

А.А. БАЗАРБАЕВА, Т.В. МАЛКОВА, З.Л. ФАТУЛЛАЕВА

*Казахский медицинский университет непрерывного образования,  
кафедра педиатрии с курсом детской онкологии и гематологии.***КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ГОШЕ**

*Болезнь Гоше – орфанное генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента В-D-глюкозидазы. Своевременная диагностика болезни и назначение патогенетической терапии исключает проявления инвалидизирующих симптомов болезни. Ферментозаместительная терапия является единственным эффективным методом лечения болезни Гоше. Представляем случай ранней диагностики данного заболевания у ребенка 3-х месяцев на основании обнаружения клеток Гоше в миелограмме, подтвержденный генетическим и ферментативными способами, своевременным началом лечения.*

**Ключевые слова:** Орфанные заболевания, болезнь Гоше, В-D-глюкозидаза, имиглюцераза, дети.

**Введение.** Болезнь Гоше (БГ) – редкое орфанное генетическое заболевание, обусловленное дефектом лизосомного фермента В-D-глюкозидазы. Врожденная недостаточность этого фермента ведет к накоплению глюкоцереброзида в клетках ретикулоэндотелиальной системы, особенно в печени, селезенке и костном мозге [1, 2, 3].

Частота БГ в общей популяции 1:40 000. Среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) частота этого заболевания наиболее высока: до 1 на 450 человек. Данные по частоте гетерозиготного носительства в нееврейской популяции варьируют от 1:100 до 1:855, в США гетерозиготные носители составляют 0,6-0,7% популяции. Среди евреев Ашкенази гетерозиготное носительство встречается с частотой 1:15, что составляет 6% популяции [4,5]. Имеются расчетные данные, свидетельствующие о том, что 60% евреев Ашкенази гомозиготны по N370S мутации, однако клинические проявления у них настолько легко выражены или вовсе отсутствуют, что у большинства из них болезнь не диагностируется [6, 7, 8].

В Казахстане на 1 января 2017 года болезнь Гоше диагностирована и подтверждена у 17 детей.

Впервые это заболевание было описано французским дерматологом Ф. Ч. Гоше в 1882г. БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу, в связи с чем, частота встречаемости БГ не зависит от пола. Ген В-глюкоцереброзидазы картирован на хромосоме (1q21). Описано около 200 различных мутаций, приводящих к дефекту фермента (снижению его стабильности или активности), и которые связаны с широким полиморфизмом клинических симптомов БГ. Наиболее часто встречающиеся мутации: N370S, L444P, IVS2+1, 84GG [9,10,11]. Фермент В-D-глюкозидаза находится внутри лизосом и отвечает за расщепление сложного липида – глюкоцереброзида на глюкозу и церамид. В результате недостаточной активности лизосомной В-D-глюкозидазы не происходит полного расщепления глюкоцереброзидов и они накапливаются в макрофагах и моноцитах. Эти «нагруженные» липидами клетки и называются клетками Гоше [12,13,14].

Различают три типа Болезни Гоше:

**1 тип.** Клинические проявления БГ первого типа разнообразны. Возраст манифестации заболевания варьирует от 0 до 60 лет. БГ типа 1 имеет хроническое течение. Наиболее распространенными признаками и симптомами являются спленомегалия (95%), гепатомегалия (87%), рентгенологические изменения костей (81%), тромбоцитопения (50%), анемия (40%), задержка роста (34%), костные боли (27%), а также костные кризы (9%) [5,7,8]. Тяжелое поражение костей встречается в детском и подростковом возрасте. Причины возникновения костных нарушений связаны с обширными разрастаниями патологических клеток в костях. Вовлечение в процесс костей может быть локальным или диффузным. При этом определяются тяжелые деформации скелета, обусловленные развитием остеопороза, остеосклероза, остеонекроза, истончением кортикального слоя трубчатых костей, патологическими переломами. Остеонекроз является наиболее изнуряющим проявлением болезни и протекает с сильнейшими болями в костях, причиняя наибольшее беспокойство больным. На рентгенограммах выявляются расширение концов длинных трубчатых костей и истончение их коркового слоя [15, 16, 17]. Спленомегалия является постоянным и наиболее ранним признаком БГ, при пальпации селезенка имеет плотную консистенцию. В исключительных случаях масса селезенки может составлять 20% от массы тела ребенка. Она занимает весь живот и давит на желудок, снижая аппетит. Инфильтрация клетками Гоше и развитие инфарктов в селезенке приводит к фиброзу органа, образованию рубцов и болям в животе. Гепатомегалия при БГ выражена в меньшей степени, чем спленомегалия и развивается, как правило, в более поздние сроки. Объем органа увеличивается в 1,5–2 раза. У многих больных развивается фиброз печени с симптомами портальной гипертензии. Значительные нарушения обнаруживаются и со стороны системы кроветворения. Выявляются нормоцитарная, нормохромная анемия, выраженная тромбоцитопения, в связи с которой отмечаются кровотечения. Гематологические проявления болезни связаны, главным образом, с инфильтрацией клетками Гоше костного мозга, вытеснением нормальных гемопоэтических элементов и явлениями гиперспленизма [13,14,18].

