

ник, Н. В. Козакевич, А. А. Козловский; под общ. ред. В. А. Мельника. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — 32 с.

3. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — М.: Практика, 1999. — 459 с.

4. Квек, О. В. Комплексная оценка физического развития мальчиков школьного возраста в условиях промышленного города / О. В. Квек, Б. В. Засорин, В. М. Боев // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 74–76.

5. Мельник, В. А. Антропометрическая характеристика детей и подростков г. Гомеля в постчернобыльский период / В. А. Мельник,

Э. М. Заика, Н. И. Штаненко // Христианство и медицина: II Белорусско-Американская науч.-практ. конф. врачей, посв. 18-летию катастрофы на ЧАЭС: сб. рецензир. ст. — Гомель: Гомель-Амарелло, 2004. — С. 10–12.

6. Саливон, И. И. Количесивенный подход к определению типов телосложения у школьников / И. И. Саливон, Н. И. Полина. — Минск: Техно-принт, 2003. — 40 с.

7. Тегако, Л. И. Конституция, индивидуальность, здоровье и характер человека / Л. И. Тегако. — Минск, 2010. — 159 с.

Поступила 17.11.2014

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК 616.–056.7+616.36–002.2

### ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ГОШЕ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

*Е. И. Романова, Е. Л. Красавцев*

Гомельский государственный медицинский университет

Представлен случай редкого генетического заболевания — болезни Гоше на фоне хронического вирусного гепатита С. Приводится информация о патогенезе, классификации и вариантах клинического течения и алгоритме диагностики болезни Гоше.

Ключевые слова: болезнь Гоше, глюкозилцереброзидоз, хронический вирусный гепатит С, алгоритм диагностики.

### THE DIAGNOSIS OF GAUCHER DISEASE ASSOCIATED WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

*E. I. Romanova, E. L. Krasavtsev*

Gomel State Medical University

The work presents a case of the rare genetic disorder — Gaucher disease — associated with chronic hepatitis C, and describes its pathogenesis, classification, variants of the clinical course and the diagnostic algorithm.

Key words: Gaucher disease, glucocerebroside, chronic viral hepatitis C, diagnostic algorithm.

Болезнь Гоше (глюкозилцерамидный липидоз) — это аутосомно-рецессивная наследственная болезнь, является самой распространенной из лизосомных болезней накопления. Развивается в результате недостаточности фермента глюкоцереброзидазы, что приводит к накоплению глюкоцереброзида во многих тканях, включая селезенку, печень, почки, легкие, мозг и костный мозг. Заболевание названо в честь французского врача Филиппа Гоше, который первым описал его в 1882 г. Частота встречаемости — 1 на 40 тыс. человек, среди евреев-ашкинази — 1 на 450 человек [1].

#### *Причины возникновения болезни Гоше*

Каждый человек наследует от родителей мутацию гена, ответственного за синтез соответствующего фермента со всеми ее особенностями: половину генов отца и половину — матери. Каждый родитель передает ребенку один ген со всеми его особенностями, а степень по-

ражения и выраженности болезни зависит от соотношения между этим двумя генами [2]. У здорового человека существует теоретическая вероятность наследования пораженного гена, поскольку каждый человек наследует от родителей ген глюкоцереброзида. Следовательно, ребенок может наследовать пораженный или здоровый ген. В случае наследования пораженного гена возникает мутация фермента, но этого недостаточно для проявления болезни. Только в том случае, когда оба наследуемых гена оказываются пораженными, можно говорить о диагнозе болезни Гоше. В случае, когда ребенок наследует от родителей лишь один пораженный ген, он будет считаться носителем гена, но не больным и, соответственно, может передать этот наследственный признак своим потомкам. Если один из родителей носит один мутированный ген, а другой не является носителем этого гена, их дети будут здоровыми с точки зрения проявле-

ния заболевания, но при каждой беременности существует 50 % вероятность того, что ребенок окажется носителем заболевания. Если один из родителей болен (то есть является носителем двух пораженных генов), а другой — здоров, все дети, рожденные в этом браке, будут здоровы с точки зрения проявления клинических признаков, но все они будут носителями заболевания. В случае, когда оба родителя являются носителями заболевания, вероятность появления на свет больного ребенка в каждой беременности составляет 25 %, ребенка-носителя заболевания — 50 % и здорового ребенка — 25 %.

