

УДК 616.411-006.32-071]-053.2

**М.В. Ширикiна,
В.О. Кондратьєв,
О.Г. Забудська,
Л.Г. Мошик,
Н.І. Авраменко**

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра госпітальної педіатрії №1
(зав. – д. мед. н., проф. В.О.Кондратьєв)
Обласна дитяча клінічна лікарня
м.Дніпропетровськ
Міська клінічна лікарня №9
м.Дніпропетровськ

Ключові слова: хвороба Гоше,
діти, клінічний випадок
Key words: Goshe disease, children,
clinical case

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ХВОРОБИ ГОШЕ У ДИТИНИ

Резюме. Представлены данные о распространенности и патогенетических механизмах глюкозилцерамидного липидоза (болезни Гоше), в основе которого лежит наследственный дефицит активности глюкоцеребросидазы - фермента, участвующего в переработке продуктов клеточного метаболизма. Рассмотрены клинико-морфологические проявления заболевания, лечебная тактика и прогноз. Проведен анализ типичного клинического случая болезни Гоше I типа у ребенка.

Summary. Article is dedicated to clinical and morphological peculiarities of Goshe disease, the basis of which is hereditary defect of glucocerebrosidase enzymes activity, taking part in the processing of cell metabolism products. Clinical-morphologic manifestations, treatment tactics and prognosis are considered. Typical clinical case of Goshe disease, type I in a child is analyzed.

В основі хвороби Гоше, яка належить до хвороб накопичення, лежить спадковий дефіцит активності ферменту (глюкоцеребросидази), що бере участь у переробці продуктів клітинного метаболізму. У результаті недостатньої активності цього ферменту в макрофагах накопичуються непереробні продукти метаболізму, при цьому клітини набувають характерного вигляду клітин Гоше, або «клітин накопичення». Макрофаги, що переповнені продуктами метаболізму, накопичуються у внутрішніх органах: спочатку в селезінці, потім - у печінці, кістках скелету, кістковому мозку, легенях (звідси термін - «хвороба накопичення») [1,6]. Захворювання вперше описано в 1882 році Пилипом Шарлем Ернстом Гоше, який виявив характерні клітини, що накопичують нерозщеплені жири, у хворого зі збільшеною селезінкою [4]. Хвороба Гоше зустрічається з частотою 1:40000 - 1:60000 у представників усіх етнічних груп, а в популяції євреїв Ашкеназі частота цього захворювання досягає 1:450 [3].

Основні клінічні прояви хвороби Гоше зумовлені накопиченням клітин, що перевантажені продуктами метаболізму, та порушенням їх функцій. Накопичення клітин Гоше в різних органах веде до збільшення їх розмірів (селезінка, печінка) і/або порушення структури й функції (кістки, кістковий мозок, легені). Порушення

роботи макрофагів приводить до розвитку анемії, кровоточивості, дистрофії, крихкості кісток, больових кризів. Найбільш типовими клінічними проявами хвороби Гоше є збільшення розмірів селезінки й печінки, розвиток анемії, тромбоцитопенії, рецидивні болі в кістках або розвиток раптових інтенсивних нападів осалгій. Останні супроводжуються фебрильною лихоманкою й місцевими ознаками гострого запалення у вигляді набряку, гіперемії, що нагадує картину остеомієліту. Рідше хвороба може вперше проявитися переломом кістки внаслідок незначної травми. Ураження кісток найчастіше визначає прогноз захворювання й може привести до тяжкої інвалідизації з порушенням рухової функції внаслідок численних патологічних переломів, деформації кісток і суглобів та необхідністю протезування зруйнованих кульшових або плечових суглобів [6].

Виділяють три типи хвороби Гоше:

- тип I - характеризується відсутністю ознак ураження нервової системи;
- тип II (гострий нейропатичний) – зустрічається у дітей раннього віку й відрізняється тяжким ураженням головного мозку, при цьому хворі рідко доживають до дворічного віку;
- тип III (хронічний нейропатичний) – поєднує більш різномірну групу хворих, у яких ознаки

ураження нервової системи можуть проявлятися як у ранньому, так і в підлітковому віці [2,5].

