

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ МАНИФЕСТАЦИИ СИМПТОМОВ БОЛЕЗНИ ГОШЕ И ОТВЕТА НА ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ У БЛИЗКОРОДСТВЕННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Евгения Валерьевна Сосновская

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

Консультативно-диагностическая поликлиника Окружной клинической больницы, Ханты-Мансийск, Россия

evg-sosnovskaya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6121-3240>

Аннотация. Цель – обозначить вариабельность манифестации клинических симптомов болезни Гоше и ответа на ферментозаместительную терапию на примере клинических случаев у близкородственных пациентов.

Материалы и методы. Проведено сравнение гематологических, гастроэнтерологических, неврологических и ортопедических проявлений болезни Гоше у двух пациентов: пациента мужского пола (постановка диагноза в возрасте 9 лет) и пациента женского пола (постановка диагноза в 21 год). Пациенты являются близкими родственниками (родные брат и сестра). **Результаты.** На момент постановки диагноза как у взрослой пациентки, так и у ребенка наблюдалась гепатоспленомегалия с преобладанием спленомегалии. Оба пациента имели изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, при этом у пациента наблюдалось укорочение конечностей, резкая деформация грудной клетки и брюшной полости, а взрослая пациентка имела деформацию бедренных костей по типу колб Эрленмейера. На момент постановки диагноза гематологические изменения были наиболее выражены у пациента детского возраста. Полученные данные свидетельствуют о значимой вариабельности проявлений симптомов болезни Гоше, при этом наличие у пациента гепатоспленомегалии, тромбоцитопении и ряда ортопедических изменений является весомым поводом для орфанной настроженности с дальнейшим проведением диагностических исследований для раннего выявления болезни Гоше.

Ключевые слова: болезнь Гоше, детский возраст, задержка роста и развития, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, деформация суставов по типу колб Эрленмейера, ферментозаместительная терапия

Шифр специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

3.3.3. Патологическая физиология.

Для цитирования: Сосновская Е. В. Вариабельность манифестации симптомов болезни Гоше и ответа на ферментозаместительную терапию на примере клинических случаев у близкородственных пациентов // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 1 (51). С. 73–79. DOI 10.34822/2304-9448-2022-1-73-79.

ВВЕДЕНИЕ

Лизосомы – это органеллы клетки, занимающие около 5 % всего внутриклеточного объема и имеющие различный размер и форму. Лизосомы ограничены мембраной и содержат внутри кислые гидролазы [1]. Последние играют одну из ключевых ролей в реализации основной функции лизосом – деградации биологических макромолекул (как эндогенных, так и экзогенных для организма) [1]. Любое нарушение функционирования лизосом ведет к изменениям в процессе разрушения макромолекул с последующим нарушением работы клеток, а также мультисистемным поражениям [2].

Лизосомальные болезни накопления – это группа наследственных заболеваний, вызванных либо нарушением функции лизосомального фермента, либо изменением в строении мембранных белков, отвечающих за интернализацию (проникновение) молекул внутрь клеток, и рядом других нарушений. В результате возникает рециркулирование макромолекул как

внутри клетки, так и между клеток, что проявляется патологическим накоплением неразрушенного субстрата в лизосомах [3].

Мутация в конкретном гене приводит к синтезу мутировавшего лизосомального белка. Большинство патологических белков разрушаются в эндоплазматическом ретикулуме. Низкий уровень специфического фермента/белка или присутствие нефункционального фермента/белка в лизосомах вызывает кумуляцию неразложившегося субстрата [4–5]. Накопление субстрата в лизосомах и дало название группе заболеваний – лизосомные болезни накопления (ЛБН).

Клинически все они являются хроническими мультисистемными состояниями, которые имеют разные фенотипы в зависимости от типа накопленного субстрата, места и уровня накопления. Как следствие, они характеризуются различной ассоциацией висцеральных, офтальмологических, гематологических, скелетных и неврологических проявлений [6].

Болезнь Гоше (БГ) названа в честь первооткрывателя Филиппа Гоше, который в 1882 г. описал клинические проявления в виде массивной спленомегалии у пациента без лейкемии, а также макрофаги со скоплениями липидов в цитоплазме, являющиеся патогномичным признаком заболевания и называемые клетками Гоше. Болезнь Гоше – редкое аутосомное рецессивное генетическое заболевание, вызванное мутациями в гене GBA1, локализованном на хромосоме 1 (1q21). Мутация приводит к заметному снижению активности лизосомального фермента глюкоцереброзидазы (также называемой глюкозилцерамидазой, или кислой β -глюкозидазой), которая гидролизует глюкозилцерамид до церамида и глюкозы [7]. Дефицит фермента ведет к накоплению глюкозилцерамида и других сфинголипидов в макрофагах, преимущественно в печени, селезенке, костном мозге, остеокластах и головном мозге. Последующая стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов проявляются гепато- и спленомегалией; нарушение физиологических функций макрофагов, в том числе регуляции кроветворения и метаболизма костной ткани, предположительно, лежит в основе цитопенического синдрома и поражения костно-суставной системы [7].

