

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки)

УДК 616.411–006.32–07–08(470.46)

DOI 10.17021/2020.15.2.61.68

© Л.В. Заклякова, Б.Н. Левитан, Е.Г. Овсянникова,

Б.А. Шамгунова, И.Ю. Петелина, М.Ю. Болгова,

К.К. Закляков, Л.С. Овсянникова, 2020

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИКА, ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Заклякова Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-621-53-52, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-616-91-85, e-mail: bolev@mail.ru.

Овсянникова Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-284-33-92, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Шамгунова Белла Амановна, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-091-78-95, e-mail: bshamgunova@gmail.com.

Петелина Илона Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-096-68-15, e-mail: piy2008@yandex.ru.

Болгова Мария Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-183-80-29, e-mail: marybolgova@gmail.com.

Закляков Константин Константинович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 1 службы анестезиологии-реанимации, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: 8-927-575-83-83, e-mail: dr_zaklyakov@mail.ru.

Овсянникова Любовь Сергеевна, студентка IV курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-062-00-78, e-mail: llyuba10@gmail.com.

Болезнь Гоше относится к наследственным орфанным ферментопатиям, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поэтому чаще наблюдается у родных братьев и сестер и обусловлена наследственным дефицитом гидролитического фермента – глюкоцереброзидазы. Главным источником накопления глюкоцереброзидов служат эритроциты и лейкоциты, закончившие свой жизненный цикл физиологическим апоптозом в обычных местах фагоцитирования (селезенка, печень, легкие). При расщеплении их липидной оболочки происходит освобождение глюкоцереброзидов. Дефицит фермента глюкоцереброзидазы ведет к накоплению глюкоцереброзидов в клетках системы фагоцитирующих мононуклеаров и образованию специфических клеток Гоше. Проанализированы все диагностированные случаи болезни Гоше в Астраханской области.

Ключевые слова: болезнь Гоше, клиника, диагностика, ферментная заместительная терапия.

GAUCHER DISEASE IN ASTRAKHAN REGION: CLINICAL PICTURE, FEATURES OF MODERN DIAGNOSTICS AND THERAPY

Zaklyakova Lyudmila V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-621-53-52, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Levitan Boleslav N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-616-91-85, e-mail: bolev@mail.ru.

Ovsyannikova Elena G., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-062-00-78, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Shamgunova Bella A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-917-091-78-95, e-mail: bshamgunova@gmail.com.

Petelina Iona Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-096-68-15, piy2008@yandex.ru.

Bolgova Mariya Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-183-80-29, marybolgova@gmail.com.

Zaklyakov Konstantin K., Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-575-83-83, e-mail: dr_zaklyakov@mail.ru.

Ovsyannikova Lyubov S., 4th year medical student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-062-00-78, e-mail: llyuba10@gmail.com.

Gaucher disease belongs to the group of hereditary orphandiseases. The frequency of the Gaucher disease in the general population is 1 : 40 000 – 1 : 70 000. Gaucher disease is a rare autosomal recessive disease, therefore it is more often observed in siblings and is caused by a hereditary deficiency of the hydrolytic enzyme – glucocerebrosidase. Red blood cells and white blood cells, which completed their life cycle with physiological apoptosis in ordinary places of phagocytosis (spleen, liver, lungs), are the sites of accumulation of glucocerebrosides. When their lipid membrane is broken down, glucocerebrosides are released. Deficiency of the glucocerebrosidase enzyme leads to the accumulation of glucocerebroside in the cells of phagocytic mononuclear cells, which leads to the formation of specific Gaucher cells. The article analyzes all diagnosed cases of Gaucher disease in the Astrakhan region.

Key words: *Gaucher disease, clinical features, diagnosis, enzyme replacement therapy.*

Введение. Болезнь Гоше (БГ) – это одна из форм наследственных ферментопатий, входящих в группу лизосомных болезней накопления. Частота заболевания в общей популяции составляет 1 : 40 000 – 1 : 70 000, в популяции евреев-ашкенази встречаемость болезни в 100 раз выше, что клинически доказывает генетическую основу заболевания. Основным патогенетическим механизмом развития БГ является мутация гена GBA (регион q21 на хромосоме 1), кодирующего лизосомный фермент β-D-глюкозидазу (глюкоцеребросидазу). Результатом мутации является выраженное (менее 30 % от нормы до отсутствия) снижение каталитической активности глюкоцеребросидазы [11, 20, 21]. К настоящему времени описано около 500 различных мутаций, из них только 4 (N370S, L444P, 1448C, 1226G) встречаются наиболее часто и составляют 90 % всех мутаций в популяциях пациентов с БГ [9, 22].