Мутация гена, ведущая к болезни Гоше, очевидно, способствовала эволюционному отбору лиц с этим дефектом, что обусловило распространенность этой мутации в одной из этнических групп (среди евреев-ашкинази).

#### **Патогенез**

Болезнь Гоше — наследственная болезнь, обусловленная накоплением глюкоцереброзида в клетках ретикулоэндотелиальной системы. Метаболическим дефектом является дефицит лизосомного фермента бета-глюкоцереброзидазы, который участвует в расщеплении сложного липидо-глюкоцереброзида, входящего в состав мембран клеточных элементов. В результате апоптоза эритроцитов и гранулоцитов крови глюкоцереброзида поглощаются макрофагами и расщепляются на глюкозу и церамид. В случае недостаточности бета-D-глюкоцереброзидазы не происходит полного расщепления на две составляющие части. Поэтому цереброзида накапливаются в макрофагах и таким образом получают так называемые клетки Гоше — то есть нагруженные, нефункционально способные клетки, которые являются для организма больного не только балластом, но и новым образованием, которое требует выработки новых антигенов, а в последствии и образования новых антител. Накопление глюкоцереброзидов в макрофагах приводит к вторичным изменениям функций макрофагов и, в первую очередь, к снижению иммунологической активности, что и подтверждается исследованием цитокинов [3].

Разнообразие форм болезни Гоше обусловлено гетерогенностью мутаций гена бета-гликозидазы. Нарушение нормальных физиологических процессов происходит из-за накопления липидов в остеокластах и замещении инфильтратами клеток Гоше нормальных элементов костного мозга. Несмотря на увеличение печени и ее дисфункцию, случаи тяжелой печеночной недостаточности встречаются редко. Чаще наблюдается относительная портальная гипертензия как следствие фиброза.

#### **Клиника болезни Гоше**

Клиника болезни Гоше полиморфна, в некоторых случаях возникают затруднения с ее

диагностикой из-за нечетко выраженных или ослабленных симптомов. Клиническая картина заболевания представлена тремя типами [1, 4, 7].

Тип I (доброкачественный) болезни Гоше (нейронопатического типа) встречается с частотой 1/50000, наиболее часто — среди ашкеназских евреев. При типе I нервная система не участвует в накоплении липидов, поэтому его относят больше к гематологическому течению болезни. В первую очередь происходит увеличение многих паренхиматозных органов, на первом месте среди них — селезенка, а затем наблюдаются визуальные деформации со стороны костей. Гораздо чаще этот тип заболевания прогрессирует среди взрослых. Изменения в селезенке могут привести к анемии и проявлениям усталости, слабости, бледности кожных покровов. Проявление симптомов начинается в детстве или во взрослом возрасте и включает гепатоспленомегалию с развитием синдрома гиперспленизма. Возможны спонтанные переломы. Хотя мозг и нервная система при этом типе не повреждаются, могут быть нарушения в легких и почках. Больные страдают от частых гематом, вызванных тромбоцитопенией, характерна выраженная астенизация на фоне прогрессирующей анемии. Больные могут доживать до взрослого возраста.