Болезнь Гоше, в зависимости от вовлечения центральной нервной системы, клинически делится на три типа [8].

Болезнь Гоше типа 1 (БГ1), как правило, характеризуется отсутствием неврологической симптоматики, является наиболее распространенной формой заболевания (приблизительно 90–95 % случаев в Европе и Северной Америке). Клинические проявления варьируются от бессимптомных на протяжении всей жизни до форм с ранним началом в детстве, поэтому заболевание может быть диагностировано в любом возрасте [8].

У пациентов с БГ1 спленомегалия наблюдается более чем в 90 % случаев, селезенка может весить до нескольких килограммов, что проявляется болью в животе или увеличением живота в объеме. Это может быть единственным проявлением заболевания [8]. В 60–80 % случаев отмечается гепатомегалия, хотя развитие фиброза и последующего цирроза встречается редко [8]. Очаговые поражения селезенки и/или печени встречаются у 40 % пациентов с БГ1 и называются гошеромы. Данные образования имеют различные визуальные характеристики, что обуславливает трудности дифференциации с фокальной узловой гиперплазией, гемангиомой, лимфомой и гепатоцеллюлярной карциномой с использованием ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [9]. Наиболее частыми изменениями в гемограмме при болезни БГ1 являются тромбоцитопения и анемия средней степени тяжести. Тромбоцитопения (количество тром-

VARIABILITY IN MANIFESTATION OF GAUCHER DISEASE SYMPTOMS AND THAT OF A RESPONSE TO ENZYME REPLACEMENT THERAPY BASED ON CLINICAL CASES OF CLOSELY RELATED PATIENTS

Evgeniya V. Sosnovskaya

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

Consultative and Diagnostic Outpatient Clinic, District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

evg-sosnovskaya@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6121-3240>

Abstract. The study aims to specify the variability in manifestation of Gaucher disease clinical symptoms and that of a response to enzyme replacement therapy based on clinical cases of closely related patients. **Materials and methods.** Hematological, gastroenterological, neurological and orthopedic manifestations of Gaucher disease were compared in two patients: a male patient (diagnosed at 9 years old), and a female patient (diagnosed at 21 years old), being close relatives (a whole blood brother and a sister). **Results.** At diagnosis, both the adult female patient and the child had hepatosplenomegaly with splenomegaly predominating. Both patients had changes in the musculoskeletal system. In addition to the above, the boy had shortening of limbs as well as deformity of chest and abdomen unlike the adult patient, who had femurs deformity of Erlenmeyer flask type. At diagnosis, hematological changes were more severe in the child patient. The obtained data indicate that there is a significant variability in manifestation of symptoms of Gaucher disease. The fact that there is hepatosplenomegaly, thrombocytopenia and a number of orthopedic changes in a patient should become a valid reason to suspect an orphan disease and to carry out further diagnostic tests for Gaucher disease.

Keywords: Gaucher disease, childhood, growth and developmental delay, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, joint deformity of Erlenmeyer flask type, enzyme replacement therapy

Code: 3.1.18. Internal Diseases.

3.3.3. Pathophysiology.

For citation: Sosnovskaya E. V. Variability in Manifestation of Gaucher Disease Symptoms and That of a Response to Enzyme Replacement Therapy Based on Clinical Cases of Closely Related Patients // Vestnik SurGU. Medicina. 2022. No. 1 (51). P. 73–79. DOI 10.34822/2304-9448-2022-1-73-79.

боцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$) имеет место у 60–90 % пациентов с БГ1 и проявляется носовыми кровотечениями, меннорагиями и др. Анемия встречается реже (до 40 %), сопровождается усталостью и слабостью [10].

У пациентов с БГ1 имеет место вовлеченность скелетной системы, характеризующаяся инфильтрацией костного мозга клетками Гоше с сопутствующей остеопенией и выраженным поражением бедренных и большеберцовых костей нижних конечностей. Осознание того факта, что скелетно-мышечные симптомы могут быть не только при ревматологических заболеваниях, но и при болезни Гоше, позволит избежать необоснованной терапии [11].