В норме глюкоцеребросидаза участвует в обменных процессах всех клеток организма. Отсутствие или снижение активности глюкоцеребросидазы приводят к накоплению в лизосомах макрофагов не утилизируемых липидов и образованию характерных клеток накопления. Эти клетки являются морфологическим маркером заболевания: крупные элементы – от 20 до 100 мкм с небольшим, эксцентрично расположенным ядром и обильной цитоплазмой, имеющие типичный «сморщенный» или полосатый вид. Данные клетки и болезнь носят имя французского врача-дерматолога Филиппа Шарля Эрнеста Гоше, который в 1882 г. описал патогномичные для данного заболевания клетки – макрофаги, накапливающие липиды [9, 11, 12, 17].

Как следствие функциональной перегрузки макрофагов возникают стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, что клинически проявляется гепато- и спленомегалией; инфильтрацией макрофагами легких, почек, головного мозга и указывает на системность поражения органов и тканей. Нарушенная функция макрофагов изменяет регуляцию кроветворения и метаболизма костной ткани, что лежит в основе цитопенического и костно-суставного синдромов. В зависимости от клинического течения БГ (код по МКБ-10: E75.2) выделяют 3 типа заболевания: I тип – не нейропатический (самый частый) [8], II тип – инфантильный или острый нейропатический и III тип – подострый нейропатический [1, 2, 19, 22, 23].

В России 93 % пациентов с БГ являются носителями аллеля N370S. Генотип N370S/ N370S/ ассоциируется только с развитием БГ I типа, аллель N370S обладает протективными свойствами в отношении поражения нервной системы [8, 9, 17, 25]. Одним из ведущих клинических проявлений БГ признана гепатоспленомегалия, в связи с чем необходимо проводить дифференциальную диагностику с циррозом печени, гемобластомами, лимфомой, а также с заболеваниями накопления, в том числе болезнью Нимана-Пика. Необъяснимые гепато- и спленомегалия с наличием цитопенического синдрома, поражения костей требуют исключения БГ [24, 26]. Редкими проявлениями БГ становятся поражение легких (интерстициальный процесс, симптомы легочной гипертензии) и развитие портальной гипертензии. Фактором риска, достоверно связанным с поражением легких и развитием портальной гипертензии, признана предшествующая спленэктомия [6, 7, 9, 18].

БГ I типа встречается как у детей, так и у взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания варьирует от 30 до 40 лет. Спектр клинических проявлений очень широкий – от бессимптомного (10–25 % всех больных) до тяжелого течения [6, 7, 22].

«Золотым стандартом» диагностики заболевания является определение активности кислой β-глюкоцереброзидазы. Достоверность диагноза БГ подтверждает снижение активности этого фермента до уровня 30 % и ниже [13, 16]. Для удаленной диагностики можно использовать высушенную каплю крови на фильтровальной бумаге и отправленную по почте в диагностический центр. Дополнительный биохимический маркер – значительное повышение активности макрофагального фермента (хитотриозидазы) в сыворотке крови. Этот тест используется для контроля успешности терапии БГ. Верифицировать диагноз можно также с помощью молекулярного анализа гена глюкоцереброзидазы: наличие двух мутантных аллелей подтверждает диагноз БГ [3, 8, 9, 11].

Важной вехой в лечении БГ является 1994 год, когда началось применение патогенетической, пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ), до этого лечение было лишь симптоматическим. Препарат ФЗТ используется внутривенно 2 раза в месяц в амбулаторных условиях [4, 5, 9, 13, 14, 15, 16].

Цель: проанализировать случаи болезни Гоше в Астраханской области.

