

Болезнь Гоше: орфанное заболевание в практике педиатра

Т. А. Бокова

В последние годы особое внимание в нашей стране уделяется проблеме ранней диагностики и лечения орфанных заболеваний.

Редкие (орфанные) заболевания — это встречающиеся с определенной частотой жизнеугрожающие или хронические прогрессирующие заболевания, приводящие без лечения к смерти или пожизненной инвалидизации пациентов. На сегодня в мире их насчитывается более 7,5 тысяч. Большинство из них обусловлено генетическими отклонениями, симптомы многих из них могут быть очевидны уже с рождения или же проявляться в детском, реже в более старшем возрасте. В 2012 г. принят Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в котором впервые на государственном уровне введено понятие редких (орфанных) заболеваний. В нашей стране к орфанным относятся заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 000 населения (статья 44). Одним из заболеваний, включенных в группу орфанных, является болезнь Гоше (код по МКБ-10 E75.2 — «Другие сфинголипидозы»).

Болезнь Гоше (БГ) — наиболее частая форма наследственных ферментопатий из группы лизосомных болезней накопления. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Присутствие двух мутантных аллелей гена ассоциируется со значительным снижением (менее 30% от нормального уровня) каталитической активности β -D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), что приводит к накоплению в лизосомах макрофагов глюкоцереброзида. Ген глюкоцереброзидазы картирован на хромосоме 1q21. Частота БГ в общей популяции составляет 1:40 000–1:60 000; среди евреев-ашкенази (выходцев из Восточной Европы) — 1:450–1:800 [1]. Возраст манифестации заболевания широко варьирует — от рождения до старости.

В зависимости от клинического течения выделяют 3 типа БГ:

- тип 1 — ненеуропатический;
- тип 2 — инфантильный или острый нейропатический;
- тип 3 — подострый нейропатический.

Тип 1 является самым частым. В отличие от 2-го и 3-го типов при данном типе нервная система в патологический процесс не вовлекается [1–4].

При БГ 1-го типа основными клиническими проявлениями являются: задержка физического и полового развития, гепатоспленомегалия, геморрагический и астенический синдромы (ассоциированы с тромбоцитопенией, анемией или панцитопенией), нарушение подвижности в суставах, патологические переломы, боли в костях (костные кризы).

Наиболее ранним признаком БГ 1-го типа заболевания является спленомегалия. Селезенка может увеличиваться в размерах в 5–80 раз. По мере прогрессирования заболевания и увеличения размеров органа возможно развитие инфарктов или разрыва селезенки с возникновением фатального кровотечения. Гепатомегалия выражена в меньшей степени и развивается, как правило, в более поздние сроки заболевания, при этом функция печени не страдает. Геморрагический синдром, обусловленный тромбоцитопенией и нарушением функции тромбоцитов, проявляется в виде развития подкожных гематом, повышенной кровоточивости слизистых оболочек, длительных кровотечений после малых оперативных вмешательств, экстракции зубов, меноррагий и пр. Поражение костно-суставной системы может протекать как в виде бессимптомной остеопении и колбообразной деформации дистальных отделов бедренных костей (колбы Эрленмейера), так и в виде тяжелейшего остеопороза, сопровождающегося множественными патологическими переломами и ишемическими некрозами, приводящим к развитию вторичных остеоартрозов и тяжелых необратимых ортопедических дефектов. У трети больных отмечаются хронические боли в костях. Они могут протекать в виде костных кризов — мучительной, интенсивной боли, чаще в области нижних или верхних конечностей, сопровождающейся гиперемией и болезненностью в области суставов, снижением двигательной активности, лихорадкой, ознобом, повышением уровня маркеров воспаления (лейкоцитоз, повышенная скорость оседания эритроцитов).

При БГ 2-го типа клинические симптомы проявляются уже на первом году жизни, часто уже в первое полугодие. Заболевание имеет быстро прогрессирующее течение и характеризуется задержкой психомоторного развития с потерей ранее приобретенных навыков, нарушением глотания, часто осложняющимся аспирационной пневмонией, тризмом, билатеральным фиксированным косоглазием, гиперрефлексией, положительным симптомом Бабинского, прогрессирующей спастичностью с ретракцией шеи, приступами тонико-клонических судорог, резистентных к традиционной противосудорожной терапии, развитием гепатоспленомегалии.