Болезнь Гоше типа 2 (БГ2) – нейропатический тип болезни. Наиболее частые ее проявления: неспособность смотреть вверх или вниз (45 %), аномально медленное отслеживание объекта (43 %), сходящееся косоглазие (36 %), атаксия (15–20 %), судорожные припадки (16 %) [20]. Данный тип болезни Гоше, протекающий с тяжелейшими поражениями центральной нервной системы, возникает в возрасте до 1 года и заканчивается гибелью пациента в возрасте до 2 лет [12].

Болезнь Гоше типа 3 (БГ3) также называется ювенильной или подострой неврологической формой, проявляющейся висцеральными симптомами, описанными для БГ1, обычно сочетающимися с глазодвигательным неврологическим поражением, которое в большинстве случаев проявляется в возрасте до 20 лет. Фенотипы БГ1 и БГ3 очень разнородны, особенно в отношении неврологического поражения. У одних пациентов возникает умеренное системное поражение с горизонтальной офтальмоплегией как единственный неврологический симптом, тогда как у других встречаются более тяжелые формы с различными неврологическими признаками, включая прогрессирующую миоклоническую эпилепсию (16 %), мозжечковую атаксию или спастичность (20–50 %), а в некоторых случаях – деменцию [12].

На сегодняшний день описано более 300 мутаций в гене GBA. Доказана прямая корреляция между видом мутации и фенотипом (клиническими проявлениями) [13].

За последние несколько десятилетий был достигнут огромный прогресс в понимании молекулярной основы ЛБН. Теперь совершенно ясно, что накопление субстрата запускает серию вторичных клеточных эффектов, которые в конечном итоге приводят к гибели или повреждению клеток. Каждая ступень в цепи патогенетических реакций представляет собой потенциальную мишень для лечения. В настоящее время терапия лизосомных болезней накопления включает ферментную заместительную терапию (ФЗТ), трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и фармакологическую терапию шаперонами [2].

Ферментная заместительная терапия основана на принципе доставки дефицитного фермента в клетки, особенно в клетки Гоше. В настоящее время накоплен опыт использования препаратов велаглуцеразы альфа, имиглуцеразы и талиглуцеразы альфа в качестве ферментозаместительной терапии. Доказано, что ФЗТ эффективно купирует большинство гематологических проявлений, нормализуя показатели периферической крови уже после 12–24 месяцев применения, уменьшает объем печени и селезенки, а также улучшает некоторые аспекты заболевания костей у пациентов с БГ [14–15].

Цель – обозначить вариабельность манифестации клинической симптоматики болезни Гоше и ответа на ферментозаместительную терапию на примере клинических случаев у близкородственных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Бюджетном учреждении Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница» (г. Ханты-Мансийск) наблюдаются два пациента разного возраста с редким орфанным заболеванием – болезнью Гоше (мужчина, 19 лет; женщина, 31 год). Пациенту мужского пола диагноз установлен в 9 лет, а пациентке – в 21 год. В качестве критериев оценки симптомов болезни Гоше выбраны гепатоспленомегалия, изменения в гематологических, неврологических и ортопедических параметрах.

Публикация данного материала согласована с администрацией медицинской организации. На оказание медицинской помощи было получено информированное согласие пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический случай 1. Пациент мужского пола, диагноз «болезнь Гоше» был поставлен в 9 лет. Первые признаки появились уже в возрасте до 3 лет: анемия, тромбоцитопения, по результатам УЗИ была диагностирована спленомегалия. С 6 лет стал заметно отставать от сверстников в физическом развитии. С 9 лет стали обращать внимание на заметное увеличение живота, появилась одышка при нагрузке, боли в животе. Поводом для обращения к педиатру в возрасте 9 лет стало увеличение живота в объеме, боль в животе, появлении зуда в области пальцев рук.

При осмотре: рост – 120 см, вес – 24 кг, окружность груди – 69 см, физическое развитие гипосоматическое, резко дисгармоничное. Живот значительно увеличен в размерах, участвует в акте дыхания. Пальпация затруднена за счет выраженного увеличения селезенки. Печень по краю реберной дуги. Пузырные симптомы отрицательные. Селезенка достигает гребня подвздошной кости, занимает почти всю область живота. Стул обычного цвета и запаха, без патологических примесей, ежедневный, оформленный.

При анализе периферической крови диагностирована лейкопения до $3,29 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения – $59 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 92 г/л, эритроциты – $3,88 \times 10^{12}/\text{л}$ (табл. 1).