Материалы и методы исследования. Проведен ретро- и проспективный анализ, использован архивный материал по БГ: истории болезней детского и взрослого гематологических отделений, выписки из амбулаторных карт; результаты лабораторной диагностики БГ, выполненные в Медико-генетическом научном Центре г. Москвы (лаборатория наследственных болезней обмена веществ); выписки из ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России. В связи с редкостью заболевания приведены все 6 случаев БГ за 46 лет работы гематологической службы Астраханской области.

Результаты исследования и их обсуждение.

Клинический случай № 1. Первый случай БГ в Астраханской области был диагностирован в 1976 г. в гематологическом отделении ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» Больной З., 1912 г.р. (64 лет) поступил для дифференциальной диагностики и лечения с направительным диагнозом: подозрение на гематологическое заболевание. В клинической картине отмечалось: бледность кожи и слизистых с землистым оттенком; носовые кровотечения; множественные мелкие и крупные спонтанные гематомы на коже; кахексия; выраженные анемия, тромбоцитопения, лейкопения; гигантские, на весь живот размеры печени и селезенки каменистой плотности. В биохимических анализах крови отсутствовали признаки активности печеночного процесса. Патологии легких и костной системы не обнаружено. Следует отметить, что в это время не было современных методов инструментальной диагностики. Больному были выполнены стерильная пункция и трепанобиопсия подвздошной кости (обнаружены клетки Гоше в большом количестве); сканирование печени и селезенки (обнаружен синдром сканирующейся селезенки радиоактивным золотом Au¹⁹⁸, что равнозначно наличию портальной гипертензии); при рентгенографии пищевода и желудка выявлены расширение вен пищевода и кардиального отдела желудка по малой кривизне. Решающими

методами диагностики были прямые пункционные сплено- и гепатоманометрия (давление в селезенке – 245 мм водного столба, в печени – 235 мм водного столба). Патолого-гистологическое заключение: признаков цирроза печени нет, обнаружены клетки Гоше в виде скоплений в синусоидах и диффузно во всех дольках.

Окончательный диагноз: БГ, взрослая форма, I тип, хроническое течение. Гепато- и спленомегалия. Портальная гипертензия. Гиперспленизм. Лечение проводилось симптоматическое. Через 1 год пациент скончался.

В настоящее время на диспансерном учете и лечении с БГ в Астраханской области находятся 5 больных.

Клинический случай № 2. Больной С., 1982 г.р., с первых лет жизни лечился в гематологическом отделении Областной детской клинической больницы г. Астрахани в связи с постоянной анемией, увеличением селезенки и (в меньшей степени) печени. Периодически в анализах крови выявляли мишеневидные эритроциты, гипохромию эритроцитов (цветовой показатель до 0,6), 3–4-кратное повышение ретикулоцитов в периферической крови; в миелограмме – выраженную гиперплазию эритроидного ростка. В возрасте 7 лет пациент был направлен в Гематологический научный центр – ГНЦ (г. Москва). Диагноз гетерозиготной β -талассемии был подтвержден, выполнена спленэктомия. При гистологическом исследовании в удаленной селезенке обнаружены клетки Гоше. Никаких клинических проявлений, характерных для БГ, у больного не зафиксировано. После спленэктомии отмечался положительный эффект: эритроциты составляли $3,22 - 3,7 - 4,77 - 5,16 \times 10^{12}/л$ без гемотрансфузий. Клетки Гоше можно обнаружить и при талассемии, что обусловлено избыточным фагоцитозом эритроцитов, что является источником цереб्रोзида, вероятно, превышающим способность нормального фермента – цереб्रोзидазы – катаболизировать цереб्रोкиды из этих клеток [10]. Через 8 лет после спленэктомии больного стали беспокоить боли в тазобедренных суставах, бедренных костях, которые затрудняли походку. При повторной консультации в ГНЦ в 2007 г. выявлено снижение β -глюкоцереб्रोзидазы в лейкоцитах крови. Установлен диагноз комбинированной наследственной патологии: гетерозиготная β -талассемия. БГ I типа, хроническое течение. Правосторонний коксартроз. Диспластический левосторонний коксартроз II степени. Нарушение функций суставов II степени. Спленэктомия в 1989 г. Хронический вирусный гепатит В. Поражения других органов и систем у больного не зафиксировано. С 2007 г. пациент получал патогенетическую ФЗТ имиглуцеразой по 2 000 ЕД 2 раза в месяц постоянно. На фоне терапии ФЗТ нормализовались размеры печени, прекратились «костные кризы». Пациент, ранее передвигавшийся с помощью костылей, стал ходить самостоятельно, вести активный образ жизни. С 2007 г. у больного не было госпитализаций в связи с БГ. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» в 2010 г. была определена хитотриозидаза – 3 120,0 нмоль/мл/ч (норма до 198,3 нмоль/мл/ч), в 2011 г. – 2 736,0 нмоль/мл/ч, в 2017 г. – 2 160,0 нмоль/мл/ч.