Тип II (младенческий, злокачественная форма процесса) представляет собой острую нейронопатическую инфантильную форму. Средний возраст начала заболевания 3–5 месяцев. Неврологические осложнения (тяжелые судорожные приступы, гипертонус, апноэ, выраженная задержка умственного развития) проявляются к 6 месяцам. Частота встречаемости 1/100000, этнической предрасположенности не имеет. Симптомы включают: гепатоспленомегалию, прогрессирующее повреждение мозга, нарушенную моторику глаз, судороги, ригидность конечностей, больные дети плохо сосут и глотают. В данном случае очень рано появляются характерные неврологические симптомы, при которых повреждаются ствольные клетки мозга, что становится причиной летального исхода у детей в возрасте от одного года до двух лет.

Тип III болезни Гоше — это ювенильная форма течения болезни с подострым нейровисцеральным типом. Он может начинаться как в детстве, так и у взрослых с частотой встречаемости 1/100000. У большинства характеризуется медленным прогрессированием и умеренностью неврологических симптомов. В начале патологического процесса развивается спленомегалия и умственная отсталость, при которой поражаются пирамидные и экстрапирамидные системы головного мозга. Этот тип отличается вариабельностью висцеральных и неврологических нарушений. Первым

неврологическим признаком является, как правило, окуломоторная апраксия, расстройство глазодвигательных функций. По мере прогрессирования заболевания присоединяется атаксия, мышечный гипертонус и слабоумие. Наряду с гепатоспленомегалией в патологический процесс вовлекаются и другие органы и системы. Спленомегалия безболезненная и обычно выявляется случайно. Больные доживают до подросткового и взрослого (зрелого) возраста. По течению он менее злокачествен, чем тип II.

Болезнь Гоше имеет основные изменения в виде поражения костного мозга, селезенки, лимфатических узлов и печени, встречается церебральная форма В паренхиматозных органах находится большое содержание клеток Гоше. В коре головного мозга наблюдаются диффузные изменения, иногда участки некроза. При обследовании больных отмечается резко увеличенные селезенка и печень, а иногда и лимфатические узлы. На лице, кистях рук, склерах и слизистых оболочках может наблюдаться специфическая пигментация желто-коричневой окраски. Накопление липидов в костном мозге приводит к остеопорозу позвонков, бедренных костей, к спонтанным переломам, анемии, тромбоцитопении и лейкопении. При острой форме болезни Гоше выявляется гепатоспленомегалия с увеличенными висцеральными лимфатическими узлами. Больные, как правило, жалуются на боли в костях, характерные деформации и частые переломы костей. В пожилом возрасте хорошо прослеживаются выраженные симптомы атероматоза сосудов одновременно с повышенной холестеринемией. Также наблюдались потеря аппетита; увеличение селезенки и (или) печени может оказывать давление на желудок, и у больных с болезнью Гоше появляется чувство тяжести после приема пищи. В ряде случаев заболевание может привести к нарушениям функций печени. Изменения в селезенке могут привести к анемии и проявлениям усталости, слабости, бледности кожных покровов. Возможно проявление симптомов тромбоцитопении, что в свою очередь приводит к частым кровотечениям из носа, появлению гематом без видимой причины, кровоточивости десен и прочим гематологическим проявлениям. Нередки случаи патологических переломов не как следствие травмы или вследствие легкой травмы, не располагающей к переломам, а также артродез голеностопного сустава. Среди больных детей наблюдаются нарушения роста. Важно отметить, что внешние проявления заболевания и более специфические симптомы неоднозначны и отличаются у разных больных, что затрудняет процесс диагностики. Одна из главных причин инвалидизации при I и III типе болезни Гоше — поражение костной ткани.

Таким образом, основными симптомами болезни Гоше являются [2, 5]:

- безболезненная гепатомегалия и выраженная спленомегалия;
- гиперспленизм, панцитопения;
- формирование цирроза печени с преобладанием портальной гипертензии;
- сильные боли в суставах и костях (чаще страдают тазобедренные и коленные суставы);
- неврологическая симптоматика;
- остеопороз;
- желто-коричневая пигментация кожи;
- при типе II — судороги, гипертонус, умственная отсталость, апноэ;
- при типе III — подергивание мышц, судороги, деменция, апраксия глазных мышц.