Предварительными диагнозами были: Пурпура и другие геморрагические состояния. Тромбоцитопения неуточненная (D69.6). Спленомегалия, не классифицированная в других рубриках (R16.1). Лейкоз неуточненного клеточного типа. Острый лейкоз неуточненного клеточного типа (C95.0).

По миелограмме был выставлен диагноз: Болезнь Гоше, сужение гранулоцитарного ростка и мегакариоцитарного ростка, незначительное увеличение бластных клеток (до 3,5–4 %, в норме – 0–2,2 %).

В биохимическом анализе крови были повышены значения аспаратаминотрансферазы (АСТ) – 54 ЕД/л, щелочной фосфатазы – 189 ЕД/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 321 ЕД/л (табл. 2).

При проведении УЗИ диагностировалась гепатоспленомегалия с умеренным увеличением краниокаудального размера печени, умеренным диффузным повышением эхогенности печени. Желчный пузырь структурно не изменен. Спленомегалия без структур-

ных изменений. Присутствовали признаки мезаденита (лимфоузлы брыжейки тонкой и толстой кишки размерами до 23–11,5 мм, гипоехогенные, однородные).

Осмотр невролога выявил признаки диспластических изменений с укорочением конечностей, резкой деформацией грудной клетки и брюшной полости из-за увеличения селезенки. Диагностировалась дизартрия.

По результатам исследования пунктата костного мозга на основании выявления патогномоничных клеток Гоше в миелограмме пациенту был поставлен предварительный диагноз «болезнь Гоше». В Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей Минздрава России с использованием «сухого пятна» крови методами биохимической диагностики были определены активности следующих ферментов: D-глюкозидазы – 0,6 нмоль/мг/ч (норма 4,7–18,6 нмоль/мг/ч) и хитотриозидазы – 19 488 нмоль/мг/ч (норма 5,5–198,3 нмоль/мг/ч), что позволило подтвердить диагноз.

Пациенту была назначена ФЗТ препаратом имиглюцераза в дозе 60 ед/кг в/в, капельно, медленно 1 раз в 14 дней, постоянно.

Через 8 месяцев введения констатировалось увеличение количества тромбоцитов до $116,4 \times 10^9/\text{л}$. Изменения со стороны нервной системы (церебрас- тения, дизартрия сочетанного генеза) сохранялись. В контакт пациент вступал редко, по настроению. Речь была однотипная, имелись затруднения звукопроизношения.

Через год применения ФЗТ показатели гемограммы были в норме. Телосложение пациента оставалось астеничным, рост – 134 см, вес – 26 кг (возраст – 10 лет), дисгармоничное развитие было обусловлено низкорослостью. Признаки гепатоспленомегалии сохранялись: селезенка +6,0 см, печень из-под края

реберной дуги на 1,5 см по срединно-ключичной линии.

Через 2 года введения ферментозаместительного препарата у пациента улучшилась речь, звукопроизношение, дизартрия сохранялась, пациент стал не такой замкнутый, более подвижный, больше и чаще стал общаться с одноклассниками и взрослыми, посещал школу (обучение на дому), уменьшились размеры печени и селезенки, улучшилось общее самочувствие, уменьшились боли в суставах при ходьбе по ступенькам (проживание на 6-м этаже, лифт в доме отсутствует), физическое развитие гармоничное, в анализе крови тромбоциты стабильно на нижней границе нормы ($116,4 \times 10^9/\text{л}$). Пациент за лето подрос на 3–4 см.

Через 5 лет введения препарата положительная динамика сохранялась, улучшилось общее состояние, нервно-психическое развитие. При оценке костного возраста выявлены изменения на рентгенограмме кистей, обнаружено отставание костного возраста на 2 года. При денситометрии минеральная плотность костей не снижена. По данным ультразвукового исследования сохранялись признаки гепатоспленомегалии, диффузного паренхиматозного процесса в печени и селезенке, вторичных изменений поджелудочной железы. С учетом клинических проявлений, объективного статуса, весо-ростовых изменений пациенту было рекомендовано повышение дозы ферментозаместительного препарата.

На протяжении 9 лет применения ФЗТ сохранялась положительная динамика в показателях гемограммы с увеличением гемоглобина, тромбоцитов до нормальных физиологических значений (табл. 1). Неврологический статус пациента также нормализовался, и при осмотре после 9 лет ФЗТ патологических изменений обнаружено не было. При этом по результатам УЗИ признаки гепатоспленомегалии сохранялись.