Клинический случай № 3. Больная С., 1976 г.р. (родная сестра больного С. по клиническому случаю № 2). В возрасте пяти лет больная с направительным диагнозом детского гематолога г. Астрахани: БГ I типа, детский вариант, хроническое течение, – была обследована в Институте педиатрии АМН СССР. Диагноз БГ был подтвержден обнаружением клеток Гоше в миелограмме. В тот период ФЗТ еще не применяли. Картина заболевания была полностью идентична с клиническими проявлениями болезни у брата. В 1989 г. больной в ГНЦ был также установлен диагноз гетерозиготной β -талассемии. В связи с гепатоспленомегалией и нарастанием явлений гиперспленизма в 2001 г. выполнена спленэктомия (в удаленной селезенке обнаружены клетки Гоше). Отмечался положительный эффект – уменьшение степени анемии, исчезла зависимость от гемотрансфузий. Увеличения печени и других клинических системных проявлений, характерных для БГ, у пациентки не обнаружено. В 2007 г. (в возрасте 31 год) в связи с появлением умеренных болей в костях больная повторно была направлена в ГНЦ. Установлен (как и родному брату) диагноз комбинированной наследственной патологии: гетерозиготная β -талассемия. БГ I типа, хроническое течение. С 2007 г. больная получает ФЗТ имиглуцеразой в дозе 1 600 ЕД 2 раза в месяц. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» с целью мониторинга терапии у пациентки определяли хитотриозидазу: в 2010 г. – 5 904,0 нмоль/мл/ч (норма 0–198,3 нмоль/мл/ч), в 2011 г. – 4 416,0 нмоль/мл/ч, в 2017 г. – 4 450,0 нмоль/мл/ч. В настоящее время женщина не имеет системных проявлений БГ, трудоспособна.

Клинический случай № 4. Больной Т., 1992 г.р. В возрасте 2 лет отмечались выраженные боли в правом тазобедренном суставе, хромота при ходьбе, выявлены анемия (гемоглобин 90 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты $30 \times 10^9/\text{л}$), гепато- и спленомегалия. Отмечен низкий рост (150 см). В июле 2006 г. выявлено выраженное снижение β -D-глюкозидазы до 1,6 нмоль/мл/час. С этого времени постоянно получает ФЗТ имиглюцеразой в больших дозах: сначала по 3 000 ЕД месяц, с 2010 г. – в дозе 2 600 ЕД в месяц, с 2011 г. – 3 200 ЕД в месяц. Диагноз после 5 лет заместительной терапии: БГ I типа, хроническое течение. Состояние после спленэктомии. Состояние после 5 лет заместительной терапии. Осложнение: поражение костей нижних конечностей (двусторонний деформирующий коксартроз II степени, вальгусная деформация коленных суставов. Спондилопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника). Сопутствующий диагноз: Вторичный нанизм. Гипоплазия правой почки. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» в 2010 г. определена хитотриозидаза – 0,01 нмоль/мл/ч (норма 4,5–198,3 нмоль/мл/ч). Заключение: активность хитотриозидазы аномально низкая, поэтому в дальнейшем сдавать плазму для определения ее активности при контроле лечения нет необходимости. Отмечается эффективность ФЗТ: прекратилось прогрессирование поражения костей, сократилась до нормы увеличенная печень, купировались анемия и тромбоцитопения, отсутствует поражение легких.

