

УДК: 616.411-006.32

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ БОЛЕЗНИ ГОШЕ (случай из практики)

Б.И. Френкель¹, Л.Т. Фиясь¹, О.П. Чайковская²

1 - Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 - Отделение гематологии

УЗ «Гродненская областная клиническая больница»

В статье приводится случай болезни Гоше у жительницы Гродненской области. Это наследственное заболевание считается достаточно редким. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Основное звено патогенеза данного заболевания: недостаточное количество в организме фермента β-глюкоцереброзидазы; приводит к тому, что в лизосомах клеток накапливается глюкоцереброзид. Клинические проявления заболевания – поражение костей и центральной нервной системы, гепатоспленомегалия, анемия, нейтропения и тромбоцитопения.

Ключевые слова: болезнь Гоше, глюкоцереброзидаза, ферментозаместительная терапия (ФЗТ), спленэктомия.

A case of Caucher disease in a Grodno Province resident is described. This hereditary disease is considered to be rather rare. The autosomal recessive disorder is characterized by defective function of the catabolic enzyme β-glucocerebrosidase, leading to an accumulation of its substrate, glucocerebroside, especalli histiocytes in the spleen, lymph nodes, and bone marrow. Clinical signs and symptoms include neurologic disfunctions, hepatosplenomegaly, anemia, neutropenia, and thrombocytopenia.

Key words: Caucher disease, glucocerebrosidase, FST, splenectomy.

Введение

Болезнь Гоше (БГ) – (код по МКБ-10 – Г75 – нарушение обмена глюкоцереброзидов) – наиболее часто встречающаяся лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Причиной заболевания являются мутации гена, ответственного за синтез фермента β-глюкоцереброзидазы, присутствующего в лизосомах всех типов тканей и участвующего в гидролитическом расщеплении глюкозилцеребромида на глюкозу и керамид. Врожденная недостаточность этого фермента приводит к накоплению глюкозилцерамида в клетках ретикулоэндотелиальной системы, которые получили название «клетки Гоше». Разрушенные клетки Гоше накапливаются преимущественно в селезенке, печени и костном мозге. Клинически это проявляется гепатоспленомегалией, гематологическими нарушениями и поражением костей скелета, развивается болевой синдром, повышение ломкости костей, приводящие в последующем к инвалидизации. Описаны 3 типа БГ: I тип (взрослый или хронический) – ненейропатическая форма; II тип (инфантильный) – острая нейропатическая форма; III тип (ювенильный) – хроническая нейропатическая форма.

Впервые заболевание описал французский врач Филипп Чарльз Эрнест Гоше в 1882 г. Ученый описал картину заболевания умершей женщины, которая с детства имела необъяснимую спленомегалию, страдала тяжелыми кровотечениями, анемией и различными инфекциями [2]. В 1905 г. доктор N.E. Brill подробно описал картину заболевания и ввел понятие «болезнь Гоше». В 1959 г. доказан аутосомно-рецессивный тип наследования и описан хронический нейропатический вариант болезни. В 1965 г. выявлен метаболический дефект, лежащий в основе БГ – дефицит фермента (β-глюкоцереброзидазы). В 1991 г. в США из человеческой плаценты получен препарат «Цередазе». В 1994 г. синтезирован препарат «Церезим» – продукт рекомбинантной ДНК-технологии, аналог человеческой β-глюкоцереброзидазы. В журнале

«Здравоохранение» № 3, 2011, опубликована статья Е.С. Лапотеновой, посвященная болезни Гоше [1].

Эпидемиология

Болезни Гоше могут быть подвержены лица любой этнической группы или расы. Заболевание одинаково часто встречается как среди женщин, так и мужчин. Заболеваемость составляет 1 случай на 40000-60000 населения, что составляет менее 10000 больных в мире. Среди евреев ашкенази БГ встречается чаще (1 случай на 450-500 человек).