При БГ 3-го типа неврологические проявления сходны с таковыми при БГ 2-го типа, но возникают, как правило, позже (в 5–6 лет и старше) и протекают менее выражено. Для данного типа характерны окуломоторные

расстройства, экстрапирамидная и мозжечковые нарушения, генерализованные тонико-клонические судороги, миоклонии. Снижение интеллекта может проявляться от незначительных изменений вплоть до тяжелой деменции. Течение заболевания медленно прогрессирующее.

Диагностика БГ основывается на выявлении характерных клинических проявлений — задержка физического и полового развития, астенический синдром, повышенная кровоточивость, боли в костях и суставах, гепатоспленомегалия, указание в анамнезе на переломы, реже — неврологическая симптоматика в виде глазодвигательной апраксии или сходящегося косоглазия, атаксии, снижение интеллекта и др., на изменениях в клиническом анализе крови — тромбоцитопения, лейкопения, анемия или панцитопения, наличие признаков гепатоспленомегалии при УЗИ органов брюшной полости, выявление диффузного остеопороза, колбообразной деформации дистальных отделов бедренных и проксимальных отделов большеберцовых костей, очагов остеолизиса, остеосклероза и остеонекроза по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) или рентгенографии костей скелета, патологических переломов. Проведение морфологического исследования костного мозга позволяет выявить клетки Гоше и одновременно исключить диагноз гемобластоза или лимфопролиферативного заболевания как причины цитопении и гепатоспленомегалии.

«Золотым» стандартом диагностики БГ является определение активности β -D-глюкозидазы в лейкоцитах (сухие пятна крови) — при БГ она снижена. Также диагностическим маркером может являться повышение активности хитотриозидазы — гидролитического фермента, синтезируемого активированными макрофагами в сыворотке крови, и ДНК-диагностика.

Основой патогенетического лечения БГ является проведение ферментозаместительной терапии (ФЗТ) (показана при БГ 1-го и 3-го типов). При БГ 2-го типа она не эффективна (препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер).

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке представлены следующие препараты для ФЗТ:

- имиглюцераза — рекомбинантная глюкоцереброзидаза, синтезируемая клеточной линией, полученной из яичников китайских хомячков;
- велаглюцераза альфа — очищенная форма фермента глюкоцереброзидазы, полученная посредством технологии рекомбинантной ДНК линии человеческих клеток.

В связи с гетерогенностью заболевания доза ферментного препарата для каждого больного подбирается индивидуально (от 30–60 ЕД/кг на введение при 1-м типе до 120 ЕД/кг при 3-м типе) и вводится один раз в 2 недели в/в капельно. Доза может повышаться или снижаться в зависимости от степени достижения терапевтического эффекта на основании оценки клинических проявлений.

Важно помнить, что ошибочно и необоснованно при БГ проведение спленэктомии, так как это может привести к развитию тяжелых последствий: цирроза печени, деформаций костей и суставов, костных кризов, фиброза легких, проведению повторных пункций костного мозга и других инвазивных диагностических мероприятий (биопсия печени, селезенки), оперативному лечению костных кризов (часто ошибочно рассматриваются как проявления остеомиелита), назначению кортикостероидов с целью купирования цитопенического синдрома и препаратов железа (анемия при БГ носит характер «анемии воспаления»).

В качестве клинического примера приводится история развития ребенка А., 2004 г. рождения.

Диагноз: болезнь Гоше 3-го типа (E75.2) (гомозиготная мутация L444P в гене GBA).

Осложнения: смешанный тетрапарез. Симптоматическая фокальная эпилепсия. Косоглазие содружественное сходящееся альтернирующее. Нарушение психоречевого развития. Килевидная деформация грудной клетки. Грудной кифоз III ст. S-образный левосторонний сколиоз II ст. Остеопороз. Гепатоспленомегалия. Вторичная дилатационная кардиомиопатия. НК 0 ст.