Клинический случай № 5. Больная Ш., 2004 г.р. В 2011 г. (в возрасте 7 лет) при удовлетворительном самочувствии в анализе крови была выявлена тромбоцитопения (тромбоциты $94 \times 10^9/\text{л}$). В детском гематологическом отделении Областной детской клинической больницы г. Астрахани обнаружено увеличение печени – на 2 см ниже края реберной дуги и селезенки – на 7 см ниже подреберья. В анализе крови: гемоглобин 113 г/л, тромбоциты $118 \times 10^9/\text{л}$, биохимические анализы без патологии. В миелограмме обнаружены клетки Гоше. В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» 20.04.2011 г. выявлено снижение β -D-глюкозидазы до 1,3 нмоль/мл/час и повышение активности хитотриозидазы до 3 768 нмоль/мл/час. Таким образом, в кратчайшие сроки установлен диагноз: БГ I типа, хроническое течение. В 2011 г. больная начала получать ФЗТ имиглюцеразой в дозе 800 мг 2 раза в месяц. Пациентка регулярно обследуется в этом центре, последняя госпитализация произошла в июне 2018 г., когда была проведена коррекция дозы имиглюцеразы – 2 000 ЕД 1 раз в месяц. Клинической симптоматики БГ не отмечается. Костная система без видимой деформации. Болей в костях, ограничения движений нет. Общий анализ крови без патологии.

Клинический случай № 6. Больная З., 2006 г.р. В 2009 г. впервые появилась генерализованная геморагическая сыпь на туловище, конечностях, лице, а также носовые кровотечения. Госпитализирована в детское гематологическое отделение Областной детской клинической больницы г. Астрахани. Выявлено увеличение печени (выступала на 3,5 см из-под края реберной дуги) и селезенки (выступала на 5,0 см из подреберья). На УЗИ отмечена повышенная плотность данных органов. В анализе крови: гемоглобин 114 г/л, тромбоциты $157 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $5,6 \times 10^9/\text{л}$, нормальная формула крови. Общий анализ мочи, биохимические анализы крови в норме. Патологии сердца, почек, легких, щитовидной железы не обнаружено. С диагнозом: острая тромбоцитопения больная получала иммуноглобулины, агреганты. Терапия оказалась неэффективной, количество тромбоцитов к ноябрю 2009 г. продолжало снижаться до $87 \times 10^9/\text{л}$. В декабре 2009 г. в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» выявлено снижение активности β -D-глюкозидазы до 3,1 нмоль/мл/час, установлен диагноз: БГ I типа, детский вариант. Дополнительно по УЗИ исключена портальная гипертензия. При рентгенологическом исследовании выявлено: левый коленный сустав расположен ниже правого на 2 см. Форма сустава не изменена. Расширены зоны препараторного обызвествления. Колбообразная деформация нижней 1/3 диафизов бедренных костей. Больная с марта 2010 г. получала ФЗТ имиглюцеразой в дозе 600 ЕД (39 ЕД/кг) 1 раз в 14 дней. В настоящее время костная система без видимой деформации, двигательная активность в норме, учится в школе. В общем анализе крови, мочи, биохимических показателях патологии нет. До нормы сократились печень и селезенка. Доза имиглюцеразы в настоящее время составляет 800 ЕД 1 раз в 2 недели.

Обсуждение. Все представленные случаи БГ относятся к I типу, как и в целом по России.

Клинический случай № 1 – образец хронического течения БГ I типа у взрослых, не распознанной до 64 лет жизни больного, запущенности заболевания с редким для него синдромом портальной гипертензии, без ферментной заместительной терапии (которой в то время не существовало), с абсолютно пессимистическим прогнозом.

Клинические случаи № 2 и № 3 – наблюдение БГ у брата и сестры, интересны комбинацией доказанных двух генетических заболеваний: гетерозиготной β -талассемии (с проведенной

спленэктомией) и БГ, диагностированной через 8 лет после спленэктомии, после появления ферментной диагностики данного заболевания. БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу (оба родителя больного ребенка всегда являются гетерозиготными носителями мутированного аллеля. Вероятность развития заболевания у брата или сестры больного составляет 25 %, а вероятность носительства болезни у них – 50 %). ФЗТ, примененная впервые в Астраханской области в 2007 г., оказалась эффективной (сестре в настоящее время 44 года, брату – 38 лет, пациенты ведут активный образ жизни).