#### **Диагностика**

Диагноз устанавливают по обнаружению специфических клеток Гоше (лимфоцитоподобное ядро, эксцентрично расположенное, и очень широкая светлая цитоплазма с чуть приметной циркулярной исчерченностью) в пунктате селезенки или в костном мозге. Диагноз болезни Гоше может быть установлен в любом возрасте. Как правило, чаще всего с этой болезнью встречаются педиатры. Дифференциальная диагностика проводится с другими лизосомными болезнями накопления: болезнь Ниманна-Пика, болезнь Вольмана, GM1-ганглиозидоз; с другими наследственными болезнями обмена: гликогеноз, талассемия, гемофилия, хроническая гранулематозная болезнь; с другими заболеваниями: остеомиелит, костный туберкулез, вирусный гепатит, онкологические заболевания крови.

Предлагается алгоритм диагностики болезни Гоше [6]:

1. Сбор анамнеза.
2. Клинический осмотр.
3. Общий анализ крови.
4. Биохимический анализ крови.
5. УЗИ органов брюшной полости (по возможности, проведение фиброэластографии).
6. Рентгенограммы трубчатых костей и тазобедренных суставов.
7. Денситометрия.
8. Консультация психоневролога.
9. Консультация окулиста.
10. Консультация генетика: молекулярно-генетическое исследование ДНК (выявление генетических мутаций).
11. Миелограмма.
12. Пункция селезенки.

#### **Лечение**

В настоящее время с целью ферментозаместительной терапии болезни Гоше показано назначение препарата имиглюцераза [1, 6]. В стандартных случаях пациентам с болезнью Гоше I типа, у которых нет поражения костей, назначается имиглюцераза в дозе 30 ед/кг 1 раз

в 2 недели, при наличии костной патологии - в дозе 60 ед/кг 1 раз в 2 недели.

Современная диагностика и назначение патогенетической терапии исключает проявление инвалидизирующих симптомов болезни, что может привести к полной реабилитации больных с этой тяжелой патологией.

Приводим описание клинического случая диагностики болезни Гоше на фоне течения хронического вирусного гепатита С.

Пациентка С., 1979 г. р. попала в поле зрения детского гастроэнтеролога в возрасте 13 лет с диагнозом: «Хронический активный гепатит, хронический гастрит, дуоденогастральный рефлюкс». Учитывая наличие у пациентки гепатоспленомегалии, выявляющейся объективными методами исследования, наличие гипербилирубинемии (билирубин общий — 39,6 мкмоль/л, прямой билирубин — 37,4 мкмоль/л, не прямой билирубин — 2,2 мкмоль/л), гиперферментемии в пределах минимальной биохимической активности (АлАТ — 1,05 ммоль/л, АсАТ — 0,52 ммоль/л), повышение тимоловой пробы до высоких показателей (19,1 Ед), было рекомендовано ее дообследование в объеме, возможном на данном этапе наблюдения: маркеры вирусных гепатитов, скинтиграфия печени, биопсия печени, консультация иммунолога, мониторинг биохимических показателей.

**Результаты дообследования:**

- ИФА (маркеры вирусных гепатитов): HBsAg — отрицательный, анти-HCV tot — положительный;

- скинтиграфия печени и селезенки: печень значительно увеличена в объеме, выступает из-за края реберной дуги на 5 см, распределение РФП диффузное, неравномерное. Селезенка значительно увеличена — 19/8,5 см, РФП накапливает в большом количестве.

**Заключение:** выраженные диффузные изменения в паренхиме печени. Картина соответствует хроническому гепатиту с переходом в цирроз;

- заключение биопсии печени: картина биоптата может соответствовать хроническому персистирующему гепатиту;

- консультация иммунолога: иммунодефицитное состояние клеточного звена.