Таблица 1

Значения показателей периферической крови у пациента до и после начала ферментозаместительной терапии

Параметр	Ед. изм.	Норма:	До начала лечения	2 года ФЗТ	7 лет ФЗТ	9 лет ФЗТ
НЬ	г/л	137,0–175,0	88,0	119,0	121,0	142,0
СОЭ	мм/ч	1,0–10,0	28,0	10,0	5,0	6,0
Лейкоциты	$10^9/\text{л}$	4,0–10,8	2,7	4,8	5,7	3,8
Эритроциты	$10^{12}/\text{л}$	4,0–5,9	3,5	4,3	4,3	4,8
Тромбоциты (аппарат)	$10^9/\text{л}$	130,0–500,0	74,0	95,0	91,0	104,0
Тромбоциты (микроскопия)	$10^9/\text{л}$	130,0–500,0	73,9	162,0	164,0	164,0
Гематокрит	%	40,0–48,0	26,8	34,7	34,5	41,2

Следует отметить, что незначительные изменения ряда печеночных ферментов (АСТ – 54 ЕД/л, щелочной фосфатазы – 189 ЕД/л) на фоне ФЗТ нормализовались (табл. 2).

Таким образом, у данного пациента в течение долгого времени наблюдались гепатоспленомегалии, тромбоцитопения, анемия и выраженная задержка физического и психического развития. Все вышеперечисленные признаки являются основными и ведущими

симптомами редкого орфанного заболевания – болезни Гоше. В первоначальных диагнозах фигурировали злокачественные лимфопролиферативные заболевания, что явилось основанием для взятия пунктата костного мозга, в результате чего и был поставлен предварительный диагноз «болезнь Гоше». Знание доктором первичного звена симптомов болезни Гоше позволило бы избежать травматичной процедуры пункции и сразу провести диагностику методом «сухого пятна» крови.

Значения биохимических показателей крови у пациента до и после начала ферментозаместительной терапии

Параметр	Ед. изм.	Норма:	До начала терапии	1,5 года ФЗТ	7 лет ФЗТ	9 лет ФЗТ
АЛТ	U/L	0,0–50,0	14,8	14,7	17,9	21,2
АСТ	U/L	0,0–50,0	54,0	31,1	40,2	30,0
ЛДГ	U/l	0,0–378,0	321,0	221,8	180,2	174,0
Общий билирубин	мкмоль/л	5,0–21,0	6,0	11,8	14,4	15,4
Холестерин	ммоль/л	3,63–5,2	2,7	-	2,9	3,5
Щелочная фосфатаза	IU/L	30,0–120,0	189,0	-	137,2	106,0

Назначение пациенту патогенетической ФЗТ позволило добиться значительных улучшений параметров периферической крови, физического и психического развития ребенка.

Клинический случай 2. Пациентка 31 год. На момент постановки диагноза «болезнь Гоше» у родного брата пациентке исполнился 21 год, на наличие орфанного заболевания ранее не обследовалась. На протяжении трех лет она отмечала слабость, сонливость, а в течение последних 6 месяцев – появление и нарастание болезненности в области крупных суставов. При осмотре: живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см, селезенка пальпируется, нижний полюс из-под края реберной дуги на 6–7 см.

В гемограмме на момент обращения все показатели находились в пределах физиологических значений, за исключением тромбоцитов – $88 \times 10^9/\text{л}$ (микроскопия – $120 \times 10^9/\text{л}$) и повышение СОЭ до 21 мм/ч. В биохимическом анализе крови обращал на себя внимание высокий показатель общего билирубина (36,7 мкмоль/л) и общего белка (82,8 г/л).

Во время УЗИ обнаружены признаки гепатоспленомегалии, портальной гипертензии: V.portae – 12,0 мм, селезенка увеличена – 195×85 мм (при норме 110×45 мм), структура однородная, изоэхогенная. Селе-

зеночная вена расширена на уровне тела поджелудочной железы до 10 мм, на уровне ворот селезенки – до 13 мм.

Неврологический статус без патологии, синдром вегетативной дистонии, субкомпенсация (G90.8). На МРТ бедренных костей и тазобедренных суставов выявлена диффузная гомогенная инфильтрация костного мозга диафизов и метафизов бедренных костей (3 зоны) без перехода на эпифизы. Дистальные отделы бедренных костей умеренно деформированы по типу колб Эрленмейера с истончением коркового слоя. Структура костной ткани бедренных костей достаточно однородна. Выявленные изменения соответствовали наблюдаемым при болезни Гоше.