Клинический случай № 4 – образец тяжелого поражения костной системы. В возрасте пяти лет у больного диагноз БГ был подтвержден. В связи с гепатоспленомегалией и нарастанием явлений гиперспленизма в 2001 г. выполнена спленэктомия, после чего анемия и тромбоцитопения купировались. ФЗТ с положительным эффектом с 2006 г.

В случаях № 2, 3, 4 спленэктомия была вынужденной мерой в связи с угрозой для жизни из-за тяжелой тромбоцитопении. В настоящее время доказано, что спленэктомия может провоцировать поражение легких и усугублять тяжесть БГ [6].

Случаи № 5, 6 – примеры быстрого применения современного метода диагностики БГ – определения снижения активности β -D-глюкозидазы и незамедлительного начала ФЗТ с хорошим результатом.

Заключение. Приведенные случаи болезни Гоше в Астраханской области, зафиксированные за 46 лет, подчеркивают редкость данной патологии и отражают все вехи диагностики и лечения данной категории пациентов.

В настоящее время диагностика и контроль терапии заболевания значительно упростились за счет лабораторных методов и не требуют инвазивных исследований – биопсии печени и селезенки, сплено- и гепатоманометрии; повторных стерильных пункций и трепанобиопсий. В приведенных примерах показательны доступность ферментативной диагностики (выявление снижения активности β -D-глюкозидазы) и контроля ферментной заместительной терапии (повышение активности хитотриозидазы).

При дифференциальной диагностике спленомегалии неясной этиологии следует помнить, что спленэктомия должна проводиться только после исключения болезни Гоше (определения активности β -D-глюкозидазы), так как диагностическая спленэктомия исключена из протоколов ведения пациентов с болезнью Гоше в связи с возможностью ухудшения течения заболевания.

Все пациенты с болезнью Гоше внесены в Единый регистр России в Центре Гоше в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (г. Москва). Проводимая имиглюцеразой терапия обнаружила безопасность, каких-либо побочных реакций у данных пациентов не отмечено.

В связи с редкостью заболевания необходимо введение образовательных программ для врачей различных специальностей (педиатров, терапевтов, гематологов, пульмонологов, ортопедов, гастроэнтерологов, неврологов). Такой подход поспособствует ранней диагностике и своевременному назначению ферментной заместительной терапии, которая приводит к клинической и лабораторной ремиссии заболевания и позволяет улучшить качество жизни больных с болезнью Гоше.

Список литературы

1. Белогурова, М. Б. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение болезни Гоше / М. Б. Белогурова // Педиатрия и детская хирургия. – 2010. – № 3. – С. 43–48.
2. Бокова, Т. А. Болезнь Гоше : орфанное заболевание в практике педиатра / Т. А. Бокова // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 21–23.
3. Давыдова, А. В. Лизосомальные болезни накопления : болезнь Гоше / А. В. Давыдова // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 9–14.
4. Захарова, Е. А. Современные подходы к лечению болезни Гоше и других лизосомальных болезней накопления / Е. А. Захарова // Редкие болезни в России. – 2014. – № 2. – С. 16.
5. Зуб, Н. В. Болезнь Гоше : распространенность, семиотика, качество жизни и клинико-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Зуб. – М., 2010. – 24 с.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше у взрослых. – М. : Национальное гематологическое общество, 2018. – 28 с.
7. Лукина, Е. А. Болезнь Гоше : современная диагностика и лечение / Е. А. Лукина // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 196–199.
8. Лукина, К. А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. А. Лукина. – М., 2013. – 26 с.
9. Ракович, А. Э. Болезнь Гоше / А. Э. Ракович, Я. С. Татусь, О. А. Даниленко, Д. И. Белохвостик // Молодой ученый. – 2018. – № 14 (200). – С. 147–148.