Тип I є найбільш частим клінічним варіантом хвороби Гоше й зустрічається як у дітей, так і у дорослих. Середній вік хворих на момент діагностики захворювання варіює від 30 до 40 років. Спектр клінічних проявів дуже широкий: з одного боку - «безсимптомні» пацієнти, коли захворювання випадково виявляється при диспансерному обстеженні, з іншого боку - хворі з тяжким перебігом хвороби, масивним збільшенням печінки й селезінки, тяжкою анемією й тромбоцитопенією, вираженим виснаженням і розвитком тяжких, життєво небезпечних ускладнень (кровотечі, розриви й інфаркти селезінки, деструкція кісток). У проміжку між цими полярними клінічними групами перебувають хворі з помірною анемією й майже нормальним складом крові, з наявністю або без ураження кісток [8].

Діагноз хвороби Гоше встановлюється на підставі біохімічного аналізу активності маркерного ферменту – кислої глюкоцереброзидази в лейкоцитах крові [1,8]. Зниження активності ферменту менш ніж на 30% від нормального рівня підтверджує діагноз. Додатковим біохімічним маркером, що є характерним для хвороби Гоше, виступає значне підвищення активності хітотріозидази в сироватці крові. Діагноз хвороби Гоше можна встановити за допомогою молекулярного аналізу гена глюкоцереброзидази. Однак складність і висока вартість цього дослідження обмежують його використання науковими цілями й рідкими випадками важкої діагностики хвороби Гоше [3,6].

Морфологічне дослідження кісткового мозку дозволяє виявити характерні діагностичні елементи - клітини Гоше й одночасно виключити діагноз іншого захворювання системи крові. Рентгенографія кісток скелету необхідна для виявлення й оцінки ступеня ураження кістково-суглобової системи. Зміни кісткової тканини можуть бути представлені дифузним остеопорозом, характерною колбоподібною деформацією стегнових кісток («колби Ерленмейера»), вогнищами остеолізу, остеосклерозу й остеонекрозу. Більш чутливими методами діагностики ураження кісток є ультразвукова денситометрія й магнітно-резонансна томографія, що дозволяють виявити ураження кісток на ранніх стадіях, які не доступні визначенню за допомогою рентгенографії [1].

Лікування хвороби Гоше полягає в призначенні замісної терапії іміглюцеразою (Церезим) - ферментом, отриманим за допомогою генно-

інженерних технологій. Метою такого лікування є запобігання необоротному ураженню кістково-суглобової системи й інших життєво важливих органів (печінка, легені, нирки), а також регресія або ослаблення цитопенічного синдрому, зменшення розмірів селезінки й печінки. При тяжкій формі хвороби Гоше початкова доза церезиму становить 60 Од/кг на місяць. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно 1 раз у 2 тижні. В окремих випадках доза церезиму може бути підвищена до 60 Од/кг на одне введення (120 Од/кг/місяць). При досягненні клінічного ефекту призначається підтримуюче лікування церезимом у дозі 45-15 Од/кг/місяць, довічно [1]. Контроль ефективності замісної ферментної терапії включає моніторинг показників загального аналізу крові (1 раз в 1-3 місяці), біохімічних показників крові (1 раз 3-6 місяців), у тому числі й визначення активності сироваткової хітотріозидази; визначення розмірів селезінки й печінки; оцінку стану кістково-суглобової системи (денситометрія, МРТ, рентгенографія кісток 1 раз в 1-2 роки за показаннями).