**2 тип.** Основные симптомы заболевания при данном типе БГ возникают в первые 6 месяцев жизни. Клинический симптомокомплекс включает признаки поражения нервной системы и внутренних органов. На ранних стадиях заболевания отмечается мышечная гипотония, задержка и регресс психомоторного развития. По мере прогрессирования болезни появляются спастичность с характерной для типа 2 ретракцией шеи, сгибанием конечностей, глазодвигательные нарушения с развитием сходящегося косоглазия, ларингоспазма и дисфагии. Характерны бульбарные нарушения с частыми аспирациями, приводящие к смерти больного от апноэ, аспирационной пневмонии или дисфункции дыхательного центра головного мозга [7,19]. Тонико-клонические судорожные приступы, как правило, возникают на поздних стадиях болезни и резистентны к назначаемой противосудорожной терапии. Течение заболевания – быстро прогрессирующее с летальным исходом на 1–2 году жизни [2,3,7].

**3 тип.** Главной особенностью клинических проявлений БГ такого типа является то, что наряду с поражением паренхиматозных органов (спленомегалия, гепатомегалия) наблюдаются и неврологические проявления. Неврологические симптомы возникают, как правило, в возрасте от 6 до 15 лет и позже [7,8]. Характерным симптомом является парез мышц, иннервируемых глазодвигательным нервом, который длительное время может быть единственным неврологическим проявлением. Могут быть миоклонии, генерализованные тонико-клонические судороги. Постепенно прогрессируют экстрапирамидная ригидность, снижение интеллекта, тризм, лицевые гримасы, дисфагия, ларингоспазм. Интеллектуальные нарушения варьируют от незначительных изменений до тяжелой деменции. Возможно развитие мозжечковых нарушений, а также расстройства речи и письма, поведенческие изменения, эпизоды психоза. 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 [6,7]. Представляем клинический случай наблюдения ребенка с данным заболеванием.

**Ребенок А.**, мальчик, казах по национальности, 3 месяца. 23 августа 2016 года был доставлен в детскую инфекционную больницу города Алматы с жалобами на повышение температуры тела до 38° С и наличие частого жидкого стула.

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, срочных родов, протекавших без патологии. Родился с весом 3900грамм, рост 50 см., Закричал сразу. В родильном доме получил прививки согласно национального календаря прививок: от туберкулеза (БЦЖ) и вирусного гепатита В. Ребенок находится на грудном вскармливании. Маме 31 год, папе 27 лет, оба здоровы. Брак не родственник. Наследственность со слов мамы не отягощена. Аллергоанамнез без особенностей. Контакт с инфекционными заболеваниями мама отрицает.

Состояние ребенка при поступлении было тяжелое, самочувствие нарушено, вялый. Кожные покровы бледно-розовые, сыпи не было. Катаральных явлений, очаговой неврологической симптоматики и геморрагического синдрома не было. В легких дыхание проводилось по всем полям, хрипов не было. Со стороны сердечно сосудистой системы без патологии (тоны сердца ясные, ритм правильный, шумов нет). Живот был увеличен в объеме за счет гепатоспленомегалии, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги на 3-3-4см, а селезенка на 9см. Стул на момент осмотра жидкий однократный. Мочиспускание без патологии.

При исследовании: ИФА крови на CMV - положительный 0.480/1.892, ПЦР крови на CMV положительный.

На УЗИ органов брюшной полости отмечалась резко выраженная спленомегалия, диффузное уплотнение паренхимы селезенки. Незначительное увеличение размеров правой доли печени, а также реактивные изменения в паренхиме печени.