10. Уиллоуби, М. Детская гематология / М. Уиллоуби. – М. : Медицина, 1981. – 656 с.
11. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше. – М. : Союз педиатров России, 2015. – 16 с.
12. Baris, H. N. Gaucher disease : the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history / H. N. Baris, I. J. Cohen, P. K. Mistry // *Pediatric Endocrinology Reviews*. – 2014. – Vol. 12, № 01. – P. 72–81.
13. Brady, R. O. Gaucher's disease: past, present and future / R. O. Brady // *Bailliere Clin. Haematol.* – 1997. – Vol. 10, № 4. – P. 621–634.
14. Cox, T. M. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments / T. M. Cox // *Biologics*. – 2010. – Vol. 4. – P. 299–313.
15. Dahl, S. V. Evidencebased recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients / S. V. Dahl, L. Poll, M. D. Rocco, G. Ciana, C. Denes, G. Mariani, M. Maas // *Current medical research and opinion*. – 2006. – Vol. 22, № 6. – P. 1045–1064.
16. Fateen, E. Twenty-five years of biochemical diagnosis of Gaucher disease: the Egyptian experience / E. Fateen, Z. Y. Abdallah // *Heliyon*. – 2019. – Vol. 5, № 10. – P. 1–6.
17. Grabowski, G. A. Gaucher disease types 1 and 3 : Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry / G. A. Grabowski, A. Zimran, H. Ida // *American journal of hematology*. – 2015. – Vol. 90. – P. 12–18.
18. Grabowski, G. A. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher disease / G. A. Grabowski // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372, № 9645. – P. 1263–1271.
19. Jmondiak, M. Gaucher disease: pathological mechanism and modern management / M. Jmondiak, A. H. Futerman // *British Journal of Haematology*. – 2005. – Vol. 129, № 2. – P. 178–188.
20. Mehta, A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease / A. Mehta // *European Journal of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 17. – P. 2–5.
21. Nalysnyk, L. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature / L. Nalysnyk, P. Rotella, J. C. Simeone, A. Hamed, N. Weinreb // *Hematology*. – 2017. – Vol. 22, № 2. – P. 65–73.
22. Niederau, C. Gaucher disease / C. Niederau. – Bremen : UNI-MED, 2006. – 84 p.
23. Regenboog, M. Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease / M. Regenboog, A. E. Bohte, I. Somers, O. M. van Delden, M. Maas, C. E. M. Hollak // *Blood Cells Mol. Dis*. – 2016. – Vol. 60. – P. 49–57.
24. Rosenbaum, H. Hemorrhagic aspects of Gaucher disease / H. Rosenbaum // *Rambam Maimonides Medical*. – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 1–5.
25. Taddei, T. H. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients / T. H. Taddei, K. A. Kacena, M. Yang, R. Yang, A. Malhotra, M. Boxer, K. A. Aleck, G. Rennert, G. M. Pastores, P. K. Mistry // *American Journal of Hematology* – 2009. – Vol. 84, № 4. – P. 208–214.
26. Wenstrup, R. J. Skeletal aspects of Gaucher disease : a review / R. J. Wenstrup, M. Roca-Espiau, N. J. Weinreb, B. Bembi // *The British Journal of radiology*. – 2002. – Vol. 75, № 1. – P. 2–12.