Варианты БГ с первичным поражением ЦНС наблюдаются у 5-10% пациентов в большинстве стран. Количество больных с нейропатической формой превалирует среди населения Северной Швеции, Польши и палестинских арабов.

Согласно рекомендациям Американского общества клинических онкологов (ASCO, 2002), лечение взрослых пациентов с БГ должно быть начато при поражении костей, за исключением легкой остеопении или наличии 2-х из следующих симптомов:

- снижение концентрации гемоглобина менее 115 г/л у женщин и менее 125 г/л у мужчин;
- снижение количества тромбоцитов менее 120·10⁹/л;
- увеличение объема печени более чем в 1,25 раза от нормы;
- увеличение размеров селезенки более чем в 5 раз от нормы;
- ранее проведенная спленэктомия.

Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) также показана при ухудшении качества жизни, при возникновении нарушений сна, аппетита и депрессии. Дозу препарата подбирают индивидуально для каждого больного с учетом стандартной схемы лечения: 30 ЕД на 1 кг массы тела, в виде 2-часовой инфузии 1 раз в 2 недели. При поражении костей и у пациентов с высоким риском его развития доза церезима должна составлять не менее 60 ЕД/кг.

Мониторинг терапии должен включать:

- физикальный осмотр каждые 6 мес.;
- клинический и биохимический анализы крови каждые 3 мес.;
- УЗИ органов брюшной полости каждые 6 мес.;
- анализ состояния скелета (МРТ, денситометрия) ежегодно;
- неврологический осмотр и оценку двигательных функций глазных яблок каждые 3-6 мес.

Приводим наше клиническое наблюдение. Пациентка Я.Л.И., этническая белоруска, 1967 г.р., проживающая в Мостовском р-не, наблюдается в УЗ «ГОКБ» с октября 2010 г. Больной считает себя с 1995 г., когда впервые появилось чувство тяжести в левом подреберье, клинически определялось увеличение в размерах селезенки. В связи со спленомегалией, снижением уровня тромбоцитов до $100,0 \times 10^9/\text{л}$, в отделении онко-2 УЗ «ГОКБ» 13.10.2010 г. произведена спленэктомия. При гистологическом исследовании удаленной селезенки у пациентки выявлена болезнь Гоше. Диагноз болезни Гоше подтвержден в молекулярно-генетическом центре «Мать и дитя» г. Минска.

Данные обследования в онко-2 отделении:

Общий анализ крови от 13.10.2010 г.: эр – $2,67 \times 10^{12}/\text{л}$, Пв – 86 г/л, гематокрит – 0,24 МСV – 91 фл, МСН – 32,4 пг, Л – $10,9 \times 10^9/\text{л}$, тр – $127,0 \times 10^9/\text{л}$

Общий анализ мочи 8.10.2010 г.: плотность 1030, белок, сахар – отр., лейкоциты и эритроциты – отсутствуют.

Анализ кала на скрытую кровь – отр.

Группа крови А(II), резус – положительный.

БАК 12.10.2010 г.: общий белок – 57 г/л, мочевины – 8,4 ммоль/л, креатинин – 94 мкмоль/л, билирубин – 10,2 мкмоль/л, АСТ – 78 ед/л, АЛТ – 72 ед/л, натрий – 143 ммоль/л, калий – 4,29 ммоль/л, β_2 -микроглобулин – 1799,7 мг/л, ЛДГ – 385 ед/л.

Гемостазиограмма 12.10.2010 г.: АЧТВ – 27,9 сек., протромбиновое время – 13,9 сек., протромбиновый индекс – 0,89%, МНО – 1,15, фибриноген – 1,4 г/л.