Диагноз болезни Гоше был подтвержден энзимодиагностикой: бета-D-глюкозидаза – 1,2 нмоль/мг/ч (норма 4,7–18,7 нмоль/мг/ч); хитотриозидаза – 11 808 нмоль/мг/ч (норма 4,5–198,0 нмоль/мг/ч).

Пациентке была назначена ферментозаместительная терапия.

При анализе показателей периферической крови тромбоцитопения была скорректирована уже к 8-му месяцу введения ФЗТ, все показатели гемограммы находились в пределах физиологических значений на протяжении 9 лет введения ферментозаместительного препарата (табл. 3).

Таблица 3

Значения биохимических показателей крови у пациента до и после начала ферментозаместительной терапии

Параметр	Ед. изм.	Норма	До начала лечения	2 года ФЗТ	7 лет ФЗТ	9 лет ФЗТ
Нб	г/л	137,0–175,0	121,0	125,0	120,0	126,0
СОЭ	мм/ч	1,0–10,0	21,0	10,0	13,0	19,0
Лейкоциты	$10^9/\text{л}$	4,0–10,8	6,5	6,0	5,3	7,9
Эритроциты	$10^{12}/\text{л}$	4,0–5,9	3,8	3,9	3,8	3,8
Тромбоциты (аппарат)	$10^9/\text{л}$	130,0–500,0	88,0	106,0	95,0	145,0
Тромбоциты (микроскопия)	$10^9/\text{л}$	130,0–500,0	120,0	183,0	156,0	-
Гематокрит	%	40,0–48,0	36,3	35,6	34,5	36,6

Через 2 года применения ФЗТ наблюдалась печень нормального размера, толщина левой доли – 62 мм (норма до 50 мм), косой вертикальный размер правой доли – 104 мм. Контур ровный. Печеночные углы выражены. Структура однородная, изоэхогенная. Сосудистый рисунок выражен. Редкие холангиоэктазии. Внутривенные желчные протоки не расширены. Холедох – 4 мм, V. portae – 7 мм. Брюшная аорта – 16 мм, стенки ровные, кровоток магистральный. Селезенка увеличена – 110 × 55 мм. Структура однородная. Селезенка изоэхогенная. Селезеночная вена не расширена. По данным УЗИ определяются признаки хронического холангита. Спленомегалия.

Через 9 лет незначительные признаки гепатоспленомегалии у пациентки сохранялись.

Таким образом, у пациентки при первичном обращении единственными жалобами были слабость и боли в ногах. При детальном осмотре была выявлена гепатоспленомегалия, тромбоцитопения и анемия, как и у ее брата. При этом подозрение на болезнь Гоше возникло вследствие установления аналогичного диагноза у брата, что подчеркивает необходимость орфанной настороженности у врачей первичного звена.

Назначение пациентке патогенетической ферментозаместительной терапии компенсировало тромбоцитопению, анемию и, как следствие, общее самочувствие пациентки улучшилось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болезнь Гоше является генетически обусловленной болезнью накопления, связанной с недостаточностью фермента глюкоцереброзидазы [2–3]. Снижение или отсутствие ферментативной активности ведет к накоплению патологического субстрата и нарушению работы тропных органов (селезенки, печени, костного мозга) с последующими клиническими проявлениями гепатоспленомегалии, панцитопении, а также множественными переломами. Часто болезнь Гоше маскируется под диагнозами «криптогенный цирроз» и «идиопатическая тромбоцитопения» [7].

Введение ферментозаместительного препарата нормализует показатели периферической крови, уменьшает гепатоспленомегалию и улучшает другие аспекты заболевания у пациентов с болезнью Гоше [14–15].

На момент постановки диагноза «Нарушения обмена сфинголипидов и другие болезни накопления липидов, болезнь Гоше» (E75.5) как у взрослой пациентки, так и у пациента 9 лет наблюдалась гепатоспленомегалия с преобладанием спленомегалии. Оба

пациента имели изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, при этом у брата наблюдалось укорочение конечностей, резкая деформация грудной клетки и брюшной полости, а у сестры – деформация бедренных костей по типу колб Эрленмейера. На момент постановки диагноза гематологические изменения в виде лейкопении до $3,29 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопении ($59 \times 10^9/\text{л}$) и анемии (гемоглобин – 92 г/л) были наиболее выражены у брата в сравнении с сестрой, у которой единственным изменением в гемограмме было снижение тромбоцитов – $78 \times 10^9/\text{л}$ (при микроскопии – $113 \times 10^9/\text{л}$). Также было значимо изменено неврологическое состояние ребенка, у которого наряду с дисгармоничным развитием наблюдалась дизартрия. Неврологические изменения у взрослой пациентки были неспецифичными и носили характер утомляемости, слабости. Полученные данные свидетельствуют о значимой вариативности проявления симптомов болезни Гоше. Возможно, наличие данных о типе мутации в гене у данных пациентов позволило бы объяснить значимые отличия в возрасте манифестации заболевания и клинической симптоматике.