Прогноз при хворобі Гоше I типу сприятливий у випадку своєчасного призначення замісної ферментної терапії. При розвитку необоротних ушкоджень кістково-суглобової системи показане ортопедичне лікування. При ураженні життєво важливих внутрішніх органів прогноз визначається ступенем дисфункції уражених органів і розвитком життєзагрозливих ускладнень (кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу й шлунку, прогресуюча дихальна недостатність та ін.) [1,6].

Як клінічний приклад можна розглянути випадок спостереження за хворим Богданом, віком 2,5 року, що неодноразово перебував на лікуванні в обласній дитячій клінічній лікарні м.Дніпропетровська. Хлопчик народився від II вагітності (I вагітність закінчилася самоабортom у першому триместрі), що перебігала на тлі загрози переривання. Пологи термінові, туге обвиття пуповини навколо ший. Маса при народженні – 3000 г, зріст – 52 см. Щеплений вакциною БЦЖ, від гепатиту В. Виписаний з пологового будинку вчасно, на 5 добу. До 1 місяця перебував на грудному вигодовуванні. До 5 місяців не хворів, добре додавав у вазі. З 6-місячного віку часто хворів на ГРВІ, обструктивні бронхіти з важкокупіруваним обструктивним синдромом. На підставі рецидивів обструкції, обтяженого алергоанамнезу (у матері бронхіальна астма), високого рівня Ig E (814 МО/мл) дитині було встановлено діагноз бронхіальної астми. Протягом усього періоду спосте-

реження відзначалася затримка фізичного й психомоторного розвитку. В однорічному віці хлопчик важив 8,5 кг при зрості 71 см, самотійно не ходив. Клінічно прогресував гепатолієнальний синдром, у зв'язку з чим виключався муковісцидоз і целиакія. У віці 1,5 року у хлопчика вперше було відзначено геморагічний синдром у вигляді петехіального висипу. Зберігалася виражена гепатомегалія (+10см), спленомегалія (+14см), за даними доплерографії була виявлена портальна гіпертензія. У стернальному пункті спостерігалася збідніння кісткового мозку, мала кількість мегакаріоцитів. Для уточнення діагнозу хлопчик був госпіталізований у республіканську клінічну лікарню «ОХМАТДИТ». При надходженні до клініки стан був тяжким за рахунок анемічного, геморагічного, гепатолієнального синдромів. Селезінка була величезних розмірів, опускалася до малого тазу, спостерігалися геморагічні елементи висипу на стегнах і гомілкях при тромбоцитопенії $59 \times 10^9/\text{л}$. Хворого консультовано всіма вузькими фахівцями, генетиком, фахівцем центру Гоше. Проведене комплексне обстеження, у ході якого була виключена портальна гіпертензія. На рентгенограмі органів грудної клітки – легеневі поля без інфільтрації, розширена сер-

цева тінь. На рентгенограмі кульшових суглобів – булавоподібна деформація дистальних відділів стегон, остеопороз, вогнища метафізарної деструкції.

В аналізах крові – прояви середньотяжкої анемії, тромбоцитопенії, збільшена ШЗЕ. Показники коагулограми зі зниженням протромбінового індексу (17,8%), тромбінового часу (18,4''), фібриногену плазми. У мієлограмі виявлено значну кількість клітин Гоше, відзначалося звуження мегакаріоцитарного відростка, а також розширення еритрону зі значною перевагою зрілих форм. Висновок генетика – хвороба Гоше, аутосомно рецесивний тип успадкування, ризик для сибсів 25%, β -глюкозидаза 3,94 (норма – $7,2 \pm 2,1$), хітотріоксидаза – 664 (норма 0-159). Висновок гематолога – периферична цитопенія (анемія, тромбоцитопенія), гепатолієнальний синдром. На підставі клініко-анамнестичних даних і додаткових методів дослідження був установлений остаточний діагноз: хвороба Гоше, І тип (не нейропатичний) з інфільтрацією кісткового мозку. Гепатолієнальний синдром, синдром спленізму. Деформація стегнових кісток. Вальгусна деформація стоп. Уроджений порок серця: відкрита артеріальна протока, функціонуюче овальне вікно, НК 0ст.