После проведенного дообследования пациентка С. была направлена на консультацию инфекциониста, осмотрена консилиумом, которым выставлен диагноз на основе представленных исследований: «Хронический вирусный гепатит С с минимальной биохимической активностью».

Пациентке назначена противовирусная терапия в объеме, обозначенном протоколами, действующими на момент назначения: монотерапия «стандартным» интерфероном (интрон А в дозе 3 млн ЕД через день в течение 6 месяцев). На момент старта противовирусной терапии сохра-

нялась минимальная биохимическая активность (билирубин общий — 28,64 мкмоль/л, тимоловая проба — 20,1 Ед, АлАТ — 0,82 ммоль/л). Результатом противовирусной терапии явилось достижение первичного биохимического ответа (на момент окончания этиотропной терапии), однако устойчивого биохимического ответа (после 6 месяцев от завершения терапии) достичь не удалось. В результате мониторинга биохимических показателей уже через 2 месяца после отмены противовирусной терапии отмечается рост биохимической активности. Оценка вирусологического ответа (определение РНК HCV) не проводилась в связи с отсутствием возможностей на момент лечения пациентки.

Далее пациентка находится на диспансерном наблюдении у инфекциониста с диагнозом: «Хронический вирусный гепатит С». В 2001 г. этиология гепатита подтверждается выделением РНК HCV методом ПЦР.

За время наблюдения у пациентки сохраняется биохимическая активность в пределах минимальной, сохраняются и медленно прогрессируют УЗИ-признаки портальной гипертензии, спленомегалия. Пациентка за время наблюдения получает курсы гепатопротекторов, индукторов интерферонов (циклоферон в течение 6 месяцев). В 2002 г. проведена биопсия печени. **Заключение:** пунктат печени содержит три портальных тракта, гидроческая дистрофия (3 балла), воспалительная инфильтрация в портальных трактах (2 балла), интра-лобулярно (2 балла), цепочка лимфоцитов в синусоидах (2 балла), пролиферация желчных протоков (4 балла), фиброз портальных трактов (1 балл). Гистологическая картина соответствует вирусному гепатиту С с минимальной степенью активности.

В возрасте 25 лет пациентка С. попадает в гинекологическое отделение, где оперирована по поводу апоплексии кистозно измененного яичника. Осложнением послеоперационного периода был спонтанный разрыв селезенки с внутрибрюшным кровотечением, проведена спленэктомия с морфологическим исследованием селезенки.

**Заключение биопсии:** в селезенке большое количество клеток с пенистой обширной цитоплазмой (болезнь накопления). Встречаются также гигантские многоядерные макрофаги. В селезенке картина болезни накопления (тезауресмоз) как результат накопления липидов и липопротеинов. Для дифференциальной диагностики между болезнью Гоше и болезнью Нимана-Пика необходимо дополнительное окрашивание.

После получения результатов заключения морфологического исследования биоптата селезенки пациентка С. направлена на консультацию гематолога и генетика, которыми был выставлен диагноз: «Болезнь Гоше». После прове-

денной спленэктомии у пациентки не отмечаются УЗИ-признаки портальной гипертензии, остаются умеренные диффузные изменения в печени, периодически наблюдается гиперферментемия в пределах минимальной биохимической активности. Далее в течение 10 лет пациентка С. находится на диспансерном наблюдении у инфекциониста по месту жительства и гематолога. За время наблюдения отмечается медленное прогрессирование поражения печени, за последний год наблюдения стойко повышаются ферменты (АлАТ, АсАТ) в пределах умеренной биохимической активности, в течение последних трех лет появились боли в костях.

На настоящий момент пациентка дообследована: генотип вируса гепатита С — 3, вирусная нагрузка 2730000МЕ/мл. Проведена фиброэластометрия: фиброз 4 стадия (F4).

УЗИ лимфоузлов подмышечных, шейных, подключичных, паховых. **Заключение:** УЗИ-признаки лимфаденопатии периферических лимфоузлов.