Таким образом, наличие родственной связи с пациентом, имевшим достаточно раннюю манифестацию симптомов и установление диагноза «болезнь Гоше» в возрасте 9 лет, позволило заподозрить данное заболевание у близкого родственника в более зрелом возрасте 21 год. В дальнейшем, в ходе проведения семейного скрининга, этот диагноз был подтвержден у сестры. При этом обращает на себя внимание наличие неспецифичной симптоматики у пациентки (тромбоцитопения при отсутствии анемии и лейкопении, жалобы на боли в костях, слабость), которая не позволила поставить точный диагноз в более раннем возрасте. Данный пример демонстрирует необходимость проявления орфанной настороженности как врачами-терапевтами, так и педиатрами с дальнейшим проведением диагностических исследований (ферментная и генетическая диагностика) с целью раннего выявления болезни Гоше при наличии у пациента таких признаков, как тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, выявление очаговых образований в печени и селезенке, а также ряда ортопедических изменений («колба Эрленмейера») [7].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Luzio J. P., Pryor P. R., Bright N. A. Lysosomes: Fusion and Function // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007. Vol. 8, Is. 8. P. 622–632.
2. Solomon M., Muro S. Lysosomal Enzyme Replacement Therapies: Historical Development, Clinical Outcomes, and Future Perspectives // *Ad Drug Deliv Rev.* 2017. Vol. 118. P. 109–134.
3. Futerman A. H., van Meer G. The Cell Biology of Lysosomal Storage Disorders // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004. Vol. 5, Is. 7. P. 554–565.
4. Dardis A., Buratti E. Impact, Characterization, and Rescue of Pre-mRNA Splicing Mutations in Lysosomal Storage Disorders // *Genes (Basel).* 2018. Vol. 9, Is. 2. P. 73.

REFERENCES

1. Luzio J. P., Pryor P. R., Bright N. A. Lysosomes: Fusion and Function // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007. Vol. 8, Is. 8. P. 622–632.
2. Solomon M., Muro S. Lysosomal Enzyme Replacement Therapies: Historical Development, Clinical Outcomes, and Future Perspectives // *Ad Drug Deliv Rev.* 2017. Vol. 118. P. 109–134.
3. Futerman A. H., van Meer G. The Cell Biology of Lysosomal Storage Disorders // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004. Vol. 5, Is. 7. P. 554–565.
4. Dardis A., Buratti E. Impact, Characterization, and Rescue of Pre-mRNA Splicing Mutations in Lysosomal Storage Disorders // *Genes (Basel).* 2018. Vol. 9, Is. 2. P. 73.