References

1. Belogurova M. B. Patogenez, klinicheskaya kartina, diagnostika i lechenie bolezni Goshe [Pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of Gaucher disease]. *Pediatrics and pediatric surgery*, 2010, no. 3, pp. 43–48.
2. Bokova T. A. Bolezn' Goshe: orfannoe zabolevanie v praktike pediatra [Gaucher disease: an orphan disease in pediatrician practice]. *Lechashchiy vrach [Attending doctor]*, 2019, no. 9, pp. 21–23.
3. Davydova A. V. Lizosomal'nye bolezni nakopleniya: bolezni Goshe [Lysosomal storage diseases: Gaucher disease]. *Sibirskiy meditsin'skiy zhurnal [Siberian Medical Journal]*, 2009, no. 5, pp. 9–14.
4. Zakharova E. A. Sovremennye podkhody k lecheniyu bolezni Goshe i drugikh lizosomal'nykh bolezney nakopleniya [Modern approaches to the treatment of Gaucher disease and other lysosomal diseases of accumulation]. *Redkie bolezni v Rossii [Rare diseases in Russia]*, 2014, no. 2, p. 16.
5. Zub N. V. Bolezn' Goshe: rasprostranennost', semiotika, kachestvo zhizni i kliniko-ekonomicheskoe obosnovaniye fermentozamestitel'noy terapii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Gaucher disease: prevalence, semiotics, quality of life and the clinical and economic feasibility of enzyme replacement therapy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2010, 24 p.
6. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Goshe u vzroslykh [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Gaucher disease in adults]. *Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo [National Hematology Society]*. Moscow, 2018, 28 p.
7. Lukina E. A. Bolezn' Goshe: sovremennaya diagnostika i lechenie [Gaucher disease: modern diagnosis and treatment]. *Klinicheskaya onkologematologiya [Clinical Oncohematology]*, 2009, vol. 2, no. 2, pp. 196–199.
8. Lukina K. A. Klinicheskie i molekulyarnye faktory, assotsirovannyye s porazheniem kostno-sustavnoy sistemy pri bolezni Goshe I tipa. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and molecular factors associated with damage to the osteoarticular system in Gaucher disease type I. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2013, 24 p.

9. Rakovich A. E., Tatus' Ya. S., Danilenko O. A., Belokhvostik D. I. Bolezn' Goshe [Gaucher disease]. *Molodoy uchenyy [Young scientist]*, 2018, no. 14 (200), pp. 147–148.
10. Uilloubi M. *Detskaya gematologiya [Pediatric hematology]*. Moscow, Medicina, 1981, 656 p.
11. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s boleznyu Goshe [Federal clinical guidelines for providing medical care to children with Gaucher disease]. *Soyuz pediatrov Rossii [Union of Pediatricians of Russia]*. Moscow, 2016, 19 p.
12. Baris H. N., Cohen J., Mistry P. K. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 2014, vol. 12, no. 01, pp. 72–81.
13. Brady R. O. Gaucher's disease: past, present and future. *Bailliere's Clinical Haematology*, 1997, vol. 10, no. 4, pp. 621–634.
14. Cox T. M. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics*, 2010, vol. 4, pp. 299–313.
15. Dahl S. V., Poll L., Rocco M. D., Ciana G., Denes C., Mariani G., Maas M. Evidencebased recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Current medical research and opinion*, 2006, vol. 22, no. 6, pp. 1045–1064.
16. Fateen E., Abdallah Z. Y. Twenty-five years of biochemical diagnosis of Gaucher disease: the Egyptian experience. *Heliyon*, 2019, vol. 5, no. 10, pp. 1–6.
17. Grabowski G. A., Zimran A., Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *American journal of hematology*, 2015, vol. 90, pp. 12–18.
18. Grabowski G. A. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher disease. *Lancet*, 2008, vol. 372, no. 9645, pp. 1263–1271.
19. Jmondiak M., Futerman A. H. Gaucher disease: pathological mechanism and modern management. *British Journal of Haematology*, 2005, vol. 129, no. 2, pp. 178–188.
20. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *European Journal of Internal Medicine*, 2006, vol. 17, pp. 2–5.
21. Nalysnyk L., Rotella P., Simeone J. C., Hamed A., Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*, 2017, vol. 22, no. 2, pp. 65–73.
22. Niederau C. Gaucher disease. *Bremen, UNI-MED*, 2006, 84 p.
23. Regenboog M., Bohte A. E., Somers I., Delden O. M., Maas M., Hollak C. E M. Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis*, 2016, vol. 60, pp. 49–57.
24. Rosenbaum H. Hemorrhagic aspects of Gaucher disease. *Rambam Maimonides Medical*, 2014, vol. 5, no. 4, pp. 1–5.
25. Taddei T. H., Kacena K. A., Yang M., Yang R., Malhotra A., Boxer M., Aleck K. A., Rennert G., Pastores G. M., Mistry P. K. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *American Journal of Hematology*, 2009, vol. 84, no. 4, pp. 208–214.
26. Wenstrup R. J., Roca-Espiau M., Weinreb N. J., Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *The British Journal of radiology*, 2002, vol. 75, no. 1, pp. 2–12.