В клиническом анализе крови выявлена анемия легкой степени Hb-103 г/л, тромбоцитопения до 83x10<sup>9</sup>/л. В связи с чем на консультацию был приглашен гематолог. Для уточнения диагноза гематологом рекомендовано исследование миелограммы. Мама ребенка отказалась от костномозговой пункции и дальнейшей госпитализации в инфекционной клинике. Были выписаны под расписку.

Через 8 дней (5 сентября 2016 года) состояние ребенка ухудшилось, мама сама повторно обратилась в детскую инфекционную больницу города Алматы. Были вновь госпитализированы. На повторном УЗИ исследовании обнаружено образование (опухоль) правой доли печени, Диффузные изменения в печени и селезенке. Выраженная спленомегалия. Ребенок консультирован детским онкологом, рекомендована госпитализация в онкологическое отделение Научного центра педиатрии и детской хирургии (НЦПДХ) с направительным диагнозом: Новообразование печени? Спленомегалия. Болезнь обмена веществ, жирового обмена – Ниммана-Пика или Гоше? ЦМВ инфекция, активный период.

На базе НЦПДХ было проведено полное клинико-лабораторное обследование. В анализе крови от 15 сентября 2016г: HGB-102 г/л, RBC- 4.35x10<sup>12</sup>/л, HCT- 29.9% , MCH-23.4pg, MCV 68.8fl, MCHC 339g/l, RDW 13.5, WBC 5.03x10<sup>9</sup>/л, NEU-16.7%, EOS 1.59%, MON-7.88%, LYM-72.7%, BASO-1.16%, PLT-85.6x10<sup>9</sup>/л, MPV 8.49fl, COЭ -7 мм/ч. Микроцитарная, гипохромная анемия. Тромбоцитопения. Средний объем тромбоцитов в норме.

В биохимическом анализе крови увеличение: щелочной фосфатазы-432ед/л, АСТ-97ед/л, АФП- 195,72 ед/л.

Миелограмма от 16 сентября 2016 года: пунктат костного мозга умеренно клеточный, полиморфный, представлен всеми ростками кроветворения. Встречаются клетки макрофагального ряда, с сохраненным крупного размера с эксцентричным ядром, несколько сморщенной формы, слоистого строения, слабо голубого цвета с преобладанием фагоцитаруса (эритрофагос)- клетки Гоше (рисунок 1 и 2).

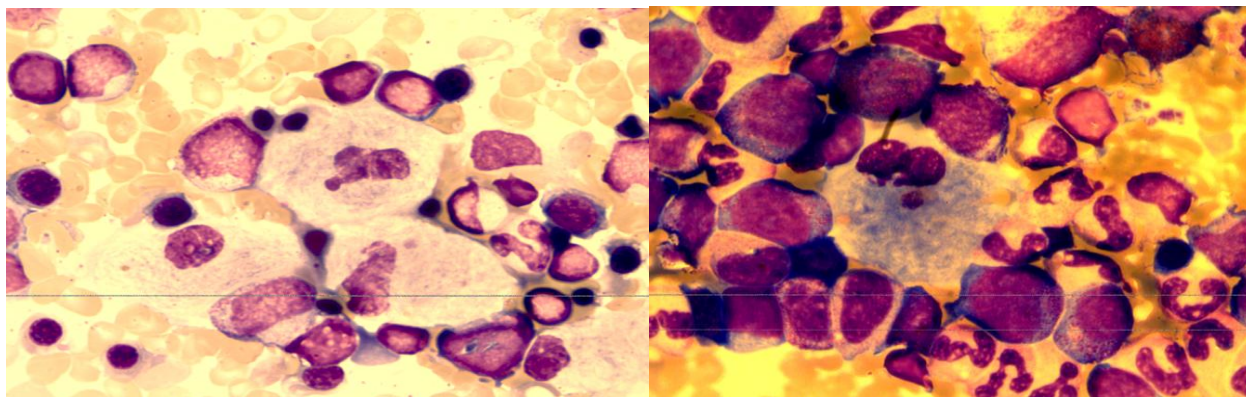


Рисунок 1- Миелограмма

Рисунок 2 - Клетки Гоше в костном мозге

16 сентября 2016 года проведено УЗИ: в проекции VI сегмента визуализируется гипоэхогенное образование размером 31x20x23 мм с неровными, нечеткими контурами. При ЦДК кровотоков не визуализируется. Диффузные изменения в печени и селезенке. Спленомегалия в прежнем объеме.