**Заключение** по данным компьютерной томографии: состояние после спленэктомии, послеоперационные изменения. Умеренные диффузные изменения паренхимы печени. Увеличение парааортальных лимфоузлов в воротах печени.

Рентген костей: невыраженное булавовидное вздутие (расширение) дистальной метафизарной части обеих бедренных костей. **Заключение:** подобные изменения могут наблюдаться при болезни Гоше.

Медико-генетическое заключение в клинико-диагностической генетической лаборатории «Мать и дитя»: активность лизосомальных ферментов в лейкоцитах: снижена активность бетаглюкозидазы — 0,4 нмоль/час на мг белка (норма — 5,0–15,0), активность остальных ферментов в пределах нормы. Активность хитотриозидазы в сыворотке крови 2048 нмоль/час/мл (норма — 4,5–32).

Молекулярно-генетическая диагностика болезни Гоше: выявлены 2 мутации в гене глю-

коцереброзидазы: N 3709 в 9 экзоне и L 444P в 10 экзоне, что является абсолютным подтверждением болезни Гоше, I тип, аутосомно-рецессивный.

На настоящий момент пациентка находится на диспансерном учете в поликлинике по месту жительства у инфекциониста, терапевта, наблюдается у гематолога.

Данный случай демонстрирует сложности диагностики заболеваний печени на фоне течения хронического гепатита С при сочетанном ее поражении. На фоне выявления маркеров вирусного поражения в большинстве случаев диагностический поиск заканчивается, заболевание прогрессирует. Дальнейшее развитие заболевания связывают с прогрессированием вирусного поражения печени. Только морфологическая диагностика, выполненная квалифицированными специалистами, позволяет заподозрить другой генез заболевания, как в приведенном примере. Таким образом, необходимо шире применять морфологические методы диагностики заболеваний печени при их прогрессировании, формировании фиброза печени для исключения как наследственных, так и заболеваний другой этиологии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Басистова, А. А. Болезнь Гоше / А. А. Басистова // Поликлиника. — 2008. — № 2. — С. 91–93.
2. Болезнь Гоше у детей / А. А. Баранов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — № 5. — С. 47–52.
3. Болезнь Гоше: патогенез и клинические проявления / Т. М. Букина [и др.] // Вопросы гематологии, онкологии и иммунологии в педиатрии. — 2004. — № 4. — С. 36–42.
4. Краснопольская, К. Д. Наследственные болезни обмена веществ / К. Д. Краснопольская. — М., 2005. — С. 20–22.
5. Протокол ведения пациента с болезнью Гоше / Е. А. Лукина [и др.] // Онкогематология. — 2003. — № 1. — С. 63–70.
6. Болезнь Гоше у детей: проблемы и перспективы / Н. А. Торубарова [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2007. — № 42(3). — С. 32–34.
7. Бейер, Е. М. Биохимическая и генетическая диагностика болезни Гоше и фенотипическая гетерогенность заболевания / Е. М. Бейер, Т. М. Букина, И. В. Цветкова // Вопросы медицинской химии. — № 46(5). — С. 45–47.

Поступила 10.02.2015

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

### УДК 611.018.03:004 СПОСОБ СОЗДАНИЯ ИНТЕРАКТИВНЫХ ТРЕХМЕРНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ РЕЛЬЕФА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ПОЛЫХ ОРГАНОВ И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

*В. В. Коваленко, С. Д. Денисов*

Гомельский государственный медицинский университет  
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

В статье представлен способ получения объемных фотоиллюстраций рельефа слизистых оболочек любых полых органов, приведено описание устройства для его осуществления, а также даны подробные указания по его использованию. Отмечены преимущества разработанного способа перед существующим макроскопическим методом исследования, указаны области его возможного применения.

**Ключевые слова:** рельеф слизистых оболочек, трехмерные изображения, предметная цифровая фотосъемка.