Анамнез жизни: мальчик от первой беременности, протекавшей без осложнений, роды срочные, вес при рождении 3330 г, длина 54 см. Раннее развитие без особенностей. В возрасте 2 мес выявлено снижение уровня гемоглобина до 98 г/л, по данным УЗИ — спленомегалия. Ребенок получил два курса терапии препаратами железа, однако значимого эффекта получено не было. С одного года на фоне гипертермии и фебрильных судорог стало отмечаться сходящееся косоглазие.

В возрасте 1 г 3 мес мальчик госпитализирован в гематологическое отделение, где проведена стерильная пункция. В пунктате выявлены клетки Гоше. По данным УЗИ: гепатоспленомегалия (печень +4,5 см, селезенка до +20 см из-под края реберной дуги), в анализе крови снижение уровня гемоглобина до 90 г/л; тромбоцитов — до 114 тыс. Ед/мкл. Образцы крови направлены на генетическое исследование, в результате которого установлено снижение активности фермента β -D-глюкозидазы до 1,8 нМ/мг/час и повышение уровня хитотриозидазы до 951,6 нМ/мл/час. Проведена ДНК-диагностика — обнаружена гомозиготная мутация L444P в гене GBA. Подтвержден диагноз: болезнь Гоше.

В возрасте 1 г 6 мес (04.2006 г.) ребенок начал получать ФЗТ препаратом имиглюцеразы в дозе 40 ед/кг в/в 1 раз в 14 дней. При контрольном обследовании через 6 мес от начала терапии отмечается сокращение размеров печени (до +2,5 см) и селезенки (до +12 см из-под края реберной дуги); нормализация показателей крови (гемоглобин — 121 г/л, тромбоциты — 214 тыс. Ед/мкл). Однако с 5 лет у ребенка стали отмечаться приступы повышенной сонливости с нарушением дыхания, цианозом носогубного треугольника, судорожными движениями рук, гиперсаливацией, повторяющиеся до 5–7 раз в сутки; периодичность приступов составляла 1 раз в 7–10 дней. При обследовании по данным электроэнцефалографии патологии не выявлено, на МРТ головного мозга установлена умеренно выраженная вторичная вентрикуломегалия боковых желудочков. Ребенок консультирован психоневрологом, в терапию добавлены препараты вальпроевой кислоты пролонгированного действия, леветирацетама дигидрохлорида и топирамата. Доза препарата ФЗТ повышена до 120 ед/кг.

За 2 года комплексной терапии, включающей высокие дозы имиглюцеразы, у ребенка улучшились показатели физического развития (рис.), уменьшились размеры печени и селезенки, улучшилась структура их паренхимы, снизился уровень хитотриозидазы (до 527,5 нМ/мл/час). Отмечается положительная динамика и со стороны неврологического статуса: исчезновение симптома Грефе, нарастание мышечного тонуса, улучшение координаторных и двигательных навыков, активная наработка словарного запаса (более 20 слов). Однако сохраняется сходящееся косоглазие.



Рис. Клинический пример — ребенок А., 2004 г. рождения

Литература

1. Stirnemann J., Belmatoug N., Camou F., Serratrice C. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments // *Int J Mol Sci.* 2017, Feb. 17; 18 (2), pii: E441. DOI: 10.3390/ijms18020441.
2. Grabowski G. A., Andria G., Baldellou A. et al. Pediatric nonneuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements // *Eur J Pediatr.* 2004, v. 163, p. 58–66.
3. Vellodi A., Bembi B., de Villemeur T. B. et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus // *J Inherit Metab Dis.* 2001, v. 24, p. 319–327.
4. Болезнь Гоше у детей. Клинические рекомендации. 2016. 28 с.

Т. А. Бокова, доктор медицинских наук, профессор

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Контактная информация: bta2304@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2019.69.16.003

Болезнь Гоше: орфанное заболевание в практике педиатра/ Т. А. Бокова
Для цитирования: Лечащий врач № 9/2019; Номера страниц в выпуске: 21-23
Теги: ранняя диагностика, ферментопатия, глюкоцереброзидаза

© «Открытые системы», 1992-2019. Все права
защищены.