По данным компьютерной томографии очагово инфильтративных теней в легких не выявлено. Бронхи и плевральная полость без патологии. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Определяется гиподенсное образование в правой доле печени однородной структуры с нечеткими, ровными контурами, размерами 1,8 x 2,3 x 2,6 см. V = 24 см<sup>3</sup> плотностью 47-50 HU, (рисунок 3). В 8 сегменте правой доли печени на постконтрастных сканах в артериальной фазе по контурам от приводящего сосуда на отсроченной фазе однородно, определяется гиподенсная тень, не накапливающая контрастное вещество. Печень + 4,2 см выступает из-под края реберной дуги, контуры ровные четкие. Портальные сосуды не расширены. Блоков нет. Внутривеночные желчные ходы расширены. Селезенка увеличена +8 см из-под края реберной дуги, плотностью 49-54 HU, (рисунок 4). Почки и мочевой пузырь без патологии. Остальные органы брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза без особенностей.

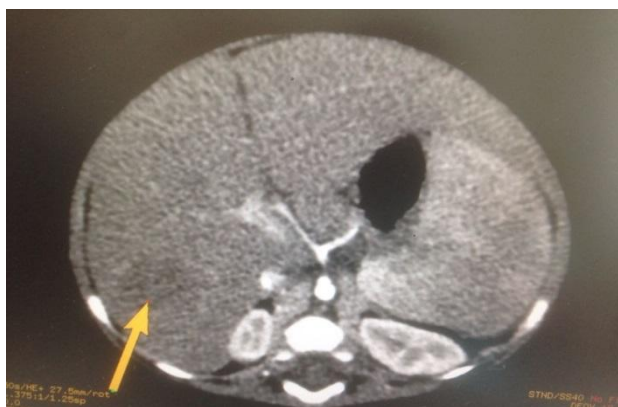


Рисунок 3 - КТ печени,  
в правой доли печени гиподенсная тень



Рисунок 4 - КТ. Селезенка

Анализ сухого пятна (DBS) был сделан 08 сентября 2016 года. Были обнаружены две мутации (гетерозиготном состоянии): рекомбинантный аллель, полученный из рекомбинации между функциональной GBA и псевдогеном GBAP1. Результаты с 1448T> C Известный миссенс мутации p.L483P. Обнаружение двух мутаций подтверждает болезнь Гоше.

19 сентября 2016 года проведено исследование активности лизосомных ферментов: выявлено повышение активности кислой сфингомиелиназы до 8,5 нмоль/л.

Ребенок лихорадил в связи с чем получал антибактериальную (Цефтриаксон по 300 мг №7), противогрибковую (Флуконазол по 50 мг №7), и синдромально-симптоматическую терапию. В связи со снижением гемоглобина до 73 г/л, с заместительной целью однократно проведена трансфузия лейкофильтрованной эритроцитарной массы. В контрольном анализе крови: тромбоцитопения ( $80 \times 10^9/\text{л}$ ), ускоренное СОЭ (26 мм/час) другие показатели в норме. В анализе мочи эритроциты измененные в большом количестве.

После получения результата генетического анализа выставлен клинический диагноз Болезнь Гоше.

Ребенок консультирован невропатологом 11 октября 2016 г, на осмотр реагирует адекватно. Голова долихоцефалическая. Со стороны ЧМН патологии не выявлено. Голос звучный, не поперхивается. Отмечается мышечная гипотония. На момент осмотра достаточно сохраненный неврологический статус ребенка.

Необходимо начать заместительную терапию – имиглюцеразой (церезим 60 ед/кг веса). Первое введение данного препарата должно проводиться в стационаре с премедикацией (в/в супрастин 0,1 мл за 30 минут до введения.) В связи с чем, поступил в гематологическое отделение ДГКБ №2 города Алматы, на первое введение церезима, реакции на введение препарата не было.

**Обсуждение.** Таким образом, болезнь Гоше является редким заболеванием, которое относится к группе лизосомных болезней накопления и характеризуется полиморфной клинической симптоматикой с поражением многих органов и систем и прогрессирующим течением без адекватной заместительной терапии. Своевременная диагностика болезни у детей имеет определенные трудности, связанные с отсутствием или недостаточностью информации среди педиатров и врачей общей практики.