Рис. 1. Богдан, 2,5 року. Гепатолієнальний, геморагічний синдром, спленізм

Хлопчику була призначена патогенетична терапія ферментативним препаратом церезим у дозі 60 Од/кг на одне введення (120 Од/кг/місяць), гепатопротектори, вітамінотерапія, препарати заліза. На підставі об'єктивних причин уведення церезиму було розпочато через півроку після встановлення діагнозу. При цьому у віці двох років на тлі основного захворювання у хлопчика збільшилась затримка психомоторного й мовного розвитку. За другий рік життя хлопчик виріс лише на 3 см і набрав у вазі 1,0 кг. При зрості 74 см окружність живота на рівні пупка становила 62 см за рахунок спленомегалії (рис. 1). Уже після першої ін'єкції церезиму було відзначено значне поліпшення стану дитини за рахунок деякого зменшення гепатолієнального синдрому, задишки, збільшення фізичної активності. Хлопчик почав намагатися ходити за підтримкою, виявляти цікавість до іграшок (рис. 2). Через два місяці від початку лікування церезимом обсяг живота зменшився на

6 см. При цьому постійно зберігалися прояви геморагічного синдрому у вигляді дрібного петехіального висипу на обличчі й кінцівках, що з'являвся, найчастіше, під час тривалого плачу. В аналізах крові зберігалися прояви тяжкої анемії, тромбоцитопенії, лейкопенії, збільшеної ШЗЕ. Через три місяці від початку введення церезиму в аналізах крові зберігалася анемія легкого ступеня, прояви геморагічного синдрому регресували, об'єм живота зменшився на 8 см. Хлопчик додав у вазі близько 2 кг і почав самостійно ходити.

Таким чином, відсутність пильності лікарів-педіатрів відносно даного захворювання у зв'язку з рідкістю патології часто веде до пізньої діагностики й несвоєчасно розпочатої патогенетичної терапії, коли метаболічні порушення в життєво важливих органах часом вже настільки глибокі, що призначена терапія не має достатнього позитивного ефекту.



Рис. 2. Богдан, 2,5 року. Діагноз: Хвороба Гоше, I тип (не нейропатичний) з інфільтрацією кісткового мозку. Гепатолієнальний синдром, спленізм. Деформація стегнових кісток. Вальгусна деформація стоп

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Болезнь Гоше у детей: проблемы и перспективы /Торубарова Н.А., Басистова А.А., Кошель И.В. и др.// Гематология и трансфузиология.- 1997.-№3.- С.32-37.
2. Два случая болезни Гоше у взрослых / Томилов А.Ф., Колкер Т.Я., Попова О.Н. и др. // Клиническая медицина.-2001.- Т. 79, №12.-С.58-60.
3. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас – справочник / Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блинникова О.Е. – Изд. 2-е, доп.- М.: Практика, 1996.-С.91-93.
4. Результаты спленэктомии при болезни Гоше / Сарницкий И.П., Демидюк П.Ф., Гусева С.А. и др. // Гематология и трансфузиология.- 1986.-Т.31, №7.- С.39-41.
5. Случай длительного течения болезни Гоше с прогрессированием поражения печени/Тесленко В.Г., Слабкая Н.П., Хвистюк С.С., Борисенко Г.В. // Врачебное дело.-1985.-№10.-С.110-111.
6. Терехов Н.Т. Особенности клинического течения болезни Гоше // Врачебное дело.-1989.-№8.-С.28-30.
7. Харченко Г.А., Аронов М.З., Крыжановская А.М. Болезнь Гоше у ребенка 8 месяцев // Педиатрия.-1988.-№11.-С.87-88.
8. Beutler E., Gelbart T. Glucocerebrosidase (Gaucher) disease // Hum. Mutat.- 1996.-N8.-P.207-213.

