup> /л	80×10 <sup>9</sup> г/л	33 мм/ч
ОАК от 29.11.16	91,5 г/л	4,24×10 <sup>12</sup> г/л	2,49×10 <sup>9</sup> г/л	50,8×10 <sup>9</sup> г/л	7 мм/ч
ОАК от 05.12.16	92,3 г/л	4,19×10 <sup>12</sup> г/л	3,13×10 <sup>9</sup> г/л	78,6×10 <sup>9</sup> г/л	8 мм/ч
ОАК от 31.05.2017	88 г/л	4.11×10 <sup>12</sup> /л	2.86×10 <sup>9</sup> /л	45,0×10 <sup>9</sup> г/л	10 мм/ч
ОАК от 08.06.2017	98 г/л	4.4×10 <sup>12</sup> /л	3,1×10 <sup>9</sup> /л	47,0×10 <sup>9</sup> г/л	12 мм/ч

Коагулограмма от 01.06.2017 – АЧТВ–42,4 с, ПТИ – 86%, фибриноген – 3,4 г/л, ТВ-9,6 с, ретракция кровяного сгустка 50 %.

Миелограмма – В п.к.м. в большом кол-ве клетки Гоше: с широкой голубоватой цитоплазмой, слоистого строения, с центральным, но чаще с эксцентральным расположением ядра. Встречаются клетки с 2–3 мелкими ядрами, плотной структуры,

лезни Гоше 3-го типа у ребенка в возрасте 13 лет. В данном случае диагноз установлен в дошкольном возрасте (5 лет) через 18 месяцев после появления первых симптомов заболевания, носовые кровотечения, увеличение размеров печени, селезенки. Непрерывная ферментозаместительная терапия начата через 3 месяца после постановки диагноза. На фоне патогенетического лечения

в течение 8 лет на 2018 год отмечается следующая динамика клинико-лабораторных проявлений:

- со стороны нервной системы грубой патологии нет, однако страдает интеллектуальное развитие, отмечается наличие трудностей обучения вследствие плохой сообразительности, памяти, недостаточного внимания, нарушения выработки школьных навыков, речь ускоренная.

- со стороны костно-суставной системы видимой патологии нет, костные боли купировались, однако отмечается хромота за счет ограничения движения в левых коленном и голеностопном суставах.

- геморрагического синдрома нет
- сокращения размеров печени + 2,5 см +4,0 см +3,0 см (данные за 2009 г.: +6,5 см +7,0 см+ 6,0 см)

- сокращение размеров селезенки + 12, 0 см (данные за 2009г +16,0 см)

- в ОАК анемия 1–2 степени, тромбоциты в пределах 100 тыс, лейкоциты 3,0 тыс

В большинстве случаев течение заболевания медленно прогрессирующее. Летальный исход наступает при тяжелых поражениях легких и печени. Продолжительность жизни больных при БГ 3 типа составляет 12–17 лет, но были описаны случаи выживания до 30–40 лет. Прогноз БГ зависит от выраженности клинических проявлений. Назначение патогенетической терапии на ранних стадиях заболевания определяет благоприятный прогноз и улучшает качество жизни детей с БГ, предотвращая их инвалидизацию [6,7,8]. У пациента имеет место преобладание в клинике анемического, суставного и гиперпластического синдромов. Терапия данного заболевания у пациента была запоздалой. Прогноз у описанного ребенка неблагоприятный, течение заболевания прогрессирующее.

Выявление Болезни Гоше у ребенка означает, что в генотипе любого из родителей имеется патологический ген В-глюкоцереброзидазы картированный на хромосоме (1q21). Один из родителей является носителем дефектного гена. Не исключена вероятность, что и отец, и мать имеют данный ген, поскольку БГ поражает лиц как мужского, так и женского пола. Наличие дефектного гена влечет за собой угрозу воз-

никновения ферментопатии у последующего поколения. Поэтому такие семьи должны консультироваться генетик. При наступлении повторных беременностей родителям предлагают пренатальную диагностику, то есть исследование генотипа еще не родившегося ребенка с целью исключения наследственных заболеваний.

### Выводы

Своевременное выявление патологии – основной фактор, определяющий благоприятность клинического течения. Описанный клинический случай демонстрирует позднюю диагностику заболевания, что бесспорно отразилось на прогнозе заболевания. Бесперывная качественная ферментозаместительная терапия – лучший на сегодняшний день способ поддержания пациентов с болезнью Гоше, без влияния на их качество жизни.

### Список литературы

1. Зуб Н.В. Болезнь Гоше: распространенность, семантика, качество жизни и клинико-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08, 14.01.21. – М., 2010. – 22 с.
2. Beutler E., Gelbart T., Scott C.R. Hematologically important mutations: Gaucher disease // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2015. – Vol. 35. – № 3. – P.355–364.
3. Andersson H.C., Charrow J., Kaplan P., et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease // *Genet. Med.* – 2015. – Vol. 7. № 2. – P.105–110.
4. Annalisa Madeo, Alberto Garaventa, Angela Rita Sementa, Chiara Suffia, Maja Di Rocco. The unusual association between Neuroblastoma and Gaucher Disease: Case report and review of the literature. *Blood Cells, Molecules and Diseases.* – 2018. – Vol. 68. – p. 106–108.
5. Tomer Adar, Yaron Ilan, Deborah Elstein, Ari Zimran. Liver involvement in Gaucher disease – Review and clinical approach // *Blood Cells, Molecules and Diseases.* – 2018. – Vol. 68. – p. 66–73.
6. Deborah Elstein, Gheona Altarescu, Aya Abrahamov, Ari Zimran. Children with type 1 Gaucher disease: Changing profiles in the 21st century // *Blood Cells, Molecules and Diseases.* – 2018. – Vol. 68. – p. 93–96.
7. Espen Mendelsohn, Amos Meir, Aya Abrahamov, Deborah Elstein, Ari Zimran, Floris Levy-Khademi. Growth and final height of children with Gaucher disease: A 15-year follow-up at an Israeli Gaucher center // *Blood Cells, Molecules and Diseases.* – 2018. – Vol.68. – p. 97–99.
8. Liron Dar, Maayan Tiomkin, Deborah Elstein, Ari Zimran, Ehud Lebel. Bone mineral density and lean muscle mass characteristics in children with Gaucher disease treated with enzyme replacement therapy or untreated // *Blood Cells, Molecules and Diseases.* – 2018. – Vol. 68. – p. 135–138.