Диагностика БГ в настоящее время складывается из ряда последовательных этапов:

- 1) обнаружения характерных клинических признаков заболевания;
- 2) измерения активности В-D-глюкозидазы в лейкоцитах; обнаружение характерных клеток Гоше
- 3) молекулярно-генетического анализа [2,6,12].

У нашего пациента наблюдается гепатомегалия, спленомегалия, тромбоцитопения. В миелограмме обнаружены клетки Гоше. Диагноз подтвержден генетическим анализом, обнаружены две мутации, характерные для этого заболевания. Учитывая достаточно сохраненный неврологический статус, у ребенка имеет место болезнь Гоше предположительно 1 типа.

Ранняя диагностика болезни и назначение патогенетической терапии исключает проявления инвалидизирующих симптомов болезни, что может привести к полной реабилитации больного [1,7,13]. Ферментозаместительная терапия является единственным эффективным методом лечения БГ, который купирует основные клинические проявления заболевания, улучшая качество жизни больных с болезнью Гоше и не оказывая выраженных побочных

эффектов. Имиглюцераза (Церезим) является аналогом *B-D*-глюкозидазы и производится с помощью ДНК-рекомбинантной технологии. Церезим показан для пожизненной заместительной ферментотерапии у больных с подтвержденным диагнозом болезни Гоше [20, 21, 22].

Орфанные заболевания требуют дорогостоящего лечения. На лечение одного ребенка из республиканского бюджета Республики Казахстан в год выделяется 24,2млн тенге, так как одна ампула может стоить 368 тысяч тенге. На сегодняшний день препарат входит в программу дополнительного лекарственного обеспечения и является бесплатным для всех пациентов с болезнью Гоше в Казахстане [22].

**Заключение.** Полиморфизм клинических проявлений и отсутствие патогномичных симптомов препятствуют постановке диагноза на ранних стадиях, а полисистемность поражения маскирует болезнь Гоше под разнообразные заболевания. Наш опыт доказывает, что с больными с дебютом болезни Гоше могут встретиться не только педиатр или врач общей практики, но и любой узкий специалист. Тщательный опрос и внимательный осмотр, пальпация, при необходимости рентгенологическое исследование, исследование миелограммы, КТ, МРТ, характерная клиническая симптоматика помогут заподозрить это довольно редко встречающееся заболевание и своевременно направить ребенка в специализированное отделение. Это представляется возможным при наличии определенной настороженности, знании симптоматики этого заболевания практическими врачами. Несвоевременная диагностика заболевания, обусловлена, на наш взгляд, недостаточным ознакомлением врачей общелечебной сети с данной нозологической формой. Но, в последнее время, отмечена тенденция к росту количества больных, что, по-видимому, связано с улучшением диагностики.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Белогурова М.Б. «Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение болезни Гоше»././Педиатрия и детская хирургия. - №3. - 2010г, с.43-48.
- 2 Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современное состояние вопроса././ Российские Медицинские Вести. - 2008, Том XIII, № 2. - С.51-56.
- 3 Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан РГП «Республиканский центр развития здравоохранения» клинический протокол диагностики и лечения Болезни Гоше от 29 сентября 2016 года
- 4 Давыдова А.В. Лизосомальные болезни накопления: болезнь Гоше././ Сибирский медицинский журнал, 2009, №5. С.9-14.
- 5 Зуб Н. В. « Болезнь Гоше: распространенность, семиотика, качество жизни и клинико-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии»././ автореферат к.м.н. Москва 2010г.
- 6 Гундобина О.С., Комарова Е.В., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.С., Мовсисян В.С. Болезнь Гоше у детей. //Педиатрическая фармакология 2013г том 10 №6 стр. 72-75
- 7 Гундобина О.С., Болезнь Гоше. // ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, г.Москважурнал «Поликлиника» №4 2006 г., стр. 32-36.
- 8 Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis.// Arch PediatrAdolesc Med. 2006;160(6):603-8.
- 9 Koprivica V., Stone D.L., Park J.K., et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 66. № 6. – P.1777-1786.
- 10 Yassin N.A., Muwakkit S.A., Ibrahim A.O., et al. A novel genotype c.1228C>G/c.1448C-1498C (L371V/RecNcil) in a 3-year-old child with type 1 Gaucher disease // J. Appl. Genet. – 2008. – Vol. 49. № 4. – P.421-424.
- 11 Beutler E., Gelbart T., Scott C.R. Hematologically important mutations: Gaucher disease // Blood Cells Mol. Dis. – 2005. – Vol. 35. - № 3. – P.355-364.
- 12 Бейер Е.М., Букина Т.М., Цветкова И.В. Биохимическая и генетическая диагностика болезни Гоше и фенотипическая гетерогенность заболевания // Вopr. мед.химии. – 2000. – № 5. – С.9-12.
- 13 Grabowski G.A. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease // Lancet. – 2008. – Vol. 372. № 9645. – P.1263-1271.
- 14 Niederau C. Gaucher disease. Bremen:UNI-MED; 2006. 84 p.
- 15 Mikosch P., Reed M., Baker R., et al. Changes of bone metabolism in seven patients with Gaucher disease treated consecutively with imiglucerase and miglustat // Calcif. Tissue Int. – 2008. – Vol. 83, № 1. – P.43-54.
- 16 Mikosch P., Reed M., Baker R., et al. Changes of bone metabolism in seven patients with Gaucher disease treated consecutively with imiglucerase and miglustat // Calcif. Tissue Int. – 2008. – Vol. 83, № 1. – P.43-54.
- 17 Saranjam HR, Sidransky E, Levine WZ, Zimran A, Elstein D. Mandibular and dental manifestations of Gaucher disease. Oral Dis. 2012;18:421-429. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01898.
- 18 Guggenbuhl P., Grosbois B., Chalus G. Gaucher disease: review // Joint Bone Spine. – 2008. – Vol. 75. № 2. – P.116-124
- 19 Goker-Alpan O., Schiff mann R., Park J.K., et al. Phenotypic continuum in neuronopathicGaucher disease: an intermediate phenotype between type 2 and type 3 // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 143. № 2. – P.273-276
- 20 Andersson H.C., Charrow J., Kaplan P., et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease // Genet. Med. – 2005. – Vol. 7. № 2. – P.105-110.
- 21 Andersson H.C. Enzyme replacement therapy normalizes growth in pediatric Gaucher disease // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122. – P.1182-1190.
- 22 Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан РГП «Республиканский центр развития здравоохранения» Лекарственный информационно-аналитический центр АСТАНА 2015 «Орфанные препараты и редкие заболевания» Методические рекомендации. Стр. 19-24