МСКТ-исследование органов брюшной полости № 3065 от 6.10.2010 г. проводилось от уровня Th-8 до L-4 позвонков. Размеры печени несколько увеличены. Нижний край выступает из-под реберной дуги. Контур ровный, четкий. Структура однородная, плотность – 50-60 ед. Х. Желчные протоки не расширены. Желчный пузырь отсутствует (удален). Селезенка обычной формы, увеличенных размеров: $86 \times 134 \times 177$ мм, контур ровный, четкий, структура и плотность паренхимы не изменены. Поджелудочная железа не увеличена; ширина головки 30 мм, тела 20 мм, хвоста 23 мм. Плотность не изменена, структура паренхимы однородная. Панкреатический проток не расширен. Паранкреатическая клетчатка без особенностей. Надпочечники обычной U-образной формы, толщина ножек до 5 мм. Положение, форма и размеры почек не изменены, контур их ровный, четкий, паренхима с обеих сторон сохранена по толщине и плотности. ЧЛС не расширена. Паранефральная клетчатка без особенностей. Лимфатические узлы парааортально ниже уровня почечных сосудов сечением до 10-13 мм. Свободная жидкость в брюшной полости не обнаружена. Костно-деструктивные изменения на уровне исследования не выявлены.

На уровне шейного отдела позвоночника от 0 до С7 костно-деструктивные изменения не выявлены; губчатая структура остеопорозная. Тело С5 с краевым остеофитом передне-нижнего угла. Шейный лордоз выпрямлен. Высота дисков на уровне исследования сохранена без признаков протрузии в спинно-мозговой канал (СМК). Область невральных каналов свободна. Конгру-

энтность в С1-С2 сегменте не нарушена. Во всех сегментах от уровня С2-С3 имеется смещение верхних позвонков кпереди на 1-2 мм вследствие нестабильности. СМК не сужен: на уровне С2 сагиттальный размер 18 мм, С4 – 16 мм, С7 – 13 мм. Паравerteбральные мягкие ткани не изменены. Дополнительно слева в 1-м реберно-позвоночном сегменте имеется сужение суставной щели с гиподенсивными очагами разрыхления в суставных концах.

Заключение: КТ-картина спленомегалии, забрюшинной лимфаденопатии. Изменения со стороны шейного отдела позвоночника обусловлены дегенеративно-дистрофическими изменениями в виде остеопороза, остеохондроза, нестабильности в вышеуказанных сегментах. Деформирующий артроз 1-го реберно-позвоночного сустава слева.

С 22.02.2011 г. по 2.03.2011 г. находилась на стационарном лечении в гематологическом отделении для взрослых в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» г. Гомеля.

Клинический диагноз основной: Болезнь Гоше, тип 1. Сопутствующий диагноз: вертеброгенная цервикокраниалгия, стойкий болевой синдром. Гипотонусная дисфония. Хронический катаральный ларингит.

Данные проведенного диагностического обследования:

ОАК 22.02.2011: СОЭ – 21 мм/час, Л – $5,8 \times 10^9/\text{л}$, эр – $3,72 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв – 119 г/л, тр – $340 \times 10^9/\text{л}$, реет – 22%, п – 3%, с – 52,5, л – 33,5, м – 9, эоз – 0,5, баз – 0,5, СОЭ – 21 мм/час.

ОАМ 23.02.2010: с/ж, рН – кислая, прозрачная, уд. вес – 1019, белок, сахар – отр., Л – 0-1 в п/зрения, соли – ураты густо в иоле зрения.

БАК 22.02.2011: АЛТ – 27 ед/л, АСТ – 30 ед/л, билирубин – 16,7 ммоль/л, мочевины – 38 ммоль/л, кальций – 2,25 ммоль/л, глюкоза – 5,1 ммоль/л, креатинин – 48 ммоль/л, общий белок – 82 г/л, натрий – 136 ммоль/л, калий – 3,97 ммоль/л, хлор – 103 ммоль/л, ЛДГ – 331 ед/л, мочевины – 0,14 ммоль/л.

Коагулограмма 22.02.2011: АЧТВ – 30,7 сек., протромбиновый индекс – 0,7 сек., фибриноген – 2,44 г/л, тромбиновое время – 16,8 сек, МНО – 1,28

ЭКГ 23.02.2011: ритм синусовый, ЧСС – 73 уд/мин, горизонтальное положение ЭОС. Единичная правожелудочковая экстрасистола.