5. Pastores G. M., Hughes D. A. Non-Neuronopathic Lysosomal Storage Disorders: Disease Spectrum and Treatments // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 29, Is. 2. P. 173–182.
6. Hoffmann B., Mayatepek E. Neurological Manifestations in Lysosomal Storage Disorders – From Pathology to First Therapeutic Possibilities // *Neuropediatrics.* 2005. Vol. 36, Is. 5. P. 285–289.
7. Лукина Е. А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение // *Клиническая онкогематология.* 2009. № 2. С. 196–199. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezn-goshe-sovremennaya-diagnostika-i-lechenie> (дата обращения: 20.12.2021).
8. Stirnemann J., Vigan M., Hamroun D. et al. The French Gaucher's Disease Registry: Clinical Characteristics, Complications and Treatment of 562 Patients // *Orphanet J Rare Dis.* 2012. Vol. 7. P. 77.
9. Regenboog M., Bohte A. E., Somers I. et al. Imaging Characteristics of Focal Splenic and Hepatic Lesions in Type 1 Gaucher Disease // *Blood Cell Mol Dis.* 2016. Vol. 60. P. 49–57.
10. Rosenbaum H. Hemorrhagic Aspects of Gaucher Disease // *Rambam Maimonides Med J.* 2014. Vol. 5, Is. 4. P. e0039. DOI 10.5041/RMMJ.10173.
11. Aldenhoven M., Sakkars R. J., Boelens J., de Koning T. J., Wulffraat N. M. Musculoskeletal Manifestations of Lysosomal Storage Disorders // *Ann Rheum Dis.* 2009. Vol. 68, Is. 11. P. 1659–1665. DOI 10.1136/ard.2008.095315.
12. Tylki-Szymańska A., Vellodi A., El-Beshlawy A., Cole J. A., Kolodny E. Neuronopathic Gaucher Disease: Demographic and Clinical Features of 131 Patients Enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry // *J Inherit Metab Dis.* 2010. Vol. 33, Is. 4. P. 339–346. DOI 10.1007/s10545-009-9009-6.
13. Hruska K. S., LaMarca M. E., Scott C. R., Sidransky E. Gaucher Disease: Mutation and Polymorphism Spectrum in the Glucocerebrosidase Gene (GBA) // *Hum Mutat.* 2008. Vol. 29, Is. 5. P. 567–583.
14. Weinreb N. J., Charrow J., Andersson H. C. et al. Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in 1028 Patients with Type 1 Gaucher Disease after 2 to 5 Years of Treatment: A Report from the Gaucher Registry // *Am J Med.* 2002. Vol. 113, Is. 2. P. 112–119.
15. Morris J. L. Velaglucerase Alfa for the Management of Type 1 Gaucher Disease // *Clin Ther.* 2012. Vol. 34, Is. 2. P. 259–271. DOI 10.1016/j.clinthera.2011.12.017.
5. Pastores G. M., Hughes D. A. Non-Neuronopathic Lysosomal Storage Disorders: Disease Spectrum and Treatments // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 29, Is. 2. P. 173–182.
6. Hoffmann B., Mayatepek E. Neurological Manifestations in Lysosomal Storage Disorders – From Pathology to First Therapeutic Possibilities // *Neuropediatrics.* 2005. Vol. 36, Is. 5. P. 285–289.
7. Lukina E. A. Gaucher Disease: Up-to-Date Diagnostics and Treatment // *Clinical Oncohematology.* 2009. No. 2. P. 196–199. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolezn-goshe-sovremennaya-diagnostika-i-lechenie> (accessed: 20.12.2021). (In Russian).
8. Stirnemann J., Vigan M., Hamroun D. et al. The French Gaucher's Disease Registry: Clinical Characteristics, Complications and Treatment of 562 Patients // *Orphanet J Rare Dis.* 2012. Vol. 7. P. 77.
9. Regenboog M., Bohte A. E., Somers I. et al. Imaging Characteristics of Focal Splenic and Hepatic Lesions in Type 1 Gaucher Disease // *Blood Cell Mol Dis.* 2016. Vol. 60. P. 49–57.
10. Rosenbaum H. Hemorrhagic Aspects of Gaucher Disease // *Rambam Maimonides Med J.* 2014. Vol. 5, Is. 4. P. e0039. DOI 10.5041/RMMJ.10173.
11. Aldenhoven M., Sakkars R. J., Boelens J., de Koning T. J., Wulffraat N. M. Musculoskeletal Manifestations of Lysosomal Storage Disorders // *Ann Rheum Dis.* 2009. Vol. 68, Is. 11. P. 1659–1665. DOI 10.1136/ard.2008.095315.
12. Tylki-Szymańska A., Vellodi A., El-Beshlawy A., Cole J. A., Kolodny E. Neuronopathic Gaucher Disease: Demographic and Clinical Features of 131 Patients Enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry // *J Inherit Metab Dis.* 2010. Vol. 33, Is. 4. P. 339–346. DOI 10.1007/s10545-009-9009-6.
13. Hruska K. S., LaMarca M. E., Scott C. R., Sidransky E. Gaucher Disease: Mutation and Polymorphism Spectrum in the Glucocerebrosidase Gene (GBA) // *Hum Mutat.* 2008. Vol. 29, Is. 5. P. 567–583.
14. Weinreb N. J., Charrow J., Andersson H. C. et al. Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in 1028 Patients with Type 1 Gaucher Disease after 2 to 5 Years of Treatment: A Report from the Gaucher Registry // *Am J Med.* 2002. Vol. 113, Is. 2. P. 112–119.
15. Morris J. L. Velaglucerase Alfa for the Management of Type 1 Gaucher Disease // *Clin Ther.* 2012. Vol. 34, Is. 2. P. 259–271. DOI 10.1016/j.clinthera.2011.12.017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ**Е. В. Сосновская** – кандидат медицинских наук, врач высшей категории.**INFORMATION ABOUT THE AUTHOR****E. V. Sosnovskaya** – Candidate of Sciences (Medicine), Board Certified Physician.