**А.А. БАЗАРБАЕВА, Т.В. МАЛКОВА, З.Л. ФАТУЛЛАЕВА**  
*Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті,  
Балалар онкология және гематология курсымен педиатрия кафедрасы*

### **ГОШЕ АУРУЫ БОЙЫНША КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ**

**Түйін:** Гоше ауруы орфанды, В-Д-глюкозида ферментінің лизосомасының бұзылысынан дамидын генетикалық ауру. Уақытында жасалған диагностика әдістермен және патогенетикалық терапияға байланысты, мүгедектіктің алдын алуға болады. Гоше ауруының жалғыз емі ферменталмастырушы терапия болып табылады. Осыған байланысты мына клиникалық жағдайды ұсынамыз, 3 айлық балада генетикалық пен ферментативті әдістер арқылы және миелограммада Гоше жасушаларының анықталуы арқылы ерте диагноз қойылды.

**Түйінді сөздер:** Сирек кездесетін аурулар, Гоше ауруы, гепатоспленомегалия, D-глюкозидаза, имиглюцераза, балалар.

**A.A. BAZARBAEVA, T.V. MALKOVA, Z.L. FATULLAEVA**  
*Kazakh Medical University of Continuing Education,  
Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Oncology and Hematology.*

### **CLINICAL CASE OF PATIENT WITH GAUCHER DISEASE**

**Resume:** Gaucher disease is orphan genetic disease, caused by defect of lysosomal enzyme B-D-glucosidase. Early diagnostics of disease and an order of pathogenetic therapy eliminate disabling symptoms. Enzyme replacement therapy is the only effective method of treatment of Gaucher disease. We present the case of early diagnostics in a child, 3 months, based on detection of Gaucher cells in myelogram, confirmed by genetic and enzymatic methods, timely start of treatment.

**Keywords:** Orphan diseases, Gaucher disease, B-D-glucosidase, imiglucerase, children.