Рентгенография шейного отдела позвоночника 22.02.2011: на рентгенограмме шейного отдела позвоночника в 2-х проекциях отмечается незначительное снижение высоты дисков на уровне С4-С6, выпрямление шейного лордоза. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Начальные признаки остеохондроза, спондилеза.

МРТ поясничного отдела позвоночника 28.02.2011: костно-деструктивных изменений не выявлено. Соотношение позвонков правильное, лордоз сохранен. Сагиттальный размер позвоночного канала 16 мм, сужен. Высота и гидрофильность позвонков не снижена. Спинной мозг на уровне исследования не изменен, видны множественные увеличенные лимфоузлы 1-1,5 см парааортально.

УЗИ сердца 23.02.2011. Заключение: недостаточность митрального клапана 2 степени, трикуспидального 1-2 степени. Проплапс митрального клапана 1 степени с незначительной регургитацией. Ложные хорды левого желудочка. Признаки атеросклероза аорты. Кальциноз митрального, аортального и трикуспидального клапанов. Сочетанный митральный порок с преобладанием недо-

статочности. Камеры сердца не расширены. Глобальная сократимость миокарда не нарушена. Диастолическая дисфункция левого желудочка. Сократительная способность миокарда не нарушена. Зон гипо- и акинеза не выявлено. Дилатация левого предсердия. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Аномальная хорда левого желудочка. Признаки незначительной легочной гипертензии.

УЗИ органов брюшной полости, почек и щитовидной железы 25.02.2011 г. Желчный пузырь отсутствует (удален). Желчные протоки не расширены, дополнительные образования не выявлены. Печень: размеры правой доли: КВР – 14.5 см, ПЗР – 12.6 см. Левая доля: ПЗР – 7.4 см, ККР – 9.2 см. Структура паренхимы однородна, эхогенность нормальная. Очаговые образования не определяются. Сосудистый рисунок сохранен. Воротная вена 1.2 см. Брюшная аорта 1.6 см. Нижняя полая вена 1.6 см. Поджелудочная железа не увеличена. Контур ровный, четкий. Эхоструктура однородная, эхогенность в норме. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка удалена. Определяется несколько увеличенных паравертебральных и парааортальных лимфоузлов размерами 1.5 см. Положение и размеры почек в пределах нормы. Эхогенность паренхимы нормальная, эхоструктура однородная. ЧЛС не расширена. Надпочечники не визуализируются. Щитовидная железа: размеры правой доли – 2.2×2.1×5.3 см,

размеры левой доли – 1.9×2.0×5.1 см, размеры перешейка – 0.3 см, объем щитовидной железы – 21.01 см³, увеличение объема на 7,85%. Эхогенность нормальная, структура неоднородная. В среднем отделе слева определяется образование с жидкостным компонентом 0.8 см. В обеих долях коллоидные микрокисты 0.3 см. Заключение: эхографические признаки смешанного зоба, состояние после холецистэктомии, спленэктомии.

Проводилось лечение: пирасетам, мидокалм, нимесулид. Рекомендовано после выписки наблюдение гематолога и невролога по месту жительства. Продолжить лечение, назначенное неврологом. Пациентка наблюдается гематологом и неврологом областной поликлиники г. Гродно. В настоящее время клинических и лабораторных данных за прогрессирование основного заболевания нет. ФЗТ не требуется.

Таким образом, болезнь Гоше ставит перед обществом ряд серьезных финансовых и этических проблем.

Литература

1. Лапотенова, Е.С. Болезнь Гоше: патогенез, клиника, диагностика и лечение / Е.С. Лапотенова // Здоровоохранение. – 2011 – № 3 – С. 38-44.
2. Gaucer, P.C.E. De l'epethelioma primitive de la rate hypertrophic idiopathique de la rate sans lucemie. Le doctorat en medicine. – Paris, 1882.

Поступила 